



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

La salud mental de nuestra infancia y la pandemia

M. J. Indart De Arza

Comentarios

Crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Tratamiento con hormona de crecimiento

A. Keselman

Transmisión de la tuberculosis en niños y adolescentes

N. E. González

Artículos originales

Salud y discapacidad en niñas y niños argentinos con cardiopatías congénitas complejas operadas. Resultados a los dos años de vida

J. C. Gómez, et al.

Traslado no programado de pacientes pediátricos desde una sala de internación general a una unidad de cuidados intensivos

A. A. Villa de Villafañe, et al.

Impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

P. Taffarel, et al.

Tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Experiencia de un centro

A. B. Ariza Jiménez, et al.

Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes

A. Varea, et al.

Prevalencia de infección tuberculosa latente e incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares mayores de 5 años en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

A. Blumenfeld, et al.

Comunicación breve

Calidad de vida relacionada con la salud en niños y niñas con síndrome de Down

E. Fernández Scotto, et al.

Artículo especial

Hiperconectados: las niñas, los niños y los adolescentes en las redes sociales. El fenómeno de *TikTok*

S. B. Pedrouzo, et al.

Actualización

Enfermedad hepática en la fibrosis quística pediátrica. Una revisión de los conocimientos actuales

G. Costaguta, et al.

Reportes de casos

Síndrome colestásico como forma de presentación de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso pediátrico

M. V. Rojas Ortiz, et al.

Abscesos cerebrales por *Dermacoccus nishinomiyaensis* como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica

J. Triguy, et al.

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*: reporte de 14 casos luego de un año de iniciada la pandemia por COVID-19

X. Juárez, et al.

Sífilis congénita e infarto hepático, una asociación no reportada. Descripción de un caso pediátrico

G. Costaguta, et al.

Trasplante cardíaco por hemocromatosis. Caso pediátrico

C. Alcántara, et al.

Tumor de células yuxtglomerulares (reninoma) como causa de hipertensión arterial en la adolescencia. A propósito de un caso

L. A. Pompozzi, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

La importancia de la sospecha clínica de loxoscelismo

M. L. Fontana, et al.

Cartas al Editor

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

La erupción dentaria en un lactante de cinco meses reveladora de una carencia en vitamina C

R. P. Beranger, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Percepciones y sentimientos de niños argentinos pospandemia por COVID-19

J. L. Cabana, et al.

Neumoterol® Aerosol

Budesonide + Formoterol



Presentaciones:

80/4.5 mcg. Aerosol x 120 dosis
160/4.5 mcg. Aerosol x 120 dosis

Descarga la App para
acceder a instructivos
de uso de todos
nuestros dispositivos.

IOS



ANDROID



CONTRA LOS PARÁSITOS...

Mebutar



La familia de mebendazol más completa para tratar las enteroparasitosis más frecuentes e infecciones mixtas.



MEBUTAR 200

Mebendazol

EN LAS ENTEROPARASITOSIS MÁS FRECUENTES

MEBUTAR Compuesto

Mebendazol - Tinidazol

EN LAS INFECCIONES MIXTAS



LA GRAN PREGUNTA

FLORATIL®
Saccharomyces boulardii **CNCM I-745®**



¿SON TODOS LOS PROBIÓTICOS LO MISMO?



- Nuevo y audaz ensayo clínico directo que refuerza su superioridad.¹
- Doble eficacia demostrada: reduce la duración de la diarrea en 12 horas y limita los riesgos de recaída.^{1,4}
- **70 años de experiencia** y más de **300 millones de pacientes tratados** en todo el mundo.⁵
- Cepa probiótica **bien investigada** en la diarrea aguda pediátrica con **29 estudios**.²
- Probiótico único recomendado en **guías internacionales** (ESPGHAN, WGO).^{2,3}

**NUEVO
2022**



CABEZA-A-CABEZA

Evidencia clínica en el manejo de la diarrea aguda en niños



**PIONEROS
EN PROBIÓTICOS
NUESTRO
PRIMER SIGLO**

1. Altcheh J, Carosella MV, Ceballos A, et al. 'Randomized, direct comparison study of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus multi-strained *Bacillus clausii* probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis', *Medicine*, 101:36 (2022), e30500. 2. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. 'Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update', *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 71:2 (2020), 261-269. 3. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. 'Acute diarrhea in adults and children: a global perspective', *Journal of clinical gastroenterology*, 47:1 (2013), 12-20. 4. Biloo AG, Memon MA, Khakheli SA, et al. 'Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea', *World journal of gastroenterology*, WJG, 12:28 (2006), 4557. 5. Data on file. Biocodex.



VER PROSPECTO



VER ESTUDIO

BIOCODEX



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica
Zepita 3178 - CABA C1285ABF
Argentina

SABEMOS DE PIEL

TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS DEL PAÑAL

Cicatrizante

Antiséptica

Regeneradora de la piel



PREVENCIÓN DE LA DERMATITIS DEL PAÑAL

Calma

Hidrata

Suaviza la piel



CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Cicatrizo heridas

Regenera la piel

Antiséptica



Hipoglós

Más de **80 años** cuidando juntos la salud de la piel | Marca **#1** recomendada por médicos pediatras¹

Expertos en la **dermatitis** del pañal

Sea parte de nuestra comunidad de Profesionales: andromaco.com/profesionales
0800-333-0033 - contacto@andromaco.com.ar

1. Reporte Close Up mercado Hipoglós - Marzo 2023



Andrómaco

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



MACRIL

Betametasona - Gentamicina - Miconazol



NO ES LO MISMO

Su formulación es clave en la eficacia del tratamiento.¹

☒ **ESTABILIDAD DE SUS COMPONENTES**
asegura su eficacia de principio a fin.²

☒ **PROPIEDADES EMOLIENTES**
complementan su acción terapéutica.^{3,6}

☒ **PH LIGERAMENTE ÁCIDO**
restaura la defensa natural de la dermis.^{2,6}

Ref.: 1. Bergstrom KG, Strober BE. Principios del tratamiento tópico. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 7 edición. Capítulo 217. Tomo 4. 2091 - 2096. 2. Prospecto Macril. 3. Rawlings, A.V. and Lombard, K.J. A review on the extensive skin benefits of mineral oil. Int J Cosmet Sci. 34: 511-518. (2012). 4. Czarnowicz, T. et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 127, Issue 4, 1091 - 1102.e7. 5. Ghadiali, R., Hollier-Sorensen, L., & Elias, P. M. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. Journal of the American Academy of Dermatology. 26(3): 387-396. (1992). 6. <https://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/cetearyl-alcohol>. Proksch E. Department of Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany. pH in nature, humans and skin. J Dermatol. 2018 Sep;45(9):1044-1052. doi:10.1111/1346-8138.14489. Epub 2018 Jun 4.



Andrómaco

Sea parte de la comunidad de profesionales:
> andrómaco.com/profesionales
> 0800 333 0033 - contacto@andrómaco.com.ar

40
AÑOS

Macril®
SIEMPRE ACIERTA

LIBRE
DE DEET

AULO GELIO®



**UN ESCUDO
NATURAL PARA
QUE SIGAS
DISFRUTANDO LA
VIDA AL AIRE
LIBRE.**

PROTECCIÓN
NATURAL

**REPELENTE NATURAL DE INSECTOS A BASE
DE ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA**

SEGUINOS



PROTECCIÓN PARA TODA LA FAMILIA



Repele y ahuyenta moscas,
mosquitos, bichos colorados,
pulgas, jejenes y tábanos.
Para toda la familia.
Especialmente indicado para
embarazadas, bebés y niños.

MODO DE USO: APLICAR SOBRE LA PIEL,
EVITANDO EL CONTACTO CON LOS OJOS
Y LABIOS.



REFORZAR
CADA 120 min.



SE PUEDE APLICAR
SOBRE LA PIEL



A PARTIR DE
LOS 6 MESES.



NO MANCHA
LA ROPA



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

Producto cosmético autorizado por el Ministerio de Salud. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO. LEA ATENTAMENTE EL PROSPECTO.

Sulfadiazina de Plata + Lidocaína + Vitamina A

Platsul-A®

Mejora la
cicatriz
en Cirugía
Plástica

De **Primera Elección**
en todo tipo de **Heridas,**
Quemaduras y Úlceras

Aerosol
Crema
Gasa / Apósito
Gasa en Rollo



- Alivia el dolor
- Favorece la reepitelización
- Evita la formación y elimina el Biofilm
- Fácil aplicación
- Amplio Espectro Antimicrobiano, incluidos Pseudomonas, SARMS, SAMS, Pyogenes y C. albicans

www.soubeiranchobet.com.ar

SCH SOUBEIRAN
CHOBET



farm-x®

Farm-X repara y cicatriza la piel con la calidad y eficacia de siempre.

Cicatrizante

Reparadora



Farm-X Polvo

FÓRMULA

Cada 100 g: Óxido de zinc 20 g, Undecilenato de zinc 10 g, Propionato de sodio 3 g, Ácido Salicílico 0.60 g, excipientes c.s.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

- Dermatitis agudas secretantes.
- Heridas accidentales y post-quirúrgicas.
- Quemaduras.
- Escaras por decúbito.
- Úlceras varicosas.
- Micosis de los pliegues y espacios interdigitales.
- Balanopostitis.
- Intértrigos de los pliegues en lactantes, niños y adultos.
- Dermatitis del pañal.



Farm-X Crema

FÓRMULA

Cada 100 g: Óxido de zinc 5 g, Undecilenato de zinc 2.5 g, Propionato de sodio 0.85 g, Ácido Salicílico 0.50 g, excipientes c.s.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

- Heridas accidentales y post-quirúrgicas.
- Quemaduras.
- Úlceras varicosas.
- Eritrodermias.
- Micosis en general.
- Dermatitis por contacto.
- Dermatitis del pañal.
- Protección integral de la piel.



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

SEGUINOS



farm_x_crema



farmxcrema

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 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

Dr. Mariano Ibarra

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba)

Dr. Ernesto Alda (Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Marcelo Boer (Bariloche, Río Negro)

Dra. Miriam Edith Bruno (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

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

Dr. Facundo García Bournissen (Canadá)

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

Dr. Pablo Justich (España)

Dr. Pablo Lapunzina (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

Dra. Hebe González Pena

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.

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

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

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

Editorial

La salud mental de nuestra infancia y la pandemia
Miguel Javier Indart De Arza e202310055

Comentarios

Crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Tratamiento con hormona de crecimiento
Ana Keselman e202202967

Transmisión de la tuberculosis en niños y adolescentes
Norma E. González e202202963

Artículos originales

Salud y discapacidad en niñas y niños argentinos con cardiopatías congénitas complejas operadas. Resultados a los dos años de vida
Jessica C. Gómez, Guillermina Soraiz, Pamela Zabala, Gabriela Bauer, María J. Martínez Cáceres e202202568

Traslado no programado de pacientes pediátricos desde una sala de internación general a una unidad de cuidados intensivos
Anibal A. Villa de Villafañe, Néstor D. Panattieri, Silvio Torres, Federico E. Bustos, María E. Cuencio Rodríguez, María F. Vázquez, Valeria García, Alejandro Siaba Serrate, Manuel Rocca Rivarola e202202772

Impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos
Pedro Taffarel, Jessica Widmer, Ángeles Fiore, Ana P. Rodríguez, Claudia Meregalli, Facundo Jorro Barón e202202806

Tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Experiencia de un centro
Ana B. Ariza Jiménez, Cristina Pérez García, Carmen De la Cámara Moraño e202202753

Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes
Ana Varea, Liliana Disalvo, María V. Fasano, Marisa Sala, Ana J. Avico, María Á. Azrack, Gisel Padula, Horacio F. González e202202815

Prevalencia de infección tuberculosa latente e incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares mayores de 5 años en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Alejandro Blumenfeld, Fernando Rubinstein, Patricia Mancini, Edgardo G. Knopoff e202202813

Comunicación breve

Calidad de vida relacionada con la salud en niños y niñas con síndrome de Down
Eugenia Fernández Scotto, Alfredo Eymann e202202756

Artículo especial

Hiperconectados: las niñas, los niños y los adolescentes en las redes sociales. El fenómeno de TikTok
Silvina B. Pedrouzo, Laura Krynski e202202674

Actualización

Enfermedad hepática en la fibrosis quística pediátrica. Una revisión de los conocimientos actuales
Guillermo Costaguta, Natalie Patey, Fernando Álvarez e202202905

Reportes de casos

Síndrome colestásico como forma de presentación de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso pediátrico
María V. Rojas Ortiz, Lucía Queizan, Juliana Moscato, Ernestina Sarmiento, Fabián Salgueiro e202202762

Abscesos cerebrales por *Demacoccus nishinomiyaensis* como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica
Jessica Triguy, Ana L. Tolín, Sonia Peña, Celeste Ballester, Ángela Gallardo, María J. Aguilar Fixman e202202804

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*: reporte de 14 casos luego de un año de iniciada la pandemia por COVID-19
Ximena Juárez, Rebeca Flores Yavi, Romina Balboa, Erika Matteucci, Carmen Burundarena, María F. Causarano, Sandra Miranda, Patricia Dondoglio, Cecilia Echave, Rosana Pereda, Aldo Cancellara e202202805

Sífilis congénita e infarto hepático, una asociación no reportada. Descripción de un caso pediátrico
Guillermo Costaguta, Alejandro Costaguta, José Lipsich, Héctor G. Oxilia, Fernando Álvarez e202202719

Trasplante cardíaco por hemocromatosis. Caso pediátrico
Carlos Alcántara, María F. Mendoza, Dyan G. Lúa, Sergio Ruiz, Patricia Romero, Alejandra Contreras-Ramos, Alejandro Bolio e202202775

Tumor de células yuxtglomerulares (reninoma) como causa de hipertensión arterial en la adolescencia. A propósito de un caso
Luis A. Pompozzi, Adriana Iturzaeta, María I. Deregibus, Silvina Steinbrun, María del Valle Centeno e202202835

¿Cuál es su diagnóstico?

La importancia de la sospecha clínica de loxoscelismo
María L. Fontana, Valeria García, Néstor Panattieri, Verónica Torres, Shirley Lisperguer, Florencia Vázquez, Andrés Villa de Villafañe, María E. Cuencio e202202826B

Cartas al Editor e202310073

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios e202310080

Archivos hace 75 años

La erupción dentaria en un lactante de cinco meses reveladora de una carencia en vitamina C
Raúl P. Beranger, Mario M. Etchegoyen e202310135

**Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**
Percepciones y sentimientos de niños argentinos pospandemia por COVID-19

Jorge L. Cabana, Mirta G. Garategaray, María S. Ciruzzi, Claudio R. Pedra, Patricia Jauregui, Camila Lorenzo e202310054

Editorial

Pediatric mental health and the pandemic
Miguel Javier Indart De Arza e202310055

Comments

Growth in small for gestational age children. Growth hormone therapy
Ana Keselman e202202967

Tuberculosis transmission among children and adolescents
Norma E. González e202202963

Original articles

Health and disability in Argentine children with complex congenital heart disease undergoing surgery. Outcomes at 2 years of life
Jessica C. Gómez, Guillermina Soraiz, Pamela Zabala, Gabriela Bauer, María J. Martínez Cáceres e202202568

Unplanned transfer of pediatric patients from the general ward to the intensive care unit
Aníbal A. Villa de Villafañe, Néstor D. Panattieri, Silvio Torres, Federico E. Bustos, María E. Cuencio Rodríguez, María F. Vázquez, Valeria García, Alejandro Siaba Serrate, Manuel Rocca Rivarola e202202772

Impact of the implementation of a sedation and analgesia protocol in a pediatric intensive care unit
Pedro Taffarel, Jessica Widmer, Ángeles Fiore, Ana P. Rodríguez, Claudia Meregalli, Facundo Jorro Barón e202202806

Growth hormone treatment in small for gestational age children. A single-center experience
Ana B. Ariza Jiménez, Cristina Pérez García, Carmen De la Cámara Moraño e202202753

Effectiveness of weekly and daily iron administration for the prevention of iron deficiency anemia in infants
Ana Varea, Liliana Disalvo, María V. Fasano, Marisa Sala, Ana J. Avico, María Á. Azrack, Gisel Padula, Horacio F. González e202202815

Prevalence of latent tuberculosis infection and incidence of tuberculin conversion among school contacts older than 5 years in the City of Buenos Aires
Alejandro Blumenfeld, Fernando Rubinstein, Patricia Mancini, Edgardo G. Knopoff e202202813

Brief report

Health-related quality of life in children with Down syndrome
Eugenia Fernández Scotto, Alfredo Eymann e202202756

Special article

Hyperconnected: children and adolescents on social media. The TikTok phenomenon
Silvina B. Pedrouzo, Laura Krynski e202202674

Review

Cystic fibrosis liver disease in children – A review of our current understanding
Guillermo Costaguta, Natalie Patey, Fernando Álvarez e202202905

Case reports

Cholestatic syndrome as a presentation of non-Hodgkin lymphoma. A pediatric case report
María V. Rojas Ortiz, Lucía Queizan, Juliana Moscato, Ernestina Sarmiento, Fabián Salgueiro e202202762

***Demacoccus nishinomiyaensis* brain abscesses as the first manifestation of chronic granulomatous disease**
Jessica Triguy, Ana L. Tolín, Sonia Peña, Celeste Ballester, Ángela Gallardo, María J. Aguilar Fixman e202202804

Invasive *Haemophilus influenzae* disease: A report of 14 cases one year after the COVID-19 pandemic outbreak
Ximena Juárez, Rebeca Flores Yavi, Romina Balboa, Erika Matteucci, Carmen Burundarena, María F. Causarano, Sandra Miranda, Patricia Dondoglio, Cecilia Echave, Rosana Pereda, Aldo Cancellara e202202805

Congenital syphilis and hepatic infarction, a not previously reported association. A pediatric case report
Guillermo Costaguta, Alejandro Costaguta, José Lipsich, Héctor G. Oxilia, Fernando Álvarez e202202719

Cardiac transplantation due to hemochromatosis. A pediatric case report
Carlos Alcántara, María F. Mendoza, Dyan G. Lúa, Sergio Ruiz, Patricia Romero, Alejandra Contreras-Ramos, Alejandro Bolio e202202775

Juxtaglomerular cell tumor (reninoma) as a cause of arterial hypertension in adolescents. A case report
Luis A. Pompozzi, Adriana Iturzaeta, María I. Deregibus, Silvina Steinbrun, María del Valle Centeno e202202835

What is your diagnosis?

The importance of clinical suspicion of loxoscelism
María L. Fontana, Valeria García, Néstor Panattieri, Verónica Torres, Shirley Lisperguer, Florencia Vázquez, Andrés Villa de Villafañe, María E. Cuencio e202202826B

Letters e202310073

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries e202310080

Archivos 75 years ago

Teeth eruption in a five-month-old infant revealing a vitamin C deficiency
Raúl P. Beranger, Mario M. Etchegoyen e202310135

SAP Committees and Working Groups

Perceptions and feelings of Argentine children post pandemic COVID-19
Jorge L. Cabana, Mirta G. Garategaray, María S. Ciruzzi, Claudio R. Pedra, Patricia Jauregui, Camila Lorenzo e202310054



La salud mental de nuestra infancia y la pandemia

Miguel Javier Indart De Arza^a

En la pandemia COVID-19, además de los efectos biológicos generados por el virus, una serie de afecciones se vieron agravadas con consecuencias biológicas, socioeconómicas, culturales y políticas. Cuadros similares variaban según los contextos sociales en los que se desarrollaban, y estos últimos, además, muchas veces contribuyeron a agravar enfermedades preexistentes. Esta situación se denomina “sindemia”, neologismo resultante de la unión de dos palabras (sinergia y pandemia), acuñado por el antropólogo Merrill Singer en la década de los 90 para explicar la variación en la exposición y riesgo de VIH en diferentes comunidades, especialmente en grupos con trastornos por abuso de sustancias, que también han tenido exposición a la violencia.¹

Estamos asistiendo en estos tiempos a un aumento de incidencia de trastornos mentales pediátricos y, además, los casos que se presentan tanto en la consulta ambulatoria como en los departamentos de urgencias son de una gravedad mayor a la observada en épocas prepandémicas, generando una amplia gama de problemas de salud, consecuencias sociales y económicas relevantes.

Se sabe que un ambiente que promueva el crecimiento, con una nutrición adecuada y pleno de estímulos sensoriales, cognitivos y emocionales, va desarrollando un cerebro con funciones altamente integradas y capaces de ofrecer respuestas múltiples y complejas.

Por el contrario, condiciones socioeconómicas adversas, como por ejemplo el maltrato o deficiencias afectivas y nutricionales, están asociadas con el establecimiento de trastornos en la salud física y mental, determinando que un ambiente hostil en etapas tempranas pueda tener consecuencias persistentes.²

Estos trastornos son diversos, y los denominamos por las manifestaciones que presentan: síntomas de ansiedad, depresión, el amplio espectro de trastornos de la conducta, (niños con comportamientos oposicionistas/desafiantes, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad –TDAH– cuadros de excitación psicomotriz, autoagresiones e intentos autolíticos). Otras veces son la consecuencia de uno o varios eventos adversos, como el trastorno por estrés postraumático o trastornos del desarrollo, para citar alguno de ellos.

Además, durante la pandemia COVID-19 existieron una serie de factores que complicaron la asistencia y detección de situaciones de salud mental. El aislamiento social preventivo y obligatorio generó dificultades para consultar a centros asistenciales, ya que muchos de ellos se encontraban cerrados o reconvertidos en centros de asistencia dedicados al COVID-19.

También se cerraron escuelas, escuelas especiales y centros terapéuticos que le daban los variados tratamientos que esta población necesitaba.

No debe olvidarse que las familias vivían

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10055>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10055.eng>

Cómo citar: Indart De Arza MJ. La salud mental de nuestra infancia y la pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202310055.

^a Vicepresidente 1°

Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Miguel Javier Indart De Arza: migueljavierindart@gmail.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.

confinadas y los conflictos no tenían otras vías de canalizarse, por lo que fueron más frecuentes las situaciones de violencia familiar.

Los cuidadores tuvieron dificultades económicas, muchos de ellos con duelos familiares difíciles de transitar y con la comunicación con el exterior limitada a la virtualidad. La brecha socioeconómica mostró que los niños de familias con menos recursos fueran más susceptibles a los efectos deletéreos del aislamiento. Y en aquellos que tenían mejor acceso a la virtualidad provocaba largas permanencias en las redes y frente a pantallas, sin la adecuada supervisión parental, y sin tener el contacto personal tan importante para el desarrollo del psiquismo.

Un estudio realizado en la Argentina mostró “que los niños han sido los más afectados y los menos escuchados” durante la pandemia.³

Otro aspecto que merece nuestra atención son las experiencias adversas, como el maltrato infantil y adolescente, entendido como la exposición a situaciones de abuso y de negligencia en el cuidado. Son situaciones cuyos efectos son acumulativos desde la concepción hasta la edad adulta, con consecuencias persistentes que afectan la salud física y mental de los individuos.⁴ Los niños, niñas y adolescentes maltratados presentan mayor riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos, y en la pandemia hubo dificultad para poder detectar las situaciones de violencia que ocurrían en los hogares.

Diversos estudios afirman que los síntomas inherentes a la salud mental durante la pandemia COVID-19 han variado según la edad.⁵

En preescolares el aislamiento y el miedo por la seguridad familiar determinaron aumento de comportamientos disruptivos, aburrimiento, necesidad de atención, y ansiedad. También se constató aumento de trastornos fonoaudiológicos y generalizados del desarrollo.

En escolares, se evidenció un aumento de las consultas por sintomatología mental. Las causas más frecuentes fueron ansiedad, síntomas depresivos y estrés postraumático.

Si bien es un problema multifactorial, la doble imposición de la malnutrición por déficit como por exceso aumentaron en este tiempo. En el año anterior a la pandemia, las visitas a centros de atención pediátrica por estas causas se mantuvieron estables, pero comenzaron a aumentar precipitadamente durante el período

de la pandemia, prácticamente duplicando la frecuencia anualizada.⁶

En adolescentes, la proporción de consultas a departamentos de urgencias relacionadas con la salud mental fue significativamente más alta. La proporción de pacientes internados por violencia familiar, crisis de ansiedad, de excitación psicomotriz aumentaron en los centros de internación pediátricos.

En las unidades de cuidados intensivos pediátricos se verificó un incremento en la admisión de pacientes graves por conductas autoagresivas o intentos autolíticos, mientras las otras causas pediátricas de ingresos a las unidades de cuidados críticos disminuían en intensidad y frecuencia.⁶

La teoría sindémica implica que existen condiciones locales socioeconómicas y políticas que contribuyen a la morbilidad múltiple en una determinada comunidad. Las formas de abordaje de una pandemia como la ocasionada por el COVID-19 impactó de manera diferente en algunas respecto a otras.

Actualmente enfrentamos un aumento de la demanda por cuadros de salud mental y es necesario respuestas integradas, articuladas entre diferentes disciplinas y sectores.

Se necesitan mejores servicios de atención para pacientes con crisis conductual, excitación psicomotriz o idea autolítica a nivel hospitalario y de un sistema integrado de redes, garantizando el acceso de los cuadros más graves a los hospitales especializados y de los más leves a centros de atención primaria de la salud. También se requieren propuestas educativas adecuadas, con centros terapéuticos que puedan realizar un seguimiento eficaz, levantar un alerta en los casos con aumento de la sintomatología, y de un sistema de trabajadores sociales que puedan visitarlos en sus domicilios y puedan trabajar con la comunidad que rodea a ese paciente. Entre otras muchas intervenciones, podemos pensar en la implementación global de terapias grupales para niñas, niños, adolescentes y sus cuidadores, y la ayuda de la telemedicina integrada con lo anterior para abordar sus necesidades psicológicas.

No hay duda que la salud mental de NNyA fue una de los aspectos más afectados por la pandemia, y que sus efectos se extenderán en el tiempo. Pero, por otra parte, sirvió para visibilizar una problemática creciente y muchas veces relegada. ■

REFERENCIAS

1. Yadav UN, Rayamajhee B, Mistry SK, Parsekar SS, Mishra SK. A syndemic perspective on the management of non-communicable diseases amid the COVID-19 pandemic in low- and middle-income countries. *Front Public Health*. 2020;8:508.
2. Champion J, Javed A, Lund C, Sartorius N, et al. Public mental health: required actions to address implementation failure in the context of COVID-19. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):169-82.
3. Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S107-22.
4. Nemeroff CB. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron*. 2016; 89(5):892-909.
5. Bittner Gould J, Walter HJ, Bromberg J, Correa ET, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on mental health visits in pediatric primary care. *Pediatrics*. 2022;150(6):e2022057176.
6. Cushing AM, Liberman DB, Pham PK, Michelson KA, et al. Mental health revisits at US pediatric emergency departments. *JAMA Pediatr*. 2023;177(2):168-76.



Pediatric mental health and the pandemic

Miguel Javier Indart De Arza^a

During the COVID-19 pandemic, in addition to the biological effects from the virus, a series of conditions were aggravated by biological, socioeconomic, cultural, and political issues. Similar patterns varied depending on the social contexts in which they occurred, and the latter, moreover, often contributed to worsening pre-existing diseases. This is called a “syndemic,” a neologism resulting from synergy and pandemic, coined by anthropologist Merrill Singer in the 1990s to explain the variation in HIV exposure and risk in different communities, especially among groups with substance abuse disorders, which have also been exposed to violence.¹

We are currently witnessing an increase in the incidence of pediatric mental disorders and, in addition, cases seen both in outpatient settings and emergency departments are now more serious than those observed in pre-pandemic years, generating a wide range of health problems and relevant social and economic consequences.

It is known that an environment that promotes growth, with an adequate nutrition and plenty of sensory, cognitive, and emotional stimuli, helps to develop a brain with highly integrated functions, capable of providing multiple and complex responses. On the contrary, adverse socioeconomic conditions, such as abuse or emotional and nutritional deficiencies, are associated with the development of physical and mental health disorders, determining that a hostile environment in the early stages of life may have

persistent consequences.²

These disorders are diverse, and we refer to them based on their manifestations: symptoms of anxiety, depression, or a broad spectrum of behavioral disorders (children with oppositional/defiant behavior, attention deficit disorder with or without hyperactivity [ADHD], psychomotor agitation, self-harm and self-injury attempts). Other times, they are the result of one or more adverse events, such as post-traumatic stress disorder or developmental disorders, to name just a few.

In addition, during the COVID-19 pandemic, several factors hindered the mental health care and screening situation. The mandatory lockdown made it difficult for patients to attend health care centers because many of them were closed or turned into centers dedicated to COVID-19.

Schools, special education schools, and therapeutic centers that provided the various treatments required by this population were also closed.

It should not be forgotten that families were living together during the lockdown and there was no other way of channeling conflicts; therefore, situations of family violence became more frequent.

Caregivers had financial difficulties, many of them faced the loss of their loved ones, and communication with the outside world was limited to virtual contact. The socioeconomic gap demonstrated that children from families

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10055>.eng

To cite: Indart De Arza MJ. Pediatric mental health and the pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202310055.

^a First Vice-Chair.
Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondence to Miguel Javier Indart De Arza: migueljavierindart@gmail.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.

with fewer resources were more susceptible to the deleterious effects of the lockdown. In contrast, children with better access to virtual spaces spent a long time using social media and in front of screens, without adequate parental supervision and without the personal contact that is so important for the development of the psyche.

A study carried out in Argentina showed that “children have been affected the most and listened to the least” during the pandemic.³

Another aspect that is worth noting are adverse experiences, such as child and adolescent maltreatment, understood as exposure to situations of abuse and neglect in terms of care. The effects of these situations are cumulative, from conception to adulthood, with persistent consequences that affect the physical and mental health of individuals.⁴ Abused children and adolescents are at greater risk of suffering psychiatric disorders and, during the pandemic, it was difficult to detect situations of violence occurring at home.

Several studies state that the symptoms inherent to mental health during the COVID-19 pandemic varied according to age.⁵

Among preschoolers, the lockdown and fear regarding family safety led to increased disruptive behaviors, boredom, need for attention, and anxiety. An increase was also observed in speech and generalized developmental disorders.

Among schoolchildren, there was an increase in consultations due to mental symptoms. The most frequent causes were anxiety, depressive symptoms, and post-traumatic stress.

Although it is a multifactorial problem, the double burden of malnutrition –by the coexistence of undernutrition along with overweight and obesity– increased during the pandemic. In the year prior to the pandemic, visits to pediatric clinics for these causes remained stable, but began to increase hastily during the pandemic, nearly doubling their annual frequency.⁶

Among adolescents, the proportion of consultations to emergency departments related to mental health was significantly higher. The proportion of patients hospitalized due to family violence, anxiety attacks, and psychomotor agitation increased in children's hospitals.

In pediatric intensive care units, there was an increase in the admission of critically ill patients due to self-harm and self-injury attempts, while other pediatric causes of admission to critical care units decreased in intensity and frequency.⁶

The syndemic theory implies that there are

local socioeconomic and political conditions that contribute to multimorbidity in a given community. The ways of dealing with a pandemic, such as that caused by COVID-19, impacted some individuals differently than others.

We are currently facing an increase in the demand for mental health care, and it is necessary to provide integrated responses, in coordination with different disciplines and sectors.

Better health care services are needed for patients with behavioral emergencies, psychomotor agitation or self-harm ideas at the hospital level, together with an integrated network system, to warrant access to specialized hospitals for the most severe cases and to primary health care centers for mild cases. Adequate educational proposals are also required, with therapeutic centers capable of carrying out an effective follow-up, raising an alert in cases of increased symptoms, and offering a system of social workers who can visit patients at home and work with the community surrounding them. Among many other interventions, we can think of the global implementation of group therapies for children, adolescents, and their caregivers, and the help of telemedicine integrated with this to address their psychological needs.

There is no doubt that the mental health of children and adolescents was one of the aspects most affected by the pandemic, and that its effects will extend over time. However, on the other hand, the pandemic helped to make visible a growing and often neglected problem. ■

REFERENCES

1. Yadav UN, Rayamajhee B, Mistry SK, Parsekar SS, Mishra SK. A syndemic perspective on the management of non-communicable diseases amid the COVID-19 pandemic in low- and middle-income countries. *Front Public Health*. 2020;8:508.
2. Campion J, Javed A, Lund C, Sartorius N, et al. Public mental health: required actions to address implementation failure in the context of COVID-19. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):169-82.
3. Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S107-22.
4. Nemeroff CB. Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron*. 2016;89(5):892-909.
5. Bittner Gould J, Walter HJ, Bromberg J, Correa ET, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on mental health visits in pediatric primary care. *Pediatrics*. 2022;150(6):e2022057176.
6. Cushing AM, Liberman DB, Pham PK, Michelson KA, et al. Mental health revisits at US pediatric emergency departments. *JAMA Pediatr*. 2023;177(2):168-76.



Crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Tratamiento con hormona de crecimiento

Ana Keselman^a

Se define como pequeños para la edad gestacional (PEG) a niños cuyo peso y/o talla al nacer sea menor a -2 DE de la media para su edad gestacional. Las causas de la detención del crecimiento fetal son múltiples y pueden clasificarse en placentarias, maternas y fetales. Este último grupo puede obedecer a causas genéticas y epigenéticas que conforman un grupo heterogéneo con dismorfología asociada y falta de crecimiento posnatal.¹

Estos niños tienen más riesgo de ser bajos durante la infancia y finalizar con tallas adultas menores a lo que corresponde por su edad, sexo, talla objetivo genética (TOG) y población de origen. El riesgo a quedar bajos es 5 veces mayor en niños nacidos con bajo peso y 7 veces mayor en los nacidos con talla baja; se encontró que alrededor del 20 % de los adultos bajos han sido PEG.

Una vez nacidos, el 86 % de estos niños presentan velocidades de crecimiento de recuperación (*catch up*). En la mayoría de los casos el *catch up* se produce hasta los 2 años en los nacidos a término y hasta los 3 años en los pretérminos.²

Una vez realizado el *catch up*, los niños crecen en el periodo prepuberal en forma similar a los nacidos con peso y talla adecuados para su edad gestacional (AGA). Durante la pubertad se

han descrito inicios tempranos o progresiones rápidas de la misma, picos de velocidad máxima (PHV) más tempranos, de menor amplitud y duración, pubarca y adrenarca precoces y fusión más temprana del cartílago de crecimiento. Estos parámetros auxológicos y clínicos deben ser tenidos en cuenta por el riesgo de terminar con tallas finales más bajas.

El tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (hrGH) está indicado en niños que no han hecho *catch up* de forma espontánea.³ Esta indicación ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) a partir de los 2 años de edad cronológica, por la *European Agency of the Evaluation of Medical Products* (EMA), a partir de los 4 años, y en el año 2010 en Argentina (Resolución 2091/2010, Ministerio de la Nación) a partir de los 5 años.⁴ El objetivo del tratamiento es alcanzar una talla dentro de lo normal en la infancia y una talla final adecuada para la población, sexo y TOG.

Si bien hay muchas publicaciones que evalúan la eficacia del uso de rhGH en esta patología, pocos trabajos han sido realizados en forma aleatorizada con grupos control. Maiorana y col.⁵ presentan una revisión sistematizada donde describen 4 artículos de moderado a alto impacto que incluyeron 391 pacientes. Refieren

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02967>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02967.eng>

Cómo citar: Keselman A. Crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Tratamiento con hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202967.

^a División de Endocrinología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Consultora, Comité Nacional de Endocrinología. Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Ana Keselman: ana_keselman@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.

una ganancia de talla final de 1,5 DE (9,5 cm) para niños tratados vs. 0,25 DE (1,6 cm) para los no tratados. De todas maneras, alrededor de un 15 % no logró alcanzar una talla final adecuada. Si bien lo ideal es iniciar el tratamiento a edades tempranas, Lem y col.⁶ describen en niños en etapa puberal y con una predicción de talla menor a -2 DE, la utilidad de combinar el tratamiento de rhGH con análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), esta última durante 2 años, para mejorar la talla final. Los pacientes referidos crecieron con el tratamiento combinado 35,5 cm y 24,5 cm en varones y niñas respectivamente.

Durante los primeros años de tratamiento, su efectividad se ha correlacionado con el inicio a menor edad, menor puntaje de DE de talla, dosis de rhGH y talla parental. En el segundo año, la mayor correlación fue la velocidad de crecimiento del primer año.

Los niños PEG incluyen un grupo heterogéneo de pacientes, dentro del cual se encuentran prematuros y síndromes genéticos. Es fundamental su diagnóstico ya que pueden no responder al tratamiento con rhGH, necesitar otro tipo de medicación o tener contraindicado su uso (síndrome de Bloom, síndrome de SHORT, entre otros). Dentro de los síndromes se incluye también el síndrome de Silver Russell (SRS) el cual ha sido aceptado como indicación de uso de rhGH por ser beneficioso, con mejoría de talla, composición corporal, apetito, desarrollo motor y reducción de los episodios de hipoglucemia. Los prematuros responden en forma adecuada y similar a los PEG a partir de los 3 años por lo cual se recomendaría su uso si no han realizado *catch up*.

El tratamiento también mejora parámetros metabólicos: aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa, mejoría de la tensión arterial sistólica y diastólica, disminución de niveles de colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL) durante y luego de años de suspendido el tratamiento.⁷ Se describe una mejoría en la calidad de vida de estos niños, mejora de su autoestima e imagen corporal, pero existen controversias sobre cambios cognitivos.

El tratamiento con rhGH es bien tolerado. De todas maneras, estos niños pueden tener menor insulino-sensibilidad y dado que la rhGH puede incrementar los niveles de glucemia e insulina y generar insulino-resistencia, se deben controlar estos parámetros. Varios estudios demostraron que estos eventos son reversibles. El tratamiento también puede aumentar los niveles de factor

de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y proteína transportadora del IGF (IGFBP-3) los cuales se deben controlar durante el mismo. También puede producir cefaleas e hipertensión endocraneana.

CONCLUSIÓN

Los niños PEG son un grupo heterogéneo. Conocer las diferentes etiologías ayuda a realizar el diagnóstico correcto y evaluar las diferentes opciones de tratamientos y expectativas sobre la respuesta a los mismos. Argentina ha aprobado el tratamiento con rhGH a partir de los 5 años por lo cual es fundamental la detección, diagnóstico y derivación temprana para iniciar el mismo en forma adecuada.

El tratamiento con rhGH es efectivo en estos niños; de todas maneras, un 15 % pueden no responder al mismo. Es necesario iniciar el tratamiento con rhGH en forma temprana idealmente lejos del inicio de la pubertad, con el fin de mejorar la talla final y composición corporal; de todas maneras, en caso de haber iniciado la pubertad, se debe considerar la posibilidad de asociar a la rhGH análogos de GnRH para prolongar el periodo prepuberal.

Se debe monitorear el tratamiento, desde el punto de vista auxológico y del laboratorio. Es fundamental evitar la ganancia excesiva de peso para disminuir el riesgo de síndrome metabólico y trabajar en equipo multidisciplinario en el control y tratamiento de estos niños. ■

REFERENCIAS

- Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MC, Alves CA. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95 Suppl 1: S23-9.
- Kalberg 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.
- Boguszewski M, Mericq V, Ignacio Bergada, Damiani D, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr*. 2011;11:66.
- Comité nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización: Indicaciones actuales ara el uso de la hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):89-95.
- Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(3):e519-31.
- Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4096-105.
- Finken M, van der Steen M, Smeets C, Walenkamp M, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation and Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):851-94.

Growth in small for gestational age children. Growth hormone therapy

Ana Keselman^a 

A small for gestational age (SGA) child is defined as a child whose birth weight and/or birth length is less than -2 SD of the mean for their gestational age. There are multiple causes of fetal growth restriction, which may be classified into placental, maternal, and fetal causes. The latter may be due to genetic and epigenetic causes, making up a heterogeneous group with associated dysmorphology and postnatal growth failure.¹

These children have a greater risk for being short during childhood and end up with an adult height below the average height for their age, sex, genetic target height (GTH), and population of origin. The risk for being short is 5 times higher in children born with a low birth weight and 7 times higher in those born with short stature; approximately 20% of short adults were found to have been SGA.

Once born, 86% of these children show catch-up growth velocities. In most cases, catch-up occurs up to 2 years of age in term infants and up to 3 years of age in preterm infants.²

After catch-up, the prepubertal growth observed in these children is similar to that of children born with a weight and length that is adequate for gestational age (AGA). An early onset or rapid progression of puberty, earlier

peak height velocity (PHV) of smaller amplitude and duration, earlier pubarche and adrenarche, and earlier fusion of the growth plate have been described during puberty. Such auxological and clinical parameters must be taken into account because of the risk of ending up with a shorter final height.

Treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) is indicated in children who have not shown spontaneous catch-up growth.³ This indication has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) as of 2 years of chronological age, by the European Medicines Agency (EMA) as of 4 years of age, and in Argentina as of 5 years of age since 2010 (Resolution 2091/2010, National Ministry).⁴ The goal of treatment is to achieve a height within the normal range during childhood and a final height adequate for the population, sex, and GTH.

Although many studies have assessed the effectiveness of rhGH for this condition, few studies have been conducted in a randomized manner with control groups. Maiorana et al.,⁵ provided a systematic review describing 4 studies of moderate to high impact that included 391 patients. They reported a final height gain of 1.5 SD (9.5 cm) in children who received treatment versus 0.25 SD (1.6 cm) in untreated children. In

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02967.eng>

To cite: Keselman A. Growth in small for gestational age children. Growth hormone therapy. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202967.

^a Division of Endocrinology, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez. City of Buenos Aires, Argentina. Advisor for the National Committee on Endocrinology. Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondence to Ana Keselman: ana_keselman@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.

any case, approximately 15% of children failed to reach an adequate final height. Although it is ideal to start treatment at an early age, Lem et al.,⁶ described, in pubertal children with a predicted height of less than -2 SD, the usefulness of combining rhGH treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa), the latter for 2 years, to improve their final height. The patients treated with the combined treatment grew 35.5 cm and 24.5 cm, respectively.

During the first years of treatment, a correlation has been established between its effectiveness and a younger age at onset, and a lower SD score for height, rhGH dose, and parental height. In the second year, the strongest correlation was observed with growth velocity in the first year.

SGA children include a heterogeneous group of patients, including preterm infants and those with genetic syndromes. Their diagnosis is essential because they may not respond to rhGH treatment, require other types of medication, or have contraindications to its use (Bloom syndrome or SHORT syndrome, among others). These syndromes also include Silver-Russell syndrome (SRS), which has been recognized as an indication for rhGH use due to its benefits, with improvements in height, body composition, appetite, motor development, and fewer hypoglycemia episodes. Preterm infants respond adequately and similarly to SGA children as of 3 years of age, so rhGH use would be recommended if they have not shown catch-up growth.

Treatment also improves metabolic parameters: increased lean mass, reduced fat mass, improved systolic and diastolic blood pressure, and reduced total cholesterol, and high- and low-density lipoproteins (HDL and LDL) levels during treatment and years after discontinuation.⁷ An improvement in the quality of life of these children, with improved self-esteem and body image have been described, but there are controversies regarding cognitive changes.

Treatment with rhGH is well tolerated. However, these children may have a lower insulin sensitivity, and since rhGH may increase blood glucose and insulin levels and result in insulin resistance, these parameters should be monitored. Several studies have shown that these events are reversible. rhGH treatment may also increase the levels of insulin-like

growth factor 1 (IGF-1) and IGF-3 transporter protein (IGFBP-3), which should be monitored during treatment. It may also cause headaches and endocranial hypertension.

CONCLUSION

SGA children are a heterogeneous group. Being aware of the different etiologies helps to make the correct diagnosis and consider the different treatment options and expectations about the response to them. Argentina has approved treatment with rhGH as of 5 years of age, so an early detection, diagnosis, and referral is critical to initiate treatment appropriately.

Treatment with rhGH is effective in these children; however, 15% may not respond to it. It is necessary to start rhGH treatment early, ideally far from the onset of puberty, in order to improve final height and body composition; however, if puberty has started, the possibility of associating rhGH with GnRHa to prolong the pre-pubertal period should be considered.

Auxological and laboratory parameters should be monitored during treatment. It is critical to avoid excessive weight gain to reduce the risk for metabolic syndrome and to work as a multidisciplinary team in the management and control of these children. ■

REFERENCES

- Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MC, Alves CA. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95 Suppl 1: S23-9.
- Kalberg 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.
- Boguszewski M, Mericq V, Ignacio Bergada, Damiani D, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatr*. 2011; 11:66.
- Comité nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización: Indicaciones actuales ara el uso de la hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(1):89-95.
- Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2009; 124(3):e519-31.
- Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(11):4096-105.
- Finken M, van der Steen M, Smeets C, Walenkamp M, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation and Implications. *Endocr Rev*. 2018; 39(6):851-94.

Transmisión de la tuberculosis en niños y adolescentes

Norma E. González^a 

La situación generada por la pandemia por COVID-19 en el mundo ha revertido los avances que venían lográndose sobre el control de la tuberculosis. En 2021, el número estimado de muertes causadas por la tuberculosis fue más del doble del número causado por el VIH/SIDA. Según el informe 2022 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la reducción en el número de notificaciones de tuberculosis en 2020 y 2021 sugiere que la cantidad de personas con tuberculosis no diagnosticada y no tratada ha aumentado, y, en consecuencia, hay más muertes por tuberculosis y mayor transmisión comunitaria de la infección.¹

Enfrentar los desafíos del manejo de la tuberculosis en la infancia y adolescencia exige conocer y abordar la problemática desde todos sus aspectos; en este sentido, el artículo publicado en este número de *Archivos Argentinos de Pediatría* sobre una población de escolares expuestos a tuberculosis aporta valiosa información, enfocando un aspecto particular del control de la enfermedad en la comunidad.

El trabajo de Blumenfeld y col. evalúa la transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* entre niños y adolescentes en escuelas de un área de la Ciudad de Buenos Aires con alta carga de tuberculosis, y señala las dificultades en la aceptación para la realización de las pruebas diagnósticas y en la adherencia al tratamiento

preventivo.² Las escuelas son entornos donde el espacio diariamente compartido y la proximidad facilitan la transmisión de la tuberculosis. Evitar la propagación de la tuberculosis en las instituciones educativas es parte del cuidado integral que debe brindarse durante la niñez y adolescencia.

Se recomienda que los contactos convivientes y otros contactos cercanos de personas con tuberculosis pulmonar deberían ser evaluados para detección de tuberculosis. La investigación de contactos es el procedimiento sistemático para localizar a las personas enfermas o infectadas de tuberculosis entre los que han pasado tiempo con alguien que tiene tuberculosis en su etapa infecciosa. Consiste en la identificación, la evaluación clínica, la realización de pruebas diagnósticas y la provisión del tratamiento apropiado contra la tuberculosis de los casos con enfermedad o el tratamiento preventivo de personas sin tuberculosis activa.³

El estudio de contactos prioritario es el de los convivientes del caso contagiante. También se considera que tienen riesgo de infectarse las personas que comparten con el enfermo de tuberculosis el mismo espacio por una o más noches, o durante periodos extensos del día, en los últimos tres meses desde la identificación del caso o desde el inicio de los síntomas. Los contactos frecuentes que comparten diariamente una jornada de trabajo o estudio deberán incluirse

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02963>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02963.eng>

Cómo citar: González NE. Transmisión de la tuberculosis en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202963.

^a Unidad Neumotisiología, Hospital Gral. de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Norma E. González: negonza@intramed.net



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.

en este grupo, especialmente si el caso índice tiene exámenes microbiológicos positivos, es muy sintomático respiratorio y/o tiene lesiones extensas o cavidades en la radiografía de tórax.^{4,5}

Para detectar rápidamente aquellos contactos con prioridad de toma de conducta terapéutica la OMS recomienda identificar a los que pueden estar enfermos de tuberculosis y presentan alguno de estos síntomas: tos de más de 2 semanas de duración, fiebre de más de 2 semanas, pérdida o falta de ganancia de peso en los últimos 3 meses, y/o radiografía de tórax patológica. A los sintomáticos respiratorios que pueden expectorar, también se indica realizar el estudio microbiológico de esputo (baciloscopia o técnicas moleculares rápidas como el XpertMTB).⁴

La prueba tuberculínica no debe usarse como instrumento para detectar al enfermo, ya que no distingue tuberculosis infección de tuberculosis enfermedad y además puede dar resultados falsos negativos.⁴

La brecha entre los casos de tuberculosis detectados y los estimados es un grave problema sanitario, y los niños y adolescentes jóvenes son los grupos con mayor disparidad. Los principales desafíos para resolver esta situación incluyen reducir las oportunidades perdidas para la prevención de la tuberculosis, y aumentar la detección de la enfermedad en la población pediátrica.⁶

Es crucial la búsqueda activa de casos, y el tratamiento preventivo (quimioprofilaxis) de quienes tienen riesgo de enfermar, ya que los niños con infección por *M. tuberculosis* podrían convertirse en futuros casos de tuberculosis. La efectividad del tratamiento preventivo de la tuberculosis para evitar el desarrollo de la enfermedad en niños y adolescentes con infección por tuberculosis se ha estimado en el 91 %.⁷ Los menores de 5 años, inmunocomprometidos y los recientemente infectados son los contactos que más se benefician con la quimioprofilaxis.

En promedio, entre el 5 % y el 10 % de las personas con infección de tuberculosis desarrollan la enfermedad a lo largo de sus vidas. El riesgo de contraer la enfermedad de tuberculosis después de la infección aumenta en edades pediátricas, particularmente entre los niños pequeños y en personas con afecciones como el VIH, en quienes la progresión de la enfermedad también es más rápida.

Las recomendaciones sobre el manejo de contactos pediátricos y adolescentes^{3,4,5} son precisas, y señalan que luego de haber

descartado tuberculosis enfermedad, se indica tratamiento preventivo a los grupos de riesgo:

- Menores de 5 años, sin tener en cuenta el resultado de la PPD.
- VIH positivos y otros inmunocomprometidos de cualquier edad, sin tener en cuenta el resultado de la PPD.
- Contactos mayores de 5 años con tuberculosis infección. (PPD positivo o viraje tuberculínico).

En el estudio realizado por Blumenfeld y col. se pone en evidencia la necesidad de facilitar la realización de las pruebas de detección de infección, las radiografías de tórax y el seguimiento de los contactos ya que se detectó un número importante de pérdidas de seguimiento y falta de adherencia a la indicación del tratamiento preventivo.

La tuberculosis es una enfermedad prevalente en las comunidades pobres y vulnerables, lo que contribuye a un mayor empobrecimiento y una mayor vulnerabilidad de esas poblaciones.⁶ Es fundamental fortalecer las acciones que se llevan a cabo para proporcionar un tratamiento preventivo de la tuberculosis oportuno y eficaz a todos los contactos con riesgo de enfermar. Aportes como el presentado por Blumenfeld y su equipo, permiten, tal como concluye su artículo, obtener información para orientar estrategias. ■

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022. [Consulta: 5 de diciembre de 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
2. Blumenfeld A, Rubinstein F, Mancini P, Knopoff EG. Prevalencia de infección tuberculosa latente e incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares mayores de 5 años en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202813.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020. [Consulta: 5 de diciembre de 2022] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022. [Consulta: 5 de diciembre de 2022] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>
5. Jiménez S, Núñez M. Guía Práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con tuberculosis en el primer nivel de atención. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2019. [Consulta: 5 de diciembre de 2022] Disponible en: <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/diagnostico-y-tratamiento-de-las-personas-con-tuberculosis-en-pna>
6. Graham SM, Marais BJ, Amanullah F. Tuberculosis in Children and Adolescents: Progress and Perseverance. *Pathogens*. 2022;11(4):392.
7. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973-84.

Tuberculosis transmission among children and adolescents

Norma E. González^a 

The situation caused by the COVID-19 pandemic in the world has reversed the progress that had been made in tuberculosis control. In 2021, the estimated number of deaths from tuberculosis was more than double the number caused by HIV/AIDS. According to the World Health Organization (WHO) 2022 report, the reduction in the number of tuberculosis notifications in 2020 and 2021 suggests that the number of people with undiagnosed and untreated tuberculosis has increased, resulting in more tuberculosis deaths and greater community transmission.¹

Facing the challenges of tuberculosis management in childhood and adolescence requires knowing and addressing the problem from all its aspects. In this sense, the article published in this issue of *Archivos Argentinos de Pediatría* about a population of schoolchildren exposed to tuberculosis provides valuable information, focusing on a particular aspect of the control of tuberculosis in the community.

The study by Blumenfeld et al. assesses the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* among children and adolescents in schools located in an area of the City of Buenos Aires with a high burden of tuberculosis, and points out the difficulties in the acceptance of diagnostic tests and adherence to preventive management.² Schools are settings where everyday shared space and proximity

facilitate the transmission of tuberculosis. Preventing the spread of tuberculosis in schools is part of the comprehensive care that should be provided during childhood and adolescence.

The recommendation is to have household contacts and other close contacts of persons with pulmonary tuberculosis screened for tuberculosis. Contact tracing is the systematic procedure for locating individuals who are ill or infected with tuberculosis among those who have spent time with someone who has infectious tuberculosis. It consists of the identification, clinical assessment, diagnostic testing, and provision of appropriate tuberculosis treatment for cases with tuberculosis disease or preventive treatment for those without active tuberculosis.³

Contacts sharing the household with the infectious case should be tested as a priority. Persons who share the same room with the tuberculosis patient for 1 or more nights, for extended periods of the day, in the past 3 months since the identification of the case, or since the onset of symptoms are also considered at risk for infection. Frequent contacts who share their work or school environment on a daily basis should be included in this group, especially if the index case has positive microbiological tests, many respiratory symptoms and/or extensive or cavitated lesions on the chest X-ray.^{4,5}

To rapidly detect those contacts who are a

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02963.eng>

To cite: González NE. Tuberculosis transmission among children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202963.

^a Unit of Pulmonary Medicine, Hospital Gral. de Niños Pedro de Elizalde. City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Norma E. González: negonza@intramed.net



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.

priority for therapeutic management, the WHO recommends identifying those who may have tuberculosis disease and any of the following symptoms: cough for more than 2 weeks, fever for more than 2 weeks, weight loss or lack of weight gain in the past 3 months, and/or pathological chest X-ray. For patients with respiratory symptoms who can cough effectively, a sputum microbiology test (sputum smear or rapid molecular diagnostic techniques, such as Xpert MTB) is also indicated.⁴

The tuberculin test should not be used to screen for tuberculosis disease because it does not distinguish tuberculosis infection from tuberculosis disease and may also yield false-negative results.⁴

The gap between detected and estimated tuberculosis cases is a serious health problem, and children and young adolescents are the groups in whom the disparity is greatest. Major challenges to address this situation include reducing missed opportunities for tuberculosis prevention and increasing tuberculosis detection in the pediatric population.⁶

Active case-finding and preventive treatment (chemoprophylaxis) of those at risk for tuberculosis is critical, as children with *M. tuberculosis* infection may become future cases of tuberculosis disease. The effectiveness of tuberculosis preventive management to avoid the development of tuberculosis disease in children and adolescents with tuberculosis infection has been estimated at 91%.⁷ Children younger than 5 years, immunocompromised children, and those recently infected are the contacts who benefit the most from chemoprophylaxis.

On average, 5–10% of people with tuberculosis infection develop tuberculosis disease during their lifetime. The risk for developing tuberculosis disease after infection increases at pediatric ages, especially among young children and people with conditions such as HIV, in whom disease progression is also more rapid.

Recommendations on the management of pediatric and adolescent contacts³⁻⁵ are specific, stating that once tuberculosis disease has been ruled out, preventive treatment is indicated for at-risk groups:

- Children under 5 years of age, regardless of tuberculin test (PPD) result.

- HIV-positive and other immunocompromised persons of any age, regardless of tuberculin test (PPD) result.
- Contacts older than 5 years with tuberculosis infection (positive PPD or tuberculin conversion).

The study conducted by Blumenfeld et al. highlights the need to facilitate the performance of infection detection tests, chest X-rays, and contact tracing, since a significant number of loss to follow-up and lack of adherence to the indication of preventive management were detected.

Tuberculosis is a prevalent disease among poor and vulnerable communities, which contributes to the greater impoverishment and vulnerability of these populations.⁶

It is essential to strengthen the actions taken to provide timely and effective tuberculosis preventive management to all contacts at risk of developing the disease. Contributions such as the one provided by Blumenfeld and his team allow, as stated in their article, to obtain information to guide strategies. ■

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022. [Accessed on: December 5th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
2. Blumenfeld A, Rubinstein F, Mancini P, Knopoff EG. Prevalencia de infección tuberculosa latente e incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares mayores de 5 años en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202813.
3. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020. [Accessed on: December 5th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: WHO; 2022. [Accessed on: December 5th, 2022]. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>
5. Jiménez S, Núñez M. Guía Práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con tuberculosis en el primer nivel de atención. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2019. [Accessed on: December 5th, 2022]. Available at: <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/diagnostico-y-tratamiento-de-las-personas-con-tuberculosis-en-pna>
6. Graham SM, Marais BJ, Amanullah F. Tuberculosis in Children and Adolescents: Progress and Perseverance. *Pathogens*. 2022;11(4):392.
7. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020; 395(10228):973-84.



Salud y discapacidad en niñas y niños argentinos con cardiopatías congénitas complejas operadas. Resultados a los dos años de vida

Jesica C. Gómez^a , Guillermina Soraiz^a , Pamela Zabala^a , Gabriela Bauer^b ,
María J. Martínez Cáceres^a

RESUMEN

Introducción. Las cardiopatías congénitas complejas son las malformaciones más frecuentes con una importante carga de morbilidad. Se busca conocer el estado de salud y discapacidad de niños operados en un hospital de tercer nivel.

Población y métodos. Fueron evaluados en las áreas de crecimiento, neurodesarrollo y discapacidad 84 pacientes entre 21 y 39 meses de edad operados con circulación extracorpórea durante el primer año de vida.

Resultados. La mayoría de los niños crece por debajo del percentil 50 en los tres parámetros, con mayor compromiso en aquellos con síndrome genético asociado. La frecuencia de discapacidad fue del 55 %. En el grupo con CC aislada, la gravedad de la cardiopatía y el examen neurológico patológico al alta se asociaron con discapacidad ($p = 0,047$ y $p = 0,03$). Contar solo con cobertura de salud pública se asocia a un menor acceso a intervenciones oportunas ($p = 0,02$).

Conclusiones. Cerca de la mitad de los pacientes evoluciona con discapacidad moderada-grave. Es competencia del equipo de salud conocer las morbilidades más allá del aspecto cardiovascular y los factores de riesgo. Las barreras en el acceso a las intervenciones adecuadas advierten a los profesionales sobre la relevancia de buscar estrategias para vencerlas y lograr el máximo potencial de desarrollo de los pacientes.

Palabras clave: cardiopatías congénitas; procedimientos quirúrgicos cardiovasculares; crecimiento; trastornos del neurodesarrollo.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02568>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02568.eng>

Cómo citar: Gómez J, Soraiz G, Zabala P, Bauer G, Martínez Cáceres MJ. Salud y discapacidad en niñas y niños argentinos con cardiopatías congénitas complejas operadas. Resultados a los dos años de vida. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202568.

^a Consultorio de Condiciones Crónicas Complejas, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Jesica C. Gómez: gomezjesica87@gmail.com

Financiamiento: beca de investigación otorgada por la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 25-1-2022

Aceptado: 26-8-2022



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

Las cardiopatías congénitas (CC) son las malformaciones más frecuentes en el recién nacido; ocasionan una importante carga de morbilidad en los primeros años y a lo largo de la vida. En nuestro país nacen alrededor de 7000 niños con CC al año; alrededor del 50 % de estos niños requieren cirugía en el primer año de vida¹ y se estima el 85 % de supervivencia a la edad adulta.² Por ello, la investigación sobre la morbilidad a largo plazo ha adquirido mayor relevancia.

Los niños con CC se encuentran en mayor riesgo de desnutrición y de presentar compromiso en el crecimiento. A su vez, una proporción de los pacientes con cirugía correctora o paliativa se encuentra en riesgo de evolucionar con arritmias o insuficiencia cardíaca.³⁻⁵ Además, el 12 % de las CC presenta anomalías cromosómicas asociadas,⁶ lo que contribuye a que estos pacientes presenten otras discapacidades fuera del aspecto cardiovascular.

La prevalencia del compromiso en el neurodesarrollo es amplia y varía entre un 20 % y un 60 %, dependiendo de la edad y el dominio.^{7,8}

Se han descrito factores de riesgo respecto al retraso en el neurodesarrollo en niños con cardiopatías congénitas: circulación extracorpórea (CEC), hipoxemia crónica, nacimiento pretérmino, microcefalia, síndrome genético asociado (SG), convulsiones, necesidad de membrana de circulación extracorpórea (ECMO) o reanimación cardiopulmonar (RCP), examen neurológico anormal previo o posterior a la cirugía,² así como factores de riesgo modificables respecto al manejo previo, durante y posterior a la cirugía.^{9,10} Los factores de riesgo ambientales han sido explorados con menor frecuencia.

El objetivo de este estudio fue evaluar el estado de salud, entre los 2 y 3 años de edad, de pacientes con CC complejas operadas que se encontraban en seguimiento en un hospital de tercer nivel de atención, establecer la prevalencia y el tipo de discapacidad en estos pacientes y analizar las relaciones entre salud, discapacidad, factores ambientales y factores personales.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, analítico y transversal realizado en el Hospital J. P. Garrahan entre el 1 de junio de 2019 y el 30 de junio de 2020.

Criterios de inclusión

Pacientes entre 21 y 39 meses de edad

con diagnóstico de CC que requirieron cirugía cardiovascular con necesidad de circulación extracorpórea durante el primer año de vida. Estos pacientes fueron referidos por la Unidad de Recuperación Cardiovascular al Consultorio de Condiciones Crónicas Complejas (CCC) del Hospital J. P. Garrahan para su seguimiento. Muestra por conveniencia.

Criterios de exclusión

Pacientes con condiciones clínicas inestables y/o en adecuación del esfuerzo terapéutico.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron exámenes clínicos periódicos y evaluaciones del neurodesarrollo a través de métodos observacionales –(CAT/CLAMS), prueba de pesquiza de uso habitual en la institución y rápida aplicación (15-20 min)– y cuestionarios –Vineland 3, APGAR familiar, FOIS, (de uso habitual para la evaluación de conducta adaptativa, funcionamiento familiar y función de la ingesta oral respectivamente)–. Las últimas 12 evaluaciones se realizaron en forma telefónica, debido a la pandemia por COVID-19. Los instrumentos utilizados se describen en el *Material suplementario 1*.

Consideraciones éticas

Estudio aprobado por el Comité de Ética del hospital. Se obtuvieron consentimientos informados de las familias.

Recolección y análisis de datos

Las variables de estudio de la población comprenden antecedentes perinatólogicos (edad gestacional, peso al nacimiento); antecedentes cardiovasculares perquirúrgicos (tiempo de CEC, cirugía paliativa, reparación univentricular, complejidad del procedimiento por escala de RACHS 1); factores contextuales: nivel educacional, funcionamiento familiar, antecedentes de violencia y/o antecedentes de consumo de tabaco, alcohol o drogas ilícitas, situación de pobreza medida por necesidades básicas insatisfechas (NBI), cobertura de salud, presencia de certificado único de discapacidad (CUD).

Las variables de resultado primarias se agrupan del siguiente modo:

- Estado de salud: definido por presencia de síndrome genético confirmado o sospechado; adecuación de percentiles de peso, talla y perímetro cefálico para edad; alteraciones del

neurodesarrollo; salud cardiovascular y estado de salud general. Los criterios detallados de cada categoría se describen en el *Material suplementario 2*.

- Discapacidad: definida como moderada o grave según cumplan uno o más de los criterios detallados en el *Material suplementario 3*.

Los datos para las variables de estudio fueron tomados de las fichas de registro prospectivo (registro *ad hoc*) y de las historias clínicas del hospital en forma retrospectiva. Los datos se recabaron en registro electrónico utilizando la aplicación RedCap.

Análisis estadístico

La descripción de los resultados se realizó con medidas de resumen, utilizando según correspondiera valor de media con DE o mediana y sus rangos intercuartílicos o como frecuencias de categorías. La exploración de asociaciones entre medidas de resultado se estimó mediante pruebas paramétricas y no paramétricas según correspondiera.

Para explorar las relaciones entre salud, discapacidad, factores ambientales, factores médicos, se construyó un modelo de regresión

logística. Para cada modelo predictivo, se evaluó ajuste y capacidad de discriminación. Los resultados fueron reportados como medidas de efecto (OR ajustados) y sus respectivos intervalos de confianza (IC95%). Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 22.0 para Windows.

RESULTADOS

Del total de 204 pacientes en seguimiento con edad para ingresar al estudio, se identificaron que 30 egresaron del consultorio antes del inicio; 11 fallecieron durante el seguimiento y 54 perdieron el contacto. De los 109 pacientes elegibles, 12 no aceptaron participar, con 10 no se logró establecer contacto y 3 pacientes fueron excluidos por encontrarse en adecuación del esfuerzo terapéutico. La muestra final está constituida por 84 pacientes.

Al comparar las características de la población estudiada con el grupo no incluido en el estudio, encontramos mayor prevalencia de pacientes con ventrículo único (VU) y con examen neurológico patológico al alta en la población estudiada, y un número importante de los niños que viven en el interior del país dentro de la población no estudiada (*Tabla 1*).

TABLA 1. Características de la población incluida comparada con la no incluida en el estudio

	Población incluida n = 84	Población no incluida n = 117	
	N	N	
	M ± DE	M ± DE	p
Sexo masculino	59	61	0,86
Edad gestacional (semanas)	38,27 ± 1,79	38,39 ± 1,54	0,61
Peso al nacer (gramos)	3033 ± 535,6	3102,78 ± 502,7	0,34
CABA	2	4	0,47
Conurbano	52	39	0,06
Provincia de Buenos Aires	15	9	0,19
Otras provincias	29	45	0,01*
Exterior del país	1	3	0,49
Cardiopatía leve*	14	12	0,62
Cardiopatía moderada*	31	42	0,11
Cardiopatía grave*	55	46	0,22
Ventrículo único	23	9	0,009*
Síndrome genético	32	15	0,4
RACHS ≤3	73	80	0,19
RACHS ≥4	27	20	0,19
CEC (minutos)	105,2 ± 26,1	100,26 ± 47,62	0,38
ECMO	1	3	0,49
Examen neurológico patológico al alta	21	7	0,002*
Paro cardiorrespiratorio	2	4	0,47
Convulsiones	6	10	0,27
Accidente cerebrovascular	2	4	0,47

M: media. DE: desviación estándar.

CEC: circulación extracorpórea. ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea.

Las características de la población estudiada se detallan en la *Tabla 2*. La mediana de edad a la evaluación fue de 26 meses; el 59 % fue de sexo masculino; el 55 % tiene diagnóstico de cardiopatía grave. Un 32 % de los pacientes tenía diagnóstico confirmado de síndrome genético o se encontraban en proceso de estudio por sospecha.

Estado de salud a los 2 años

Crecimiento. Los resultados antropométricos se detallan en la *Tabla 3*. La mayoría de los niños crece dentro de los parámetros esperados, pero por debajo de la media para la edad en peso, talla y perímetro cefálico. Cuando se analiza la prevalencia de compromiso en el crecimiento según la presencia de SG, se observa mayor

TABLA 2. Factores contextuales de la población

Características de la población n = 84	%; Me (min.-máx.)
Edad (meses) al momento de la evaluación	26 (21-39)
Bajo peso al nacer	14
Pretérmino	17
Embarazo controlado	88
Diagnóstico prenatal	15
Factores contextuales n = 84	%; Me (min.-máx.)
Edad de la madre en años	28 (17-49)
Hermanos convivientes	
1-2	80
>2	20
Cuidador principal mujer	98
Familia uniparental	23
Violencia de género	12
Antecedentes de consumo en los padres	5
Años de escolaridad materna	12 (5-17)
Clima educacional	
Bajo	11
Medio	50
Alto	39
Pobreza (NBI)	57
Pobreza (CEPAL)	62
Vivienda	50
Saneamiento	44
Agua potable	14
APGAR familiar	
Normal	71
Disfunción leve	21
Disfunción moderada	1
Disfunción grave	6
Reparación univentricular	23
Edad de la cirugía en meses	2 (0-12)
Tiempo de CEC (minutos)	96 (45-190)
NDT (SNG/TQT)	29
Marcapasos	4
Uso de antiarrítmicos	9
Uso de medicación cardiológica	84

Me (min.-máx.): mediana (valor mínimo – valor máximo).

NBI: necesidades básicas insatisfechas. CEPAL: Comisión Económica para América Latina. CEC: circulación extracorpórea.

NDT (SNG/TQT): necesidad de tecnología (sonda nasogástrica o traqueostomía).

TABLA 3. Crecimiento. Porcentaje de pacientes con microcefalia, baja talla, bajo peso (puntaje Z <-2 DE) media de puntaje Z en peso, talla y perímetro cefálico según presencia o no de síndrome genético asociado

Crecimiento	Cardiopatía congénita aislada (n = 57) Me (min.-máx.)/%	Síndrome genético (n = 27) Me (min.-máx.)/%
Peso Z score	0,6 (-2,4/1,6)	-1,3 (-4/0)
Bajo peso	9	18
Talla Z score	-1,1 (-3,2/1,3)	-1,6 (-5/0,3)
Baja talla	11	37
Perímetro cefálico Z score	0,2 (-4/2,1)	-1,5 (-3,7/0,9)
Microcefalia	7	22

Me (min.-máx.): mediana (valor mínimo – valor máximo).

compromiso en este grupo, especialmente en el crecimiento en talla y perímetro cefálico.

Neurodesarrollo. La presencia de retraso global del desarrollo (RGD) o niveles de sospecha según la evaluación de CAT/CLAMS progresa conforme la gravedad de la cardiopatía y la presencia de SG. Los resultados de las evaluaciones del neurodesarrollo se detallan en la *Tabla 4*.

Salud cardiovascular. Estado de salud general. Los resultados en la salud cardiovascular se muestran en la *Tabla 5*. A los 2 años la mayoría de los pacientes son asintomáticos según Clasificación de Ross modificada (87 %).

Discapacidad. El 45,2 % (38 pacientes) evoluciona libre de discapacidad o con secuelas leves; el 26,2 % evoluciona con discapacidad moderada (22 pacientes) y el 28,6 % (24 pacientes) evoluciona con discapacidad grave. La presencia de discapacidad progresa según presenten CC moderada-grave o SG (*Figura 1*).

En el grupo de pacientes con CC aislada, se encontró asociación entre la gravedad de la cardiopatía y el examen neurológico patológico al egreso y la presencia de discapacidad entre los 2 y 3 años ($p = 0,047$ y $p = 0,03$ respectivamente).

TABLA 4. Compromiso del neurodesarrollo en el total de la población y por cardiopatía congénita aislada o como parte de un síndrome genético

Cognitivo (CAT/CLAMS)	TP n = 69 %	CC aislada n = 48 %	SG n = 21 %
Normal	38	52	5
Sospecha	40	42	38
Retraso global del desarrollo	22	6	57
Lenguaje (CAT/CLAMS) Vineland 3	n = 84	n = 57	n = 27
Retraso simple del lenguaje	12	10	15
Motor Vineland 3	n = 84	n = 57	n = 27
Retraso motor	19	3	52
Parálisis cerebral	6	2	11
GMFCS			
I (1) II (2) III (1)			
Sensorial	n = 84	n = 57	n = 27
Disminución visual	4	0	11
Ceguera	0	0	0
Hipoacusia moderada	12	7	18
Sordera	6	5	4

*PEAT N = 72

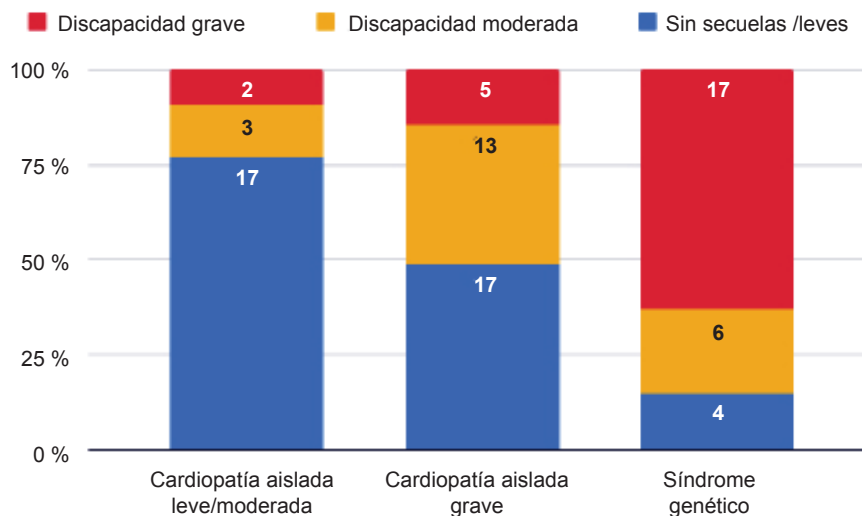
CC: cardiopatía congénita aislada. TP: toda la población. SG: síndrome genético.

GMFCS: Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa. PEAT: potenciales evocados auditivos de tronco.

TABLA 5. Estado de salud cardiovascular y general a los 24-36 meses

Estado de salud cardiovascular n = 84	%
Defecto residual	18
Requirieron 2 cirugías o más	44
Hipertensión arterial	5
Uso de medicación cardiológica	39
Uso de antiarrítmicos	2
Marcapasos	4
Saturación <90 %	20
Clase Funcional Ross	
I	87
II	9
III	4
Estado de salud general n = 84	%
Internaciones no programadas	57
<3	75
4-6	12,5
>6	12,5
NT (SNG/TQT)	14
Dependencia de la vía enteral FOIS (1-3)	14
Disfunción moderada FOIS (4-5)	4
Dentro de límites funcionales FOIS (5-6)	82

NDT: necesidad de tecnología. TQT: traqueostomía. SNG: sonda nasogástrica.

FIGURA 1. Prevalencia de discapacidad moderada/grave, en pacientes con cardiopatía aislada leve/moderada, grave y síndrome genético

Análisis de riesgos

No fue posible un análisis bivariado, debido a no lograr una buena calidad en el modelo atribuible a un número insuficiente en las categorías para explorar.

Los niños que se atienden en el sector público tienen más dificultades en el acceso a intervenciones adecuadas que aquellos que también cuentan con obra social ($p = 0,00$). No contar con CUD también se relaciona con dificultades en el acceso ($p = 0,02$).

DISCUSIÓN

Los resultados a largo plazo de niños con CC comenzaron a estudiarse hace algunas décadas. Los pacientes con CC presentan compromiso en diversas áreas de su salud especialmente en el crecimiento⁵ y en el neurodesarrollo.⁷ Distintos estudios muestran que el compromiso en el estado de salud está relacionado con la gravedad de la cardiopatía y su asociación con SG.^{2,7,10} La prevalencia de SG en nuestra población duplica la prevalencia estimada para niños con CC en otros reportes.⁶ La prevalencia de pacientes con ventrículo único en nuestra muestra fue del 23 %, mientras que la frecuencia de esta condición dentro de las CC ronda el 7,7 %.¹²

Se debe mencionar que la población incluida en este estudio muestra diferencias respecto de los niños que no participaron en cuanto al diagnóstico de ventrículo único y examen neurológico patológico al alta, lo que puede significar mayor riesgo de presentar compromiso en el estado de salud.²

En cuanto al crecimiento, la mayoría de los niños crece por debajo del P50 para la edad en los tres parámetros. Cuando se analiza el crecimiento según la presencia de SG asociado, se observa que la prevalencia de baja talla y microcefalia se triplica respecto de los niños con CC aislada (37 % vs. 11 % y 22 % vs. 7 % respectivamente). En la evolución antropométrica, intervienen múltiples factores que podrían justificar la variación en los resultados entre distintos grupos estudiados, pero en su conjunto se ha descrito que los pacientes con CC crecen por debajo de la mediana para la población general.^{5,13-15}

El compromiso en el neurodesarrollo de pacientes con CC se ha descrito como de alta prevalencia y baja morbilidad, por lo que sus manifestaciones pueden no ser tan evidentes en los primeros años de vida. Esto enfatiza la importancia de la vigilancia del neurodesarrollo en la infancia temprana.^{2,7,10}

Respecto a los resultados en el neurodesarrollo, un cuarto de los niños presenta RGD, siendo más frecuente en el grupo con SG. Las otras áreas comprometidas en orden de frecuencia son el desarrollo motor y el lenguaje.

Se ha estudiado cómo el funcionamiento en distintos dominios del neurodesarrollo se modifica a lo largo del tiempo en niños con CC. El rendimiento motor tiende a mejorar cercano a los 36 meses; se mantienen estables los valores sobre el nivel cognitivo y el lenguaje. En niños con SG, los resultados en el desempeño motor

empeoran en las evaluaciones a los 36 meses y se mantienen con bajo desempeño en el área del lenguaje y la cognición.¹⁶ Al igual que en otras condiciones de salud, debido a la mejoría en los tratamientos quirúrgicos y los cuidados perioperatorios, el porcentaje de pacientes con parálisis cerebral y trastornos neurosensoriales graves ha descendido, hoy se encuentra por debajo del 5 %.⁷ En la población estudiada, se encontró una prevalencia de parálisis cerebral similar a lo reportado.

La prevalencia de niños con compromiso auditivo fue del 18 % (4 niños con sordera y 9 con hipoacusia moderada). Existen pocas publicaciones sobre el compromiso auditivo de niños con CC, pero se estima una prevalencia que ronda el 16 %, en contraste con el 0,2 % al 0,35 % en la población pediátrica general.¹⁷ Por esta razón, deben incluirse los pacientes con CC en programas de vigilancia auditiva para la detección y tratamiento temprano.

Muchos pacientes con CC evolucionan con capacidades de deglución-alimentación inadecuadas, ya sea por causas médicas o conductuales —estas muchas veces son consecuencia de las primeras—, lo cual representa un desafío frecuente en el seguimiento.¹⁸⁻²⁰ En nuestra muestra, el 18 % de los pacientes presentó disfunción moderada a grave en la ingesta oral y el 14 % con menor o mayor dependencia de la vía enteral (sonda nasogástrica/gastrostomía).

En cuanto a la salud cardiovascular, el 13 % presenta algún grado de insuficiencia cardíaca según la Clasificación de Ross modificada. Se estima que aproximadamente el 5 % de los infantes con CC desarrollan algún grado de insuficiencia cardíaca;³ esta diferencia observada puede deberse a la gravedad de las cardiopatías de nuestra población.

La mitad de la población estudiada se encuentra libre de discapacidad, esto es similar a lo descrito en otros trabajos.^{2,7} La prevalencia de pacientes que evolucionan con discapacidad fue mayor según la gravedad de la cardiopatía (leve-moderada y grave) y la presencia de síndrome genético (23 %, 51 %, 85 % respectivamente).

En nuestro estudio, a diferencia de otras publicaciones, para definir discapacidad se ha tenido en cuenta, además del compromiso en el neurodesarrollo, la función cardiovascular (Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca de Ross modificada). Es de destacar que solo 6 pacientes presentan discapacidad por

compromiso de la función cardiovascular en forma aislada.

Diversas publicaciones han identificado factores de riesgo para discapacidades del neurodesarrollo.¹⁰ En la población estudiada, el 85 % de los niños con SG asociado presenta discapacidad asociada. En el grupo de niños con CC aislada, se observa que la gravedad de la cardiopatía y un examen neurológico patológico al egreso de la internación se asocian con la presencia de discapacidad. Conocer estos factores de riesgo permite compartir información con las familias, planificar intervenciones oportunas y gestionar los recursos para el acceso.

En los últimos años, se ha puesto foco en aquellos factores de riesgo modificables y en la relevancia de factores de riesgo ambientales.⁸⁻¹⁰ La discapacidad en muchos casos es consecuencia de la exclusión y la falta de acceso a intervenciones oportunas que favorezcan la inclusión en los ámbitos habituales para otros niños y niñas de la misma edad.

En este grupo de pacientes, se encontró asociación entre la falta de acceso adecuado y la imposibilidad de contar con CUD y la presencia de cobertura pública exclusiva. En el análisis de riesgo, la cobertura por obra social o prepaga resulta un facilitador para el acceso a intervenciones adecuadas a las necesidades. Con frecuencia las intervenciones necesarias no se encuentran accesibles en cantidad suficiente (agendas de turnos colapsadas y demoras en las admisiones) dentro de las instituciones públicas, lo cual constituye una barrera en el acceso a servicios que son fundamentales para promover la participación social y la inclusión de niños y niñas con discapacidades.

CONCLUSIÓN

Cerca de la mitad de los pacientes evoluciona con discapacidad moderada-grave con compromiso en el neurodesarrollo, sensorial, dificultades en la alimentación y el crecimiento. Es competencia del equipo de salud conocer las morbilidades más allá del aspecto cardiovascular y los factores de riesgo. Las barreras en el acceso a las intervenciones adecuadas advierten a los profesionales sobre la relevancia de buscar estrategias para vencerlas y lograr el máximo potencial de desarrollo de los pacientes. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2568_AO_Gomez_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas: Objetivos y principales líneas de acción del Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas. [Acceso: 16 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/cardiopatiasscongenitas>
2. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(9):1143-72.
3. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(8):770-801.
4. Heye KN, Rousson V, Knirsch W, Beck I, et al. Growth and Intellectual Abilities of Six-Year-Old Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2019; 204:24-30.e10.
5. Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and Growth in congenital heart disease: A challenge in children. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28(2):122-9.
6. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(8):1147-57.
7. Liamlahi R, Latal B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162:329-45.
8. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. *Pediatrics*. 2015; 135(5):816-25.
9. Wernovsky G, Licht DJ. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact? *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8 Suppl 1):S232-42.
10. Ryan KR, Jones MB, Allen KY, Marino BS, et al. Neurodevelopmental Outcomes Among Children With Congenital Heart Disease: At-Risk Populations and Modifiable Risk Factors. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019; 10(6):750-8.
11. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007; 109:8-14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(6):480.
12. O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. *Prog Pediatr Cardiol*. 2022; 16(1):31-8.
13. Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, Mouton JB, et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 70(4):528-31.
14. Chung HT, Chang YS, Liao SL, Lai SH. The effects of corrective surgery on endothelial biomarkers and anthropometric data in children with congenital heart disease. *J Int Med Res*. 2017; 45(2):493-503.
15. Medoff-Cooper B, Irving SY, Hanlon AL, Golfenshtein N, et al. The Association among Feeding Mode, Growth, and Developmental Outcomes in Infants with Complex Congenital Heart Disease at 6 and 12 Months of Age. *J Pediatr*. 2016; 169:154-9.e1.
16. Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, Tweddell JS, et al. Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014; 133(3):e570-7.
17. Gopinetti L, Paulpillai M, Rosenquist A, van Bergen AH. Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in Children with Palliated OR Repaired Congenital Heart Disease. *Cureus*. 2020; 12(1):e6566.

18. Jadcherla SR, Vijayapal AS, Leuthner S. Feeding abilities in neonates with congenital heart disease: a retrospective study. *J Perinatol*. 2008; 29(2):112-8.
19. Maurer I, Latal B, Geissmann H, Knirsch W, et al. Prevalence and predictors of later feeding disorders in children who underwent neonatal cardiac surgery for congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2011; 21(3):303-9.
20. Giovanna M, Garzoli E, Sadou Y. Feeding dysfunctions and failure to thrive in neonates with congenital heart diseases. *Pediatr Med Chir*. 2018; 40(1):196.



Health and disability in Argentine children with complex congenital heart disease undergoing surgery. Outcomes at 2 years of life

Jesica C. Gómez^a , Guillermina Soraiz^a , Pamela Zabala^a , Gabriela Bauer^b ,
María J. Martínez Cáceres^a

ABSTRACT

Introduction. Complex congenital heart defects are the most frequent malformations and entail a significant burden of disease. The objective of this study was to determine the health status and disability of children who underwent surgery at a tertiary care hospital.

Population and methods. A total of 84 patients aged 21 to 39 months who had a surgery with extracorporeal circulation during their first year of life were assessed in terms of growth, neurodevelopment, and disability.

Results. In most children, growth was below the 50th percentile in all 3 parameters, and greater involvement was observed in those with an associated genetic disorder. The frequency of disability was 55%. In the group with isolated congenital heart disease, the severity of disease and a pathological neurological examination at discharge were associated with disability ($p = 0.047$ and $p = 0.03$). Having only public health coverage was associated with less access to timely interventions ($p = 0.02$).

Conclusions. Nearly half of the patients develop moderate-severe disability. Being aware of morbidities beyond the cardiovascular aspect and risk factors is part of the health care team's scope. Barriers in access to appropriate interventions caution health care providers of the relevance of seeking strategies to overcome them and achieve the maximum development potential of patients.

Key words: congenital heart disease; cardiovascular surgeries; growth; neurodevelopmental disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02568.eng>

To cite: Gómez J, Soraiz G, Zabala P, Bauer G, Martínez Cáceres MJ. Health and disability in Argentine children with complex congenital heart disease undergoing surgery. Outcomes at 2 years of life. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202568.

^a Clinic of Complex Chronic Conditions, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina;

^b Mother and Child Health, National Ministry of Health of Argentina, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Jesica C. Gómez: gomezjesica87@gmail.com

Funding: Research fellowship granted by the Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflict of interest: None.

Received: 1-25-2022

Accepted: 8-26-2022



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

Congenital heart disease (CHD) is the most common malformation in newborn infants, with a significant burden of disease in their early years and throughout life. In Argentina, approximately 7000 children are born with CHD every year; about 50% of them require surgery in their first year of life,¹ and their estimated survival rate into adulthood is 85%.² Therefore, investigations on long-term morbidity have become more relevant.

Children with CHD are at greater risk for malnutrition and growth compromise. At the same time, a proportion of patients with corrective or palliative surgery are at risk for arrhythmia or heart failure.^{3–5} In addition, 12% of CHD cases have associated chromosomal abnormalities,⁶ which contributes to these patients having disabilities other than cardiovascular.

The prevalence of neurodevelopmental compromise is high and varies from 20% to 60%, depending on age and domain.^{7,8}

Risk factors for neurodevelopmental delay in children with CHD have been described: extracorporeal circulation (ECC), chronic hypoxemia, preterm birth, microcephaly, associated genetic disorder (GD), seizures, need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or cardiopulmonary resuscitation (CPR), abnormal neurological examination before or after surgery,² as well as modifiable risk factors for management before, during, and after surgery.^{9,10}

Environmental risk factors have been explored less frequently. The objective of this study was to assess the health status, between 2 and 3 years of age, of patients who had undergone surgery for complex CHD who were receiving follow-up in a tertiary care hospital, to establish the prevalence and type of disability in these patients and to analyze the relationship among health, disability, environmental factors, and personal factors.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective, observational, analytical, cross-sectional study conducted at Hospital J. P. Garrahan between June 1st, 2019 and June 30th, 2020.

Inclusion criteria

Patients aged 21 to 39 months diagnosed with CHD who required cardiovascular surgery with the need for extracorporeal circulation during their first year of life. These patients were referred by the Cardiovascular Care Unit to the Clinic of Complex Chronic Conditions (CCC) of

Hospital J. P. Garrahan for follow-up. The sample was selected by convenience.

Exclusion criteria

Patients with unstable clinical conditions and/or receiving measures related to adequacy of therapeutic effort.

Follow-up

All patients included in the study underwent periodic clinical assessments and neurodevelopmental examinations through observational methods: Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS), a screening test commonly used in our hospital that can be completed quickly (15–20 min), and questionnaires, such as Vineland-3, family APGAR, Functional Oral Intake Scale (FOIS), which are commonly used for the assessment of adaptive behavior, family functioning, and oral intake function, respectively. The last 12 assessments were conducted by telephone due to the COVID-19 pandemic. The questionnaires are described in the *Supplementary material 1*.

Ethical considerations

The study was approved by the hospital's Ethics Committee. Informed consents were obtained from the families.

Data collection and analysis

The population study variables included perinatal history (gestational age, birth weight); perioperative cardiovascular history (duration of ECC, palliative surgery, single ventricle repair, complexity of the procedure based on RACHS-1 score); contextual factors: educational level, family functioning, history of violence and/or history of tobacco, alcohol, or illegal drug use, poverty status as measured based on unmet basic needs (UBNs), health coverage, presence of Unique Certificate of Disability (UCD).

The primary outcome variables were grouped as follows:

- **Health status:** it was defined by the presence of confirmed or suspected genetic disorders; adequacy of weight, height, and head circumference percentiles for age; neurodevelopmental disorders; cardiovascular health and overall health status. The detailed criteria of each category are described in *Supplementary material 2*.
- **Disability:** it was defined as moderate or severe,

according to whether patients met 1 or more of the criteria detailed in *Supplementary material 3*.

The data for the study variables were taken from the prospective registration cards (*ad hoc* registry) and the hospital medical records retrospectively. The data were collected in an electronic registry using the RedCap application.

Statistical analysis

Results were described using summary statistics, with the corresponding mean value and standard deviation (SD) or median and interquartile range or category frequency. The association among outcome measures was estimated using parametric and non-parametric tests, as applicable.

The relationship among health, disability, environmental factors, and medical factors was explored with the development of a logistic regression model. Fit and discriminatory power were assessed for each predictive model. The results were reported as effect size (adjusted odds ratios [ORs]) and their respective 95% confidence intervals (CIs). The SPSS statistical package, version 22.0 for Windows, was used for data analysis.

RESULTS

Of the 204 patients receiving follow-up who were old enough to enter the study, 30 were identified as having been discharged from the clinic before study initiation, 11 died during follow-up, and 54 were lost-to-follow-up. Out of the 109 eligible patients, 12 refused to participate, 10 could not be contacted, and 3 were excluded because they were receiving measures of adequacy of therapeutic effort. The final sample was made up of 84 patients.

The comparison of the characteristics of the studied population and the group not included in the study showed a higher prevalence of patients with single ventricle (SV) and a pathological neurological examination at discharge in the studied population, and a significant number of children living in places other than Buenos Aires in the non-studied population (*Table 1*).

The characteristics of the study population are presented in *Table 2*. The median age at assessment was 26 months; 59% of patients were male; 55% had a diagnosis of severe heart disease. In 32% of the patients, a diagnosis of genetic disorder had been confirmed or was in the

TABLE 1. Characteristics of the population included in the study compared to that not included in the study

	Included population n = 84	Not included population n = 117	p
	N M ± SD	N M ± SD	
Male sex	59	61	0.86
Gestational age (weeks)	38.27 ± 1.79	38.39 ± 1.54	0.61
Birth weight (grams)	3033 ± 535.6	3102.78 ± 502.7	0.34
CABA	2	4	0.47
Greater Buenos Aires	52	39	0.06
Province of Buenos Aires	15	9	0.19
Other provinces	29	45	0.01*
Other countries	1	3	0.49
Mild heart disease*	14	12	0.62
Moderate heart disease*	31	42	0.11
Severe heart disease*	55	46	0.22
Single ventricle	23	9	0.009*
Genetic disorders	32	15	0.4
RACHS ≤ 3	73	80	0.19
RACHS ≥ 4	27	20	0.19
ECC (minutes)	105.2 ± 26.1	100.26 ± 47.62	0.38
ECMO	1	3	0.49
Pathological neurological examination at discharge	21	7	0.002*
Cardiorespiratory arrest	2	4	0.47
Seizures	6	10	0.27
Stroke	2	4	0.47

M: mean. SD: standard deviation.

ECC: extracorporeal circulation. ECMO: extracorporeal membrane oxygenation.

process of being studied due to suspicion.

Health status at 2 years old

Growth. Anthropometric results are shown in *Table 3*. Most of the children grow within expected parameters, but below the mean for their age in terms of weight, height, and head circumference. The analysis of the prevalence

of growth compromise based on the presence of GD showed a greater compromise in this group, especially in relation to growth in terms of height and head circumference.

Neurodevelopment. The presence of overall developmental delay (ODD) or levels of suspicion as assessed by the CAT/CLAMS progresses according to the severity of heart

TABLE 2. Contextual population factors

Characteristics of the population n = 84	%; Me (min.–max.)
Age (months) at the time of assessment	26 (21–39)
Low birth weight	14 (12)
Preterm	17 (14)
Antenatal care	88 (74)
Antenatal diagnosis	15 (13)
Contextual factors n = 84	%; Me (min.–max.)
Maternal age in years	28 (17–49)
Siblings sharing the household	
1–2	80
> 2	20
Female primary caregiver	98
Single-parent family	23
Gender-based violence	12
Parental history of tobacco, alcohol or illegal drug use	5
Years of maternal education	12 (5–17)
Educational setting	
Low	11
Middle	50
High	39
Poverty (UBNs)	57
Poverty (ECLAC)	62
Housing	50
Sanitation	44
Drinking water	14
Family APGAR	
Normal	71
Mild dysfunction	21
Moderate dysfunction	1
Severe dysfunction	6
Single ventricle repair	23
Age at the time of surgery in months	2 (0–12)
Duration of ECC (minutes)	96 (45–190)
TR (NGT/TT)	29
Pacemaker	4
Use of antiarrhythmics	9
Use of heart medicines	84

Me (min.–max.): median (minimum value–maximum value).

UBNs: unmet basic needs. ECLAC: Economic Commission for Latin America and the Caribbean. ECC: extracorporeal circulation.

TR (NGT/TT): technology requirement (nasogastric tube or tracheostomy).

TABLE 3. Growth. Percentage of patients with microcephaly, short stature, underweight (Z-score < -2 SDs), mean Z-score for weight, height, and head circumference based on the presence or absence of associated genetic disorder

Growth	Isolated congenital heart disease (n = 57) Me (min.–max.)/%	Genetic disorder (n = 27) Me (min.–max.)/%
Weight Z-score	0.6 (-2.4/1.6)	-1.3 (-4/0)
Underweight	9	18
Height Z-score	-1.1 (-3.2/1.3)	-1.6 (-5/0.3)
Short stature	11	37
Head circumference Z-score	0.2 (-4/2.1)	-1.5 (-3.7/0.9)
Microcephaly	7	22

Me (min.–max.): median (minimum value–maximum value).

disease and the presence of GD. The results of neurodevelopmental assessments are detailed in *Table 4*.

Cardiovascular health. Overall health status. The outcomes in relation to cardiovascular health are shown in *Table 5*. At 2 years old, most patients were asymptomatic according to the modified Ross Classification (87%).

Disability. In total, 45.2% (38 patients) did not develop disability or developed mild sequelae; 26.2% (22 patients) had moderate disability, and 28.6% (24 patients), severe disability. The

presence of disability progresses according to whether they have moderate-severe CHD or GD (*Figure 1*).

In the group of patients with isolated CHD, an association was observed between the severity of heart disease and the pathological neurological examination at discharge and the presence of disability between 2 and 3 years old ($p = 0.047$ and $p = 0.03$, respectively).

Risk analysis

It was not possible to conduct a bivariate

TABLE 4. Neurodevelopmental compromise in the total population and by isolated congenital heart disease or as part of a genetic disorder

Cognitive (CAT/CLAMS)	TP n = 69 %	Isolated CHD n = 48 %	GD n = 21 %
Normal	38	52	5
Suspected	40	42	38
Overall developmental delay	22	6	57
Language (CAT/CLAMS) Vineland-3	n = 84	n = 57	n = 27
Simple language delay	12	10	15
Motor Vineland-3	n = 84	n = 57	n = 27
Motor delay	19	3	52
Cerebral palsy	6	2	11
GMFCS I (1) II (2) III (1)			
Sensory	n = 84	n = 57	n = 27
Visual impairment	4	0	11
Blindness	0	0	0
Moderate hearing loss	12	7	18
Deafness	6	5	4

*BAEPs N = 72

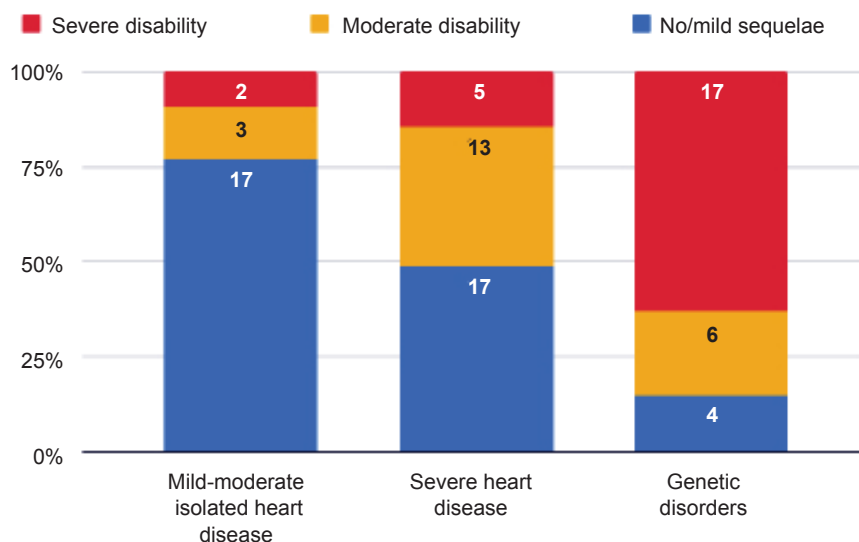
CHD: congenital heart disease. TP: total population. GD: genetic disorder.

GMFCS: Gross Motor Function Classification System. BAEPs: brainstem auditory evoked potentials.

TABLE 5. Cardiovascular and overall health status at 24–36 months old

Cardiovascular health status n = 84	%
Residual defect	18
Required 2 or more surgeries	44
Arterial hypertension	5
Use of heart medicines	39
Use of antiarrhythmics	2
Pacemaker	4
Saturation < 90%	20
Ross classification	
I	87
II	9
III	4
Overall health status n = 84	% (n)
Unplanned hospitalizations	57
< 3	75
4–6	12.5
> 6	12.5
TR (NGT/TT)	14
Enteral feeding-dependent as per FOIS (1–3)	14
Moderate dysfunction as per FOIS (4–5)	4
Within functional limitations as per FOIS (5–6)	82

TR: technology requirement. TT: tracheostomy. NGT: nasogastric tube.

FIGURE 1. Prevalence of moderate-severe disability in patients with mild-moderate isolated heart disease, severe isolated heart disease, and genetic disorders

analysis due to poor quality of the model, attributable to an insufficient number of categories to explore.

Children who receive care in the public sector

have more difficulties in accessing appropriate interventions than those who also have health insurance coverage ($p = 0.00$). Not having a UCD was also related to difficulties in access ($p = 0.02$).

DISCUSSION

The long-term outcomes of children with CHD began to be studied a few decades ago. Patients with CHD have health status compromise in several areas, especially growth⁵ and neurodevelopment.⁷ Different studies have shown that a compromised health status is related to the severity of heart disease and its association with GD.^{2,7,10} The prevalence of GD in our population doubles the prevalence estimated for children with CHD in other reports.⁶ The prevalence of patients with single ventricle in our sample was 23%, while the frequency of this condition within CHDs is approximately 7.7%.¹²

It is worth mentioning that differences were observed between the studied population and the children who did not participate in terms of diagnosis of single ventricle and pathological neurological examination at discharge, which may mean a greater risk for a compromised health status.²

In terms of growth, most children grew below the 50th percentile for age in all three parameters. When growth is analyzed according to the presence of associated GD, the prevalence of short stature and microcephaly trebled compared to children with isolated CHD (37% versus 11% and 22% versus 7%, respectively). There are multiple factors involved in the anthropometric course that could justify the variation in the results between different groups studied, but, as a whole, it has been described that patients with CHD grow below the median for the general population.^{5,13–15}

Neurodevelopmental compromise in patients with CHD has been described as having a high prevalence and a low morbidity, so its manifestations may not be as evident in the first years of life. This emphasizes the importance of neurodevelopmental controls in early childhood.^{2,7,10}

In relation to neurodevelopmental findings, one quarter of the children had ODD, which was more common in the group with GD. The other compromised health areas, in order of frequency, are motor development and language.

Investigations have been conducted on how functioning in different neurodevelopmental domains is modified over time in children with CHD. Motor performance tends to improve near 36 months of age, while values regarding cognitive level and language remain stable. In

children with GD, motor performance shows worsening in the assessments at 36 months of age and a low performance continues to be observed in the areas of language and cognition.¹⁶ As with other health conditions, thanks to improvements in surgical treatments and perioperative care, the percentage of patients with cerebral palsy and severe neurosensory disorders has decreased and is now below 5%.⁷ In the studied population, the prevalence of cerebral palsy was similar to that reported.

The prevalence of children with hearing compromise was 18% (4 children had deafness and 9, moderate hearing loss). Few studies have been conducted on hearing compromise in children with CHD, but its prevalence has been estimated to be around 16%, in contrast to 0.2% to 0.35% in the general pediatric population.¹⁷ For this reason, patients with CHD should be included in hearing surveillance programs for early detection and treatment.

Many patients with CHD develop inadequate swallowing-feeding abilities, either due to medical or behavioral causes—the latter being often a consequence of the former—and this is a frequent challenge in the follow-up of patients with CHD.^{18–20} In our sample, 18% of the patients had moderate to severe dysfunction in terms of oral intake and 14% had lesser or greater dependence on enteral feeding (nasogastric tube/gastrostomy).

Regarding cardiovascular health, 13% had some degree of heart failure according to the modified Ross Classification. It is estimated that approximately 5% of infants with CHD develop some degree of heart failure.³ Such difference may be due to the severity of heart disease in our population.

Half of the studied population did not have any disability, which is similar to what has been described in other studies.^{2,7} The prevalence of patients who developed a disability was higher based on the severity of heart disease (mild-moderate and severe) and on the presence of genetic disorders (23%, 51%, and 85%, respectively).

Contrary to other publications, in our study, cardiovascular function (modified Ross Heart Failure Classification) was taken into account to define disability, in addition to neurodevelopmental compromise. It is worth noting that only 6 patients had disability due to isolated cardiovascular

function compromise.

Several publications have identified risk factors for neurodevelopmental disabilities.¹⁰ In the studied population, 85% of children with associated GD had an associated disability. In the group of children with isolated CHD, the severity of heart disease and a pathological neurological examination at discharge were associated with the presence of disability. Knowing these risk factors allows information to be shared with families, timely interventions to be planned, and resources for access to be managed.

In recent years, the focus has been placed on modifiable risk factors and on the relevance of environmental risk factors.⁸⁻¹⁰ In many cases, disability is a consequence of exclusion and lack of access to timely interventions that may favor inclusion in the usual settings for other children of the same age.

In this group of patients, an association was found between the lack of adequate access and the impossibility of obtaining a UCD and having only public health coverage. In the risk analysis, having health insurance coverage through a private company or a labor union was found to be a facilitator for access to interventions that were adequate to the patient's needs. Necessary interventions are often not adequately accessible (collapsed appointment schedules and delays in admissions) within public institutions, which becomes a barrier that hinders access to services that are essential to promote the social participation and inclusion of children with disabilities

CONCLUSION

Nearly half of the patients develop moderate-severe disability with neurodevelopmental and sensory compromise and feeding and growth difficulties. Being aware of morbidities beyond the cardiovascular aspect and risk factors is part of the health care team's scope. Barriers in access to appropriate interventions caution health care providers of the relevance of seeking strategies to overcome them and achieve the maximum development potential of patients. ■

Supplementary material available at:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2568_AO_Gomez_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas: Objetivos y principales líneas de acción del Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas. [Accessed on: June 16th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/cardiopatiasongenitas>
2. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, et al. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease: Evaluation and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(9):1143-72.
3. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: a Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(8):770-801.
4. Heye KN, Rousson V, Knirsch W, Beck I, et al. Growth and Intellectual Abilities of Six-Year-Old Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2019; 204:24-30.e10.
5. Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and Growth in congenital heart disease: A challenge in children. *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28(2):122-9.
6. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(8):1147-57.
7. Liamlahi R, Latal B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162:329-45.
8. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Surgery in Infancy. *Pediatrics*. 2015; 135(5):816-25.
9. Wernovsky G, Licht DJ. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact? *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(8 Suppl 1):S232-42.
10. Ryan KR, Jones MB, Allen KY, Marino BS, et al. Neurodevelopmental Outcomes Among Children With Congenital Heart Disease: At-Risk Populations and Modifiable Risk Factors. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2019; 10(6):750-8.
11. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007; 109:8-14. Erratum in: *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(6):480.
12. O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. *Prog Pediatr Cardiol*. 2022; 16(1):31-8.
13. Blasquez A, Clouzeau H, Fayon M, Mouton JB, et al. Evaluation of nutritional status and support in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 70(4):528-31.
14. Chung HT, Chang YS, Liao SL, Lai SH. The effects of corrective surgery on endothelial biomarkers and anthropometric data in children with congenital heart disease. *J Int Med Res*. 2017; 45(2):493-503.
15. Medoff-Cooper B, Irving SY, Hanlon AL, Golfenshtein N, et al. The Association among Feeding Mode, Growth, and Developmental Outcomes in Infants with Complex Congenital Heart Disease at 6 and 12 Months of Age. *J Pediatr*. 2016; 169:154-9.e1.
16. Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, Tweddell JS, et al. Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014; 133(3):e570-7.

17. Gopinetti L, Paulpillai M, Rosenquist A, van Bergen AH. Prevalence of Sensorineural Hearing Loss in Children with Palliated OR Repaired Congenital Heart Disease. *Cureus*. 2020; 12(1):e6566.
18. Jadcherla SR, Vijayapal AS, Leuthner S. Feeding abilities in neonates with congenital heart disease: a retrospective study. *J Perinatol*. 2008; 29(2):112-8.
19. Maurer I, Latal B, Geissmann H, Knirsch W, et al. Prevalence and predictors of later feeding disorders in children who underwent neonatal cardiac surgery for congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2011; 21(3):303-9.
20. Giovanna M, Garzoli E, Sadou Y. Feeding dysfunctions and failure to thrive in neonates with congenital heart diseases. *Pediatr Med Chir*. 2018; 40(1):196.

Traslado no programado de pacientes pediátricos desde una sala de internación general a una unidad de cuidados intensivos

Aníbal A. Villa de Villafañe^a, Néstor D. Panattieri^a, Silvio Torres^a, Federico E. Bustos^a, María E. Cuencio Rodríguez^a, María F. Vázquez^a, Valeria García^a, Alejandro Siaba Serrate^a, Manuel Rocca Rivarola^a

RESUMEN

Introducción. Durante la internación, los pacientes pueden presentar un deterioro clínico significativo y requerir el ingreso no programado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Esto puede conllevar un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Frecuentemente, estos eventos están precedidos por una fase de deterioro que podría pasar desapercibida.

Objetivo. Determinar la frecuencia, analizar las causas, describir las características clínicas y los resultados de los traslados no programados en pacientes pediátricos hospitalizados, desde el área de internación general pediátrica (IGP) a la UCIP, y analizar las diferencias entre traslados urgentes y emergentes.

Población y métodos. Estudio descriptivo prospectivo; se analizaron todos los traslados no programados desde IGP a la UCIP ocurridos entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre 2019.

Resultados. Se constataron 212 traslados no programados (21 traslados cada 1000 ingresos). El 76 % de los pacientes trasladados presentaban una comorbilidad asociada —la más frecuente fue la patología oncológica (36 %)— y llevaban más de 24 horas internados en IGP. Las causas más frecuentes de traslado fueron dificultad respiratoria (43 %), sepsis (20 %) y complicaciones neurológicas/neuroquirúrgicas (20 %). La tasa de mortalidad global fue del 8,96 % (19 pacientes).

Conclusiones. El análisis de los traslados no programados es un elemento esencial en la evaluación de la calidad de atención y seguridad del paciente de un área, y debe constituir un indicador integrado al tablero de control. La interpretación de los traslados no programados como un evento prevenible constituye un cambio de paradigma clave.

Palabras clave: transferencia de pacientes; pediatría; indicadores de calidad de la atención de salud.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02772>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02772.eng>

Cómo citar: Villa de Villafañe AA, Panattieri ND, Torres S, Bustos FE, et al. Traslado no programado de pacientes pediátricos desde una sala de internación general a una unidad de cuidados intensivos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202772.

^a Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia para Néstor D. Panattieri: npanatti@cas.austral.edu.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 8-7-2022

Aceptado: 1-9-2022



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

Durante la internación, los pacientes pueden presentar un deterioro clínico significativo y requerir el ingreso no planificado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Esto puede conllevar un aumento de la morbilidad y la mortalidad.¹ Frecuentemente, estos eventos están precedidos por una fase de deterioro que podría pasar desapercibida² y ser precursora del paro cardiorrespiratorio (PCR). Según diferentes publicaciones, la mortalidad del PCR pediátrico intrahospitalario fuera de la UCIP puede ser del 50-67 %.^{1,2}

Miles y cols., encontraron que casi un tercio de todos los traslados no programados a la UCIP se asociaron con eventos adversos, y el 35 % de estos se consideraron prevenibles.³ Por esto, el análisis de esos traslados constituye una medida de seguridad del paciente y un indicador de calidad.^{4,5}

Pocos estudios han analizado los traslados no programados a un nivel superior de atención debido al deterioro clínico, sus causas y el perfil clínico de esos pacientes pediátricos.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia, analizar las causas y describir las características clínicas y los resultados de un traslado no programado en niños hospitalizados, desde el área de internación general pediátrica (IGP) a la UCIP, y analizar las diferencias entre los traslados urgentes y emergentes.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo en el que se analizaron todos los traslados no programados ocurridos entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre 2019 en el Hospital Universitario Austral, desde el área de IGP a la UCIP (de máxima complejidad de atención).

Se definió traslado no programado como un episodio de deterioro clínico inesperado en un paciente de IGP que requirió traslado a la UCIP, a diferencia de un traslado planificado previamente, sea preventivo o electivo después de un procedimiento.

Criterios de inclusión. Pacientes de edad menor o igual a 18 años internados en IGP que hayan sido trasladados en forma no programada a UCIP.

Definición de traslado emergente: todo paciente trasladado a la UCIP que haya requerido inotrópicos y/o asistencia respiratoria mecánica

(ARM) dentro de los 60 minutos de ocurrido el traspaso.

Definición de traslado urgente: todo traslado no programado que no fue emergente.

Definición de comorbilidad o morbilidad asociada: presencia de dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona, con posible interacción que puede empeorar la evolución.

Los datos analizados incluyeron variables demográficas, comorbilidades, motivo del traslado, tiempo de estadía en IGP antes del traslado, tiempo de estadía en UCIP desde el evento de traslado hasta egreso de la UCIP, tiempo de estadía desde el evento de traslado hasta el egreso hospitalario, intervenciones críticas realizadas y mortalidad. Para estimar esta última, también se utilizó el índice pediátrico de mortalidad PIM2 (*Pediatric Index of Mortality 2*), que tiene en cuenta aspectos relacionados con el estado del paciente previo al ingreso a la UCIP y no es afectado por el tratamiento recibido durante las primeras 24 horas posteriores al ingreso en la unidad. Se realizó el análisis tanto de manera global como de las diferencias de resultados en el grupo de pacientes que requirieron un traslado urgente o emergente.

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y tasas, y para el análisis de asociación estadística se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron en números absolutos y se analizaron con la prueba t. También se realizó un análisis multivariado de supervivencia aplicando el modelo de regresión de Cox y se estimaron las distintas razones de tasas (*hazard ratio*, HR).

Los datos fueron tratados en forma anonimizada y el estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Evaluación.

RESULTADOS

Se analizó el total de 9877 ingresos al área de IGP durante el período mencionado y se constataron 212 traslados no programados a UCIP, con una tasa de 21 traslados por cada 1000 ingresos. La mediana de edad de los pacientes trasladados fue de 2 años (8 días a 18 años), con una distribución de sexos similar (50,94 % masculino y 49,06 % femenino). Los pacientes trasladados en forma emergente fueron 29 (14 %) y en forma urgente, 183 (86 %). En la *Tabla 1* se muestra el análisis global y detallado para los traslados emergentes y urgentes.

El 76 % de los pacientes que requirieron

TABLA 1. Análisis global de los pacientes trasladados de forma no programada

Sexo M/F (%)	50,94/49,06
Edad, mediana (rango)	24 meses (8 días-224 meses)
Traslados no programados totales, n (%)*	212 (2,14)
Traslados no programados emergentes, n (%)	29 (14)
Traslados no programados urgentes, n (%)	183 (86)
Duración de la hospitalización en UCIP, media (DE)	10,77 días (12,5)
Mortalidad global, n (%)	19 (8,96)
Mortalidad emergentes, n (%)	8 (27,6)
Mortalidad urgentes, n (%)	11 (6)
Presencia de comorbilidad asociada (%)	75,95
Tiempo de hospitalización previa al traslado, n (%)	
<12 horas	16 (7,54)
≥12 y ≤24 horas	33 (15,56)
>24 horas	163 (76,88)
Días de estadía desde el traslado hasta egreso hospitalario, mediana (rango)	13 (1-145)
PIM2/Probabilidad de mortalidad	
Global	-3,86/5,93
Emergentes	-2,39/17,35
Urgentes	-4,09/4,12
Sobrevida (HR/IC95%)	
Traslados no planificados emergentes	6,48/2,18-19,20
Pacientes con enfermedad oncológica	6,72/2,02-22,26

*: porcentaje respecto del total de internaciones del período estudiado

DE: desviación estándar.

PIM2 (Pediatric Index of Mortality 2 o Índice Pediátrico de Mortalidad 2).

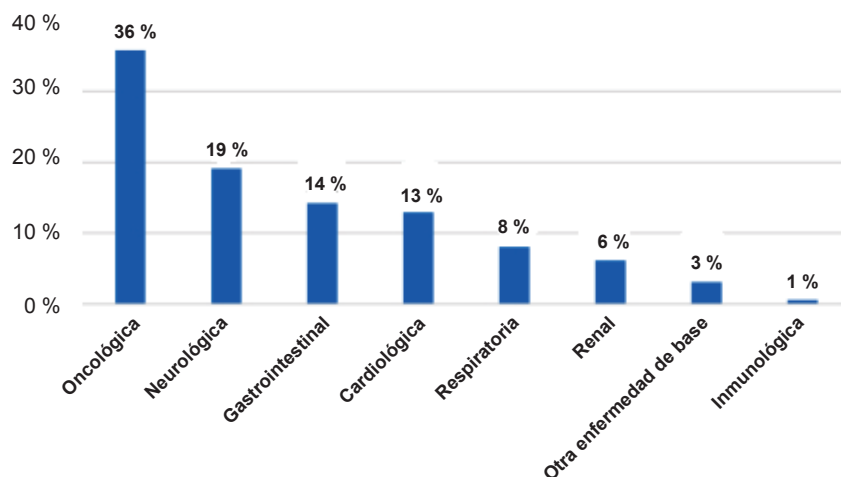
HR: hazard ratio o razones de tasas.

IC: intervalo de confianza.

un traslado no programado presentaban una comorbilidad asociada (*Figura 1*); la más frecuente fue la patología oncológica (36 %).

El 76,88 % de los pacientes trasladados en forma no programada llevaban más de 24 horas internados en el área de IGP y la estadía promedio en UCIP fue de 10,77 días.

En forma global y con mayor frecuencia, la causa del traslado se debió a dificultad respiratoria (43 %), sepsis (20 %) y complicaciones neurológicas/neuroquirúrgicas (20 %). Al realizar el análisis diferencial según el tipo de traslado, se puede observar que, en el caso de los traslados urgentes, las causas respiratorias representan el

FIGURA 1. Distribución porcentual de los pacientes con patología de base

46 %; las neurológicas/neuroquirúrgicas, el 21 %, y la sepsis, el 14 %. En los traslados emergentes, la sepsis ocupa el primer lugar con un 59 %; las causas respiratorias representan un 21 %, y las neurológicas/neuroquirúrgicas, un 14 %.

La tasa de mortalidad global de los pacientes trasladados fue de 8,96 % (19 pacientes) pero se observa una diferencia significativa ($p = 0,006$) al analizarla en el grupo de pacientes que requirió un traslado emergente (27,6 %) o un traslado urgente (6 %). La diferencia del valor de PIM2 según tipo de traslado no presentó significación estadística.

Las principales causas globales de traslado de los pacientes que fallecieron fueron sepsis (42 %), insuficiencia respiratoria (21 %) e insuficiencia cardíaca (16 %). En el grupo de pacientes que requirieron traslado emergente, la principal causa fue la sepsis (75 %); en los urgentes, fue la respiratoria (36 %). En relación con la patología de base, en forma global y con mayor frecuencia, los pacientes que fallecieron padecían una enfermedad oncológica (53 %), seguido por las cardiopatías congénitas (21 %).

En el análisis de sobrevida (*Tabla 1*), los pacientes que fueron trasladados de forma emergente tuvieron mayor riesgo de mortalidad (HR: 6,48; IC95% 2,18-19,2), del mismo modo que aquellos que presentaban patología oncológica de base (HR: 6,72; IC95% 2,02-22,26).

DISCUSIÓN

Aunque es difícil predecir la progresión clínica de un paciente, el análisis de los traslados ayuda a identificar a aquellos que presentan mayor riesgo de deterioro, lo cual permite al equipo de salud un mejor enfoque, con un nivel de alerta más alto.

Los pacientes trasladados a la UCIP en forma no programada presentan una rápida progresión y descompensación de la enfermedad, y estudios previos demuestran que se asocian con peores resultados y aumento de la mortalidad y estadía hospitalaria.^{3,6,7} Odetola y cols.,⁷ refieren que la mortalidad de los pacientes transferidos a UCIP desde la IGP es del 9,8 %, versus el 3,7 % en aquellos que fueron trasladados directamente desde el sector de emergencias pediátricas y el 2,2 % de los pacientes que ingresaban desde quirófano por cirugías programadas. También encontraron que los pacientes provenientes de la IGP que ingresaban a la UCIP tenían casi el doble de riesgo de mortalidad que los

pacientes provenientes de la emergencia pediátrica (odds ratio [OR], 1,65; IC95% 1,08-2,51; luego de realizar el ajuste según gravedad de la enfermedad) y que la estadía hospitalaria en UCIP fue de 3,6 días para los pacientes que provenían de la emergencia versus 6,2 días para los que provenían de la IGP.⁷

En nuestro estudio, la mortalidad global en la UCIP fue del 3,73 % en el período estudiado y es comparable a la publicada por la Sociedad de Medicina Crítica de EE. UU. (2-6 %).⁸ Pero la mortalidad global del grupo de pacientes trasladados en forma no programada fue mayor (8,96 %), en concordancia con lo hallado por otros autores,^{3,6,7} lo que muestra una diferencia significativa entre el grupo de pacientes que requirieron un traslado emergente y urgente. Esto se contrapone a lo encontrado por Nadeau y cols.,⁹ y Mansel y cols.,¹⁰ quienes no observaron aumento de la mortalidad en los pacientes que requirieron un traslado no programado.

También es importante destacar que, en nuestra población, el grupo de pacientes trasladados con patología oncológica de base presentó el riesgo más alto de mortalidad.

Si bien no hubo diferencias en la estadía promedio en la UCIP en ambos grupos de pacientes trasladados (10,77 días), fue levemente superior a los 8,09 días de estadía promedio global de todos los pacientes internados en el mismo período en la unidad.

Con respecto a los motivos de traspaso a nivel global, el más frecuente fue el de causa respiratoria (43 %), similar a lo encontrado por otros autores.⁴ Sin embargo, las causas respiratorias no fueron las que presentaron mayor mortalidad; la sepsis fue la primera causa global de muerte en nuestros pacientes. Esto último seguramente está relacionado con que el 36 % de los pacientes trasladados presentaban enfermedad oncológica de base.

La mayoría de los pacientes trasladados llevaba más de 24 horas de internación en el área de IGP. Si bien presentaban una circunstancia subyacente no evitable, es posible que el deterioro clínico no fuera adecuadamente percibido. La puesta en consideración del traslado no programado como un evento prevenible constituye un cambio de paradigma clave.

En relación con el puntaje PIM, los pacientes trasladados en forma emergente presentaron una probabilidad de mortalidad del 17,35 %, mientras que los urgentes, del 4,12 %. Para el mismo período, el puntaje PIM de todos los pacientes

ingresados a la UCIP fue -4,76 y la probabilidad de mortalidad, del 3,24 %. Esto debe alertar al equipo de terapia intensiva sobre los pacientes provenientes de la IGP, en vista de lo observado por nosotros y otros autores respecto de un mayor riesgo de mortalidad en este grupo.

Bapoje y cols., evaluaron 152 pacientes trasladados inesperadamente a una UCI y encontraron que los errores en la atención representaron el 19 % de estas transferencias y la mayoría se debió a una clasificación inadecuada de admisión (triaje).^{11,12} En nuestra institución, el 24 % de los traslados emergentes (7 pacientes) ocurrió habiendo transcurrido ≤ 12 horas de internación en el área de IGP, entre 2014 y 2016. Creemos que este subgrupo de pacientes podría haber llevado implícito un error de evaluación clínica en el sector de Emergencias que condujo a la posterior asignación del lugar incorrecto de internación; es decir, estos pacientes llegaron críticamente enfermos al área de IGP y debió haberseles asignado desde el inicio la UCIP como lugar más adecuado de internación. A partir de 2014, se incluyó en el tablero de control del área de IGP el análisis de los pacientes trasladados en forma no programada y constituye uno de los indicadores de calidad que se analiza en forma permanente. Desde 2017 en adelante, no volvieron a ocurrir traslados emergentes con estadía en IGP menor a 12 horas, por lo que es posible que esto haya estado relacionado con el análisis conjunto de los casos y un mejor reconocimiento e intervención en el servicio de Emergencias.¹³ En cualquiera de las áreas asistenciales, esta idea de reconocimiento temprano debe estar implícita en la conciencia de la situación, que se define como "la percepción de elementos en el entorno dentro de un volumen de tiempo y espacio, la comprensión de su significado y la proyección de su estado en el futuro cercano".^{2,14}

El análisis de los traslados no programados es un elemento clave, disparador, para tener en cuenta en la evaluación de la calidad de atención y seguridad del paciente de un área, que permite identificar eventos adversos y debe constituir un indicador integrado al tablero de control.^{3,15,16} Se ha señalado además que la transición de cuidado de un sector a otro expone a los pacientes a mayores riesgos (retrasos en medicación, suministro de oxígeno, pérdida de accesos venosos, extubaciones, falla de equipamiento médico a batería, entre otros);¹⁷ y también se produce un uso intenso

de los recursos (sobre todo del personal de salud) tanto en la IGP como en la UCIP, lo cual genera un "daño colateral" al resto de los pacientes internados en el mismo sector, por una desatención relativa, con mayor riesgo de deterioro de los pacientes que se encuentran en la misma sala, así como una demora en el egreso hospitalario en los pacientes que estaban en condiciones de externarse.^{10,18} Esto último, si bien está más allá de lo analizado en nuestro estudio, creemos que plantea consideraciones adicionales para tener en cuenta en relación con los traslados no programados. Para disminuir estos eventos fuera de la UCIP, se han diseñado diferentes estrategias, como los equipos de respuesta rápida, las escalas de puntajes de alerta temprana,^{19,26} y las observaciones de enfermería al pie de cama son esenciales porque constituyen el primer paso para identificar signos de deterioro clínico.

Hay algunas debilidades para este estudio. Los traslados no programados a UCIP son un evento poco común que ocurrió en el 2,1 % de todos los ingresos. Esto limitó nuestra población de estudio a 212 pacientes en el transcurso de 6 años y, por lo tanto, puede haber limitado nuestra capacidad para detectar una diferencia si realmente estuvo presente. Dado que este estudio se ha desarrollado en un solo centro, no está claro que otros hospitales tengan los mismos umbrales de transferencia no programada a UCIP, por lo que se necesitan más estudios para poder evaluar mejor qué traslados no programados a UCIP pueden ser potencialmente predecibles y/o prevenibles.

CONCLUSIONES

El análisis de los traslados no programados es un elemento esencial en la evaluación de la calidad de atención y seguridad del paciente de un área, y debe constituir un indicador integrado al tablero de control. La interpretación de los traslados no programados como un evento prevenible constituye un cambio de paradigma clave. ■

REFERENCIAS

1. Krmpotic K, Lobos A-T. Clinical Profile of Children Requiring Early Unplanned Admission to the PICU. *Hosp Pediatr*. 2013; 3(3):212-8.
2. Brady PW, Muething S, Kotagal U, Ashby M, et al. Improving situation awareness to reduce unrecognized clinical deterioration and serious safety events. *Pediatrics*. 2013; 131(1):e298-308.
3. Miles A, Spaeder M, Stockwell D. Unplanned ICU Transfers from Inpatient Units: Examining the Prevalence and

- Preventability of Adverse Events Associated with ICU Transfer in Pediatrics. *J Pediatr Intensive Care*. 2015; 5(1):21-7.
4. Reese J, Deakyne SJ, Blanchard A, Bajaj L. Rate of preventable early unplanned intensive care unit transfer for direct admissions and emergency department admissions. *Hosp Pediatr*. 2015; 5(1):27-34.
 5. Escobar GJ, Greene JD, Gardner MN, Marelich GP, Quick B, Kipnis P. Intra-hospital transfers to a higher level of care: Contribution to total hospital and intensive care unit (ICU) mortality and length of stay (LOS). *J Hosp Med*. 2011; 6(2):74-80.
 6. Boerma LM, Reijnders EPJ, Hessels RAPA, v Hooft MAA. Risk factors for unplanned transfer to the intensive care unit after emergency department admission. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(8):1154-8.
 7. Odetola FO, Rosenberg AL, Davis MM, Clark SJ, et al. Do outcomes vary according to the source of admission to the pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(1):20-5.
 8. Society of Critical Care Medicine. Critical Care Statistics. [Acceso: 6 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sccm.org/Communications/Critical-Care-Statistics>
 9. Nadeau N, Monuteaux MC, Tripathi J, Stack AM, et al. Does Timing Matter?: Timing and Outcomes Among Early Unplanned PICU Transfers. *Hosp Pediatr*. 2021; 11(8):896-901.
 10. Mansel KO, Chen SW, Mathews AA, Gothard MD, Bigham MT. Here and Gone: Rapid Transfer From the General Care Floor to the PICU. *Hosp Pediatr*. 2018; 8(9):524-9.
 11. Bapojé SR, Gaudiani JL, Narayanan V, Albert RK. Unplanned transfers to a medical intensive care unit: Causes and relationship to preventable errors in care. *J Hosp Med*. 2011; 6(2):68-72.
 12. Rathlev NK, Bryson C, Samra P, Garreffi L, et al. Reducing patient placement errors in emergency department admissions: Right patient, right bed. *West J Emerg Med*. 2014; 15(6):687-92.
 13. Delgado MK, Liu V, Pines JM, Kipnis P, et al. Risk factors for unplanned transfer to intensive care within 24 hours of admission from the emergency department in an integrated healthcare system. *J Hosp Med*. 2013; 8(1):13-9.
 14. McClain Smith M, Chumpia M, Wargo L, Nicol J, Bugnitz M. Watcher Initiative Associated With Decrease in Failure to Rescue Events in Pediatric Population. *Hosp Pediatr*. 2017; 7(12):710-5.
 15. Griffin FA, Resar R. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009. [Acceso: 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IHIGlobalTriggerToolforMeasuringAEs.aspx>
 16. Center of Excellence for Pediatric Quality Measurement. *Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS): A Pediatric Trigger Tool for Measuring Adverse Events, Manual of Operations*. Boston, MA: Center of Excellence for Pediatric Quality Measurement; 2016. [Acceso: 1 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://image.info.childrenshospital.org/lib/fe4115707564067f771576/m/3/ff709cc0-c337-4d59-a984-995722911f47.pdf>
 17. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients: An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med*. 2004; 30(8):1579-85.
 18. Volchenbom SL, Mayampurath A, Göksu-Gürsoy G, Edelson DP, et al. Association between in-hospital critical illness events and outcomes in patients on the same ward. *JAMA*. 2016; 316(24):2674-5.
 19. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The pediatric early warning system score: A severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care*. 2006; 21(3):271-8.
 20. Mclellan MC, Gauvreau K, Connor JA. Validation of the cardiac children's hospital early warning score: An early warning scoring tool to prevent cardiopulmonary arrests in children with heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2014; 9(3):194-202.
 21. Nowak JE, Brill RJ. Pediatric rapid response teams: is it time? *JAMA*. 2007; 298(19):2311-2.
 22. Parshuram C, Duncan H, Joffe A, Farrell CA, et al. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness score to detect evolving critical illness in hospitalised children. *Crit Care*. 2011; 15(4):R184.
 23. Parshuram CS, Bayliss A, Reimer J, Middaugh K, Blanchard N. Implementing the Bedside Paediatric Early Warning System in a community hospital: A prospective observational study. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3):e18-22.
 24. Solevåg A, Eggen E, Schröder J, Nakstad B. Use of a modified pediatric early warning score in a department of pediatric and adolescent medicine. *PLoS One*. 2013; 8(8):e72534.
 25. Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Nurs*. 2005; 17(1):32-5.
 26. Tucker K, Brewer T, Baker R, Demeritt B, Vossmeier M. Prospective evaluation of a pediatric inpatient early warning scoring system. *J Spec Pediatr Nurs*. 2009; 14(2):79-85.

Unplanned transfer of pediatric patients from the general ward to the intensive care unit

Aníbal A. Villa de Villafañe^a, Néstor D. Panattieri^a, Silvio Torres^a, Federico E. Bustos^a,
María E. Cuencio Rodríguez^a, María F. Vázquez^a, Valeria García^a, Alejandro Siaba Serrate^a,
Manuel Rocca Rivarola^a

ABSTRACT

Introduction. During hospitalization, patients may develop significant clinical deterioration and require unplanned admission to the pediatric intensive care unit (PICU). This may result in increased morbidity and mortality. These events are often preceded by a deterioration phase that may go unnoticed.

Objective. To determine the frequency, analyze the causes, and describe the clinical characteristics and outcomes of unplanned transfers of hospitalized pediatric patients from the general pediatric ward (GPW) to the PICU, and analyze the differences between urgent and emergent transfers.

Population and methods. Prospective, descriptive study; all unplanned transfers from the GPW to the PICU occurring between January 1st, 2014 and December 31st, 2019 were analyzed.

Results. There were 212 unplanned transfers (21 transfers per 1000 admissions). An associated comorbidity was present in 76% of transferred patients –being cancer the most frequent one (36%)– and they had been hospitalized for more than 24 hours in the GPW. The most frequent causes of transfer were respiratory distress (43%), sepsis (20%), and neurological/neurosurgical complications (20%). The overall mortality rate was 8.96% (19 patients).

Conclusions. The analysis of unplanned transfers is a critical component in the assessment of the quality of care and patient safety of an area, and should be an indicator integrated into the control panel. The interpretation of unplanned transfers as a preventable event is a key paradigm shift.

Key words: patient transfer; pediatrics; indicators of health care quality.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02772.eng>

To cite: Villa de Villafañe AA, Panattieri ND, Torres S, Bustos FE, et al. Unplanned transfer of pediatric patients from the general ward to the intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202772.

^a Department of Pediatrics of Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondence to Néstor D. Panattieri: npanatti@cas.austral.edu.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-8-2022

Accepted: 9-1-2022



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

During hospitalization, patients may develop significant clinical deterioration and require unplanned admission to the pediatric intensive care unit (PICU). This may result in increased morbidity and mortality.¹ These events are often preceded by a deterioration phase that may go unnoticed² and be a precursor to cardiac arrest. According to different publications, mortality due to in-hospital cardiac arrest in the pediatric population outside the PICU may reach 50–67%.^{1,2}

Miles et al. found that almost one-third of all unplanned transfers to the PICU were associated with adverse events, and 35% of these were considered preventable.³ Thus, the analysis of such transfers is a measure of patient safety and an indicator of quality.^{4,5}

Few studies have analyzed unplanned transfers to a higher level of care due to clinical deterioration, their causes, and the clinical profile of these pediatric patients.

OBJECTIVE

To determine the frequency, analyze the causes, and describe the clinical characteristics and outcomes of an unplanned transfer of hospitalized children, from the general pediatric ward (GPW) to the PICU, and analyze the differences between urgent and emergent transfers.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective, descriptive study that analyzed all unplanned transfers that occurred between January 1st, 2014 and December 31st, 2019 at Hospital Universitario Austral, from the GPW to the PICU (that offers the highest level of care).

Unplanned transfer was defined as an episode of unexpected clinical deterioration of a patient admitted to the GPW that required to be transferred to the PICU, as opposed to a transfer planned in advance, whether preventive or elective, following a procedure.

Inclusion criteria: patients aged 18 years or younger admitted to the GPW who were transferred to the PICU on an unplanned basis.

Definition of emergent transfer: a patient transferred to the PICU who required inotropic agents and/or mechanical ventilation (MV) within 60 minutes of the transfer.

Definition of urgent transfer: an unplanned transfer that was not emergent.

Definition of associated comorbidity or

morbidity: presence of 2 or more disorders or diseases occurring in the same person, with potential interaction, that may worsen their course.

Analyzed data included demographic variables, comorbidities, reason for transfer, length of stay in the GPW before transfer, length of stay in the PICU from the transfer event to discharge from the PICU, length of stay from the transfer event to hospital discharge, critical interventions performed, and mortality. To estimate mortality, the Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) was used, which takes into account aspects related to the patient's condition prior to admission to the PICU and is not affected by the treatment received during the first 24 hours after admission to the unit. An overall analysis and an analysis of the differences in results in the group of patients who required urgent or emergent transfer were done.

Categorical variables were expressed as percentage and rate, and the χ^2 test was used to analyze the statistical association. Continuous variables were expressed as absolute numbers and analyzed using the t test. A multivariate analysis of survival was also performed applying the Cox regression model, and the different hazard ratios (HR) were estimated.

The data were anonymized, and the study was approved by the Institutional Review Board.

RESULTS

The total of 9877 admissions to the GPW during the study period were analyzed, and 212 unplanned transfers to the PICU were found, with a rate of 21 transfers per 1000 admissions. The median age of transferred patients was 2 years (8 days to 18 years), with a similar distribution between sexes (50.94% were male and 49.06%, female). There were 29 (14%) emergent transfers and 183 (86%) urgent transfers. *Table 1* shows the overall and detailed analysis of emergent and urgent transfers.

An associated comorbidity was present in 76% of the patients requiring an unplanned transfer (*Figure 1*); the most frequent one was cancer (36%).

Of the patients transferred on an unplanned basis, 76.88% had been hospitalized in the GPW for more than 24 hours, and the average length of stay in the PICU was 10.77 days.

Overall and most frequently, the causes of transfer were respiratory distress (43%), sepsis (20%), and neurological/neurosurgical

TABLE 1. Overall analysis of patients transferred on an unplanned basis

Sex M/F (%)	50.94/49.06
Age, median (range)	24 months (8 days–224 months)
Total unplanned transfers, n (%) [*]	212 (2.14)
Unplanned emergent transfers, n (%)	29 (14)
Unplanned urgent transfers, n (%)	183 (86)
Length of stay in the PICU, mean (SD)	10.77 days (12.5)
Overall mortality, n (%)	19 (8.96)
Mortality among emergent transfers, n (%)	8 (27.6)
Mortality among urgent transfers, n (%)	11 (6)
Presence of associated comorbidities (%)	75.95
Length of hospitalization before transfer, n (%)	
< 12 hours	16 (7.54)
≥ 12 and ≤ 24 hours	33 (15.56)
> 24 hours	163 (76.88)
Length of stay in days between transfer and hospital discharge, median (range)	13 (1–145)
PIM2/Probability of mortality	
Overall	-3.86/5.93
Emergent transfers	-2.39/17.35
Urgent transfers	-4.09/4.12
Survival (HR/95% CI)	
Unplanned emergent transfers	6.48/2.18–19.20
Patients with cancer	6.72/2.02–22.26

^{*}: percentage of total admissions for the study period.

SD: standard deviation.

PIM2: Pediatric Index of Mortality 2.

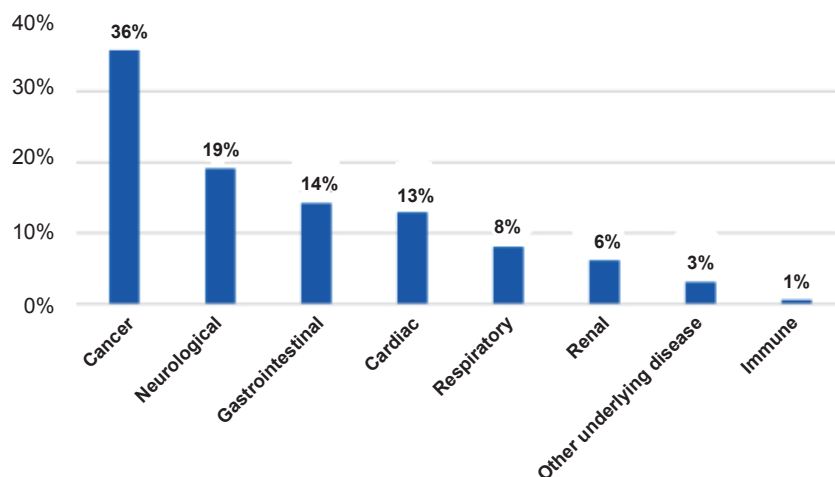
HR: hazard ratio.

CI: confidence interval.

complications (20%). The differential analysis based on the type of transfer shows that, in the case of urgent transfers, respiratory causes accounted for 46%; neurological/neurosurgical causes, for 21%; and sepsis, for 14%. In the case of emergent transfers, sepsis was the leading cause with 59%; respiratory causes accounted

for 21%; and neurological/neurosurgical causes, for 14%.

The overall mortality rate of transferred patients was 8.96% (19 patients), but a significant difference ($p = 0.006$) was observed when mortality was analyzed in the group of patients who required an emergent transfer (27.6%)

FIGURE 1. Percent distribution of patients with an underlying disease

versus an urgent transfer (6%). The difference in the PIM2 value according to the type of transfer was not statistically significant.

The main overall causes of transfer among patients who died were sepsis (42%), respiratory failure (21%), and heart failure (16%). In the group of patients requiring an emergent transfer, the main cause was sepsis (75%); whereas, in the group of urgent transfers, the main cause was respiratory failure (36%). In relation to their underlying diseases, overall and most frequently, the patients who died had cancer (53%), followed by congenital heart disease (21%).

In the survival analysis (*Table 1*), patients who required an emergent transfer had a higher risk of mortality (HR: 6.48, 95% CI: 2.18–19.2), as did those with underlying cancer (HR: 6.72, 95% CI: 2.02–22.26).

DISCUSSION

Although it is difficult to predict a patient's clinical course, the analysis of transfers helps to identify those at a greater risk for deterioration, allowing the health care team to implement a better approach, with a higher level of alertness.

Patients transferred to the PICU on an unplanned basis show a rapid disease progression and deterioration. Previous studies have demonstrated that they are associated with worse outcomes, an increased mortality, and a longer length of hospital stay.^{3,6,7} According to Odetola et al.,⁷ the mortality rate of patients transferred to the PICU from the GPW was 9.8% versus 3.7% in those transferred directly from the pediatric emergency department and 2.2% in those admitted from the operating room following an elective surgery. They also found that patients transferred from the GPW to the PICU had almost twice the risk of mortality compared to those transferred from the pediatric emergency department (odds ratio [OR]: 1.65, 95% CI: 1.08–2.51; after adjustment for disease severity) and that the length of stay in the PICU was 3.6 days for patients transferred from the emergency department versus 6.2 days for those transferred from the GPW.⁷

In our study, the overall mortality in the PICU was 3.73% in the study period and is similar to that published by the United States Society of Critical Care Medicine (2–6%).⁸ However, the overall mortality in the group of patients that needed an unplanned transfer was higher (8.96%), which is consistent with the findings of other authors,^{3,6,7} thus demonstrating a significant

difference between the group of patients who required an emergent versus an urgent transfer. This contrasts to the findings of Nadeau et al.,⁹ and Mansel et al.,¹⁰ who did not observe an increased mortality in patients requiring an unplanned transfer.

It is also worth highlighting that, in our population, the group of transferred patients who had underlying cancer had the highest risk of mortality.

Although no differences were observed in the average length of stay in the PICU in both groups of transferred patients (10.77 days), it was slightly longer than the overall average length of stay of 8.09 days for all patients hospitalized in the same period in the unit.

In relation to the reasons for transfer, overall, the most common was for respiratory causes (43%), similar to what has been observed by other authors.⁴ However, respiratory causes were not associated with the highest mortality rate; sepsis was the first overall cause of death in our patients. The latter is probably related to the fact that 36% of transferred patients had underlying cancer.

Most transferred patients had been hospitalized for more than 24 hours in the GPW. Although they had a non-preventable underlying condition, most likely, their clinical deterioration was not adequately perceived. Considering an unplanned transfer as a preventable event is a key paradigm shift.

In relation to the PIM score, the probability of mortality was 17.35% among the patients who required an emergent transfer and 4.12% among those who required an urgent transfer. For the same period, the PIM score of all patients admitted to the PICU was -4.76 and the probability of mortality was 3.24%. This should alert the intensive care team about patients coming from the GPW, in view of what has been observed by us and by other authors in relation to a higher mortality risk in this group of patients.

Bapoje et al., assessed 152 patients with unplanned transfer to the ICU and found that errors in care accounted for 19% of these transfers and that most were due to inadequate categorization upon admission (triage).^{11,12} In our hospital, 24% of emergent transfers (7 patients) between 2014 and 2016 occurred at ≤12 hours of admission to the GPW. We believe that this subgroup of patients could have implied a clinical evaluation error in the Emergency Department that led to their subsequent assignment of their wrong place of hospitalization; i.e., these patients

arrived to the GPW with a critical illness and should have been assigned from the beginning to the PICU as the most appropriate place of hospitalization. Since 2014, the analysis of patients who underwent unplanned transfers has been included in the GPW control panel and is considered a quality indicator analyzed on an ongoing basis. Since 2017, no emergent transfers with less than 12 hours of stay in the GPW have been recorded; therefore, it is possible that this was related to the joint analysis of cases and the better recognition and intervention in the Emergency Department.¹³ In any of the health care areas, this concept of early recognition must be implicit in situational awareness, which is defined as “the perception of environmental elements with respect to time and space, the comprehension of their meaning, and the projection of their future status.”^{2,14}

The analysis of unplanned transfers is a critical, triggering component in the assessment of an area’s quality of care and patient safety, which allows to identify adverse events and should be an indicator integrated into the control panel.^{3,15,16} It has also been pointed out that the transition of care from one area to another exposes patients to greater risks (delays in medication administration, oxygen supply, loss of venous access, extubations, failure of battery-powered medical equipment, etc.);¹⁷ and there is also an intense use of resources (especially health care staff) in both the GPW and the PICU, which results in “collateral damage” to the rest of the patients hospitalized in the same area, due to relative neglect, with a greater risk of deterioration of the patients in the same ward, as well as a delay in hospital discharge for patients who were in a position to be discharged.^{10,18} The latter, although beyond the scope of analysis of our study, exposes additional considerations that should be taken into account in relation to unplanned transfers. To decrease these events outside the PICU, different strategies have been designed, such as rapid response teams, early warning scores,^{19,26} and bedside nursing observations, which are essential because they are the first step to identify signs of clinical deterioration.

This study has some weaknesses. Unplanned transfers to the PICU are an uncommon event that occurred in 2.1% of all admissions. This restricted our study population to 212 patients over the course of 6 years and, therefore, may have limited our ability to detect a difference, if actually

present. Since this study was conducted at a single site, it is not clear whether other hospitals have the same thresholds for unplanned transfers to the PICU, so further studies are required to better assess which unplanned transfers to the PICU may be potentially predictable and/or preventable.

CONCLUSIONS

The analysis of unplanned transfers is a critical component in the assessment of the quality of care and patient safety of an area, and should be an indicator integrated into the control panel. The interpretation of unplanned transfers as a preventable event is a key paradigm shift. ■

REFERENCES

1. Krmpotic K, Lobos A-T. Clinical Profile of Children Requiring Early Unplanned Admission to the PICU. *Hosp Pediatr*. 2013; 3(3):212-8.
2. Brady PW, Muething S, Kotagal U, Ashby M, et al. Improving situation awareness to reduce unrecognized clinical deterioration and serious safety events. *Pediatrics*. 2013; 131(1):e298-308.
3. Miles A, Spaeder M, Stockwell D. Unplanned ICU Transfers from Inpatient Units: Examining the Prevalence and Preventability of Adverse Events Associated with ICU Transfer in Pediatrics. *J Pediatr Intensive Care*. 2015; 5(1):21-7.
4. Reese J, Deakyne SJ, Blanchard A, Bajaj L. Rate of preventable early unplanned intensive care unit transfer for direct admissions and emergency department admissions. *Hosp Pediatr*. 2015; 5(1):27-34.
5. Escobar GJ, Greene JD, Gardner MN, Marelich GP, Quick B, Kipnis P. Intra-hospital transfers to a higher level of care: Contribution to total hospital and intensive care unit (ICU) mortality and length of stay (LOS). *J Hosp Med*. 2011; 6(2):74-80.
6. Boerma LM, Reijners EPJ, Hessels RAPA, v Hooft MAA. Risk factors for unplanned transfer to the intensive care unit after emergency department admission. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(8):1154-8.
7. Odetola FO, Rosenberg AL, Davis MM, Clark SJ, et al. Do outcomes vary according to the source of admission to the pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(1):20-5.
8. Society of Critical Care Medicine. Critical Care Statistics. [Accessed on: November 6th, 2021]. Available at: <https://www.sccm.org/Communications/Critical-Care-Statistics>
9. Nadeau N, Monuteaux MC, Tripathi J, Stack AM, et al. Does Timing Matter?: Timing and Outcomes Among Early Unplanned PICU Transfers. *Hosp Pediatr*. 2021; 11(8):896-901.
10. Mansel KO, Chen SW, Mathews AA, Gothard MD, Bigham MT. Here and Gone: Rapid Transfer From the General Care Floor to the PICU. *Hosp Pediatr*. 2018; 8(9):524-9.
11. Bapojé SR, Gaudiani JL, Narayanan V, Albert RK. Unplanned transfers to a medical intensive care unit: Causes and relationship to preventable errors in care. *J Hosp Med*. 2011; 6(2):68-72.
12. Rathlev NK, Bryson C, Samra P, Garreffi L, et al. Reducing patient placement errors in emergency department admissions: Right patient, right bed. *West J Emerg Med*. 2014; 15(6):687-92.

13. Delgado MK, Liu V, Pines JM, Kipnis P, et al. Risk factors for unplanned transfer to intensive care within 24 hours of admission from the emergency department in an integrated healthcare system. *J Hosp Med*. 2013; 8(1):13-9.
14. McClain Smith M, Chumpia M, Wargo L, Nicol J, Bugnitz M. Watcher Initiative Associated With Decrease in Failure to Rescue Events in Pediatric Population. *Hosp Pediatr*. 2017; 7(12):710-5.
15. Griffin FA, Resar R. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009. [Accessed on: August 30th, 2022]. Available at: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/IHIGlobalTriggerToolforMeasuringAEs.aspx>
16. Center of Excellence for Pediatric Quality Measurement. *Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS): A Pediatric Trigger Tool for Measuring Adverse Events, Manual of Operations*. Boston, MA: Center of Excellence for Pediatric Quality Measurement; 2016. [Accessed on: September 1st, 2022]. Available at: <https://image.info.childrenshospital.org/lib/fe4115707564067f771576/m/3/ff709cc0-c337-4d59-a984-995722911f47.pdf>
17. Beckmann U, Gillies DM, Berenholtz SM, Wu AW, Pronovost P. Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients: An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care. *Intensive Care Med*. 2004; 30(8):1579-85.
18. Volchenboum SL, Mayampurath A, Göksu-Gürsoy G, Edelson DP, et al. Association between in-hospital critical illness events and outcomes in patients on the same ward. *JAMA*. 2016; 316(24):2674-5.
19. Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The pediatric early warning system score: A severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care*. 2006; 21(3):271-8.
20. Mclellan MC, Gauvreau K, Connor JA. Validation of the cardiac children's hospital early warning score: An early warning scoring tool to prevent cardiopulmonary arrests in children with heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2014; 9(3):194-202.
21. Nowak JE, Brilli RJ. Pediatric rapid response teams: is it time? *JAMA*. 2007; 298(19):2311-2.
22. Parshuram C, Duncan H, Joffe A, Farrell CA, et al. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness score to detect evolving critical illness in hospitalised children. *Crit Care*. 2011; 15(4):R184.
23. Parshuram CS, Bayliss A, Reimer J, Middaugh K, Blanchard N. Implementing the Bedside Paediatric Early Warning System in a community hospital: A prospective observational study. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3):e18-22.
24. Solevåg A, Eggen E, Schröder J, Nakstad B. Use of a modified pediatric early warning score in a department of pediatric and adolescent medicine. *PLoS One*. 2013; 8(8):e72534.
25. Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Nurs*. 2005; 17(1):32-5.
26. Tucker K, Brewer T, Baker R, Demeritt B, Vossmeier M. Prospective evaluation of a pediatric inpatient early warning scoring system. *J Spec Pediatr Nurs*. 2009; 14(2):79-85.

Impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Pedro Taffarel^a, Jesica Widmer^a, Ángeles Fiore^a, Ana P. Rodríguez^a, Claudia Meregalli^a, Facundo Jorro Barón^{a,b}

RESUMEN

Introducción. La adecuada sedación y analgesia es fundamental en el tratamiento de pacientes que requieren asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Se recomienda la utilización de protocolos y su monitoreo; son dispares los resultados reportados sobre adhesión e impacto.

Objetivos. Evaluar el impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia sobre el uso de benzodiazepinas, opioides y evolución en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), en pacientes que requieren AVM mayor a 72 horas.

Métodos. Estudio tipo antes-después, no controlado, en la UCIP de un hospital pediátrico. Se desarrolló en 3 etapas: preintervención de diagnóstico situacional (de abril a septiembre de 2019), intervención y posintervención de implementación del protocolo de sedoanalgesia, educación sobre uso y monitorización de adherencia y su impacto (de octubre de 2019 a octubre de 2021).

Resultados. Ingresaron al estudio 99 y 92 pacientes en las etapas pre- y posintervención, respectivamente. Presentaron mayor gravedad, menor edad y peso en el período preintervención. En la comparación de grupos, luego de ajustar por gravedad y edad, en la etapa posintervención se reportó una reducción en los días de uso de opioides en infusión continua ($6 \pm 5,2$ vs. $7,6 \pm 5,8$; $p = 0,018$) y los días de uso de benzodiazepinas en infusión continua ($3,3 \pm 3,5$ vs. $7,6 \pm 6,8$; $p = 0,001$). No se observaron diferencias significativas en los días de AVM y en los días totales de uso de benzodiazepinas.

Conclusión. La implementación de un protocolo de sedoanalgesia permitió reducir el uso de fármacos en infusión continua.

Palabras clave: protocolos clínicos; analgesia; ventilación mecánica; unidad de cuidados intensivos pediátricos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02806>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02806.eng>

Cómo citar: Taffarel P, Widmer J, Fiore Á, Rodríguez AP, et al. Impacto de la implementación de un protocolo de sedoanalgesia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202806.

^a Servicio de Terapia Intensiva, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

^b Departamento de Calidad, Seguridad del Paciente y Gestión Clínica, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 21-9-2022



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 sedación y analgesia son componentes indispensables en el cuidado de pacientes críticos, especialmente aquellos que requieren asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Su fin persigue mitigar el dolor, la ansiedad y la agitación del paciente; inducir amnesia; optimizar el confort y la adaptación a la ventilación mecánica.¹ Las guías elaboradas por consenso de expertos recomiendan la utilización de protocolos y su monitoreo para optimizar el control de la sedoanalgesia.²⁻⁶

La adherencia a un protocolo de sedoanalgesia permitiría evitar la variabilidad en el tratamiento instaurado y, con ello, optimizarlo, evitar errores y eventos adversos. Sin embargo, se observa un bajo porcentaje de adherencia en los relevamientos realizados mediante encuestas: el 18 % en 45 UCIP a nivel nacional⁷ y el 51 % en 161 UCIP de 18 países.⁸

Sería razonable estimar que la adherencia a un protocolo de sedoanalgesia traería aparejados mejores resultados; existen a nivel pediátrico publicaciones antagónicas en este sentido.^{9,10}

OBJETIVOS

Primario. Evaluar el impacto sobre los días de internación en la UCIP en niños que hayan requerido AVM luego de la aplicación de un protocolo de sedoanalgesia, en comparación con un registro histórico.

Secundarios. Describir el impacto en los días de utilización de opioides y benzodiacepinas en infusión continua y totales, días de utilización de AVM y días de internación totales, en comparación con el registro histórico. Para poder identificar el cumplimiento con el protocolo de sedoanalgesia, evaluamos la adherencia.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio cuasiexperimental, no controlado, tipo antes-después luego de una implementación, comparado contra una cohorte histórica. Se eligió este tipo de diseño dado que el protocolo fue implementado como una mejora de la calidad y un nuevo estándar de cuidado en la UCIP.

El estudio se realizó en 3 etapas:

1. Preintervención (de abril a septiembre de 2019), destinada a realizar un diagnóstico situacional sobre los distintos indicadores mediante la recolección y análisis retrospectivo de las historias clínicas.

2. Intervención (octubre 2019), que consistió en la puesta a punto y participación activa del equipo de salud, tendiente a lograr la sistematización en el empleo diario del protocolo de sedoanalgesia.
3. Posintervención (de noviembre de 2019 a octubre de 2021), donde se monitoreó la progresión de la adherencia al protocolo mediante observación directa y/o análisis de las historias clínicas por parte de los investigadores responsables del proyecto y su impacto sobre los resultados.

Población

El estudio se efectuó en la UCIP del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). La UCIP es polivalente, nivel 1, con 11 camas, que reciben pacientes desde el mes de vida hasta los 18 años con distintas patologías, excepto cuidados posquirúrgicos cardiovasculares y postransplante.

Fueron ingresados de forma consecutiva todos los pacientes ≥ 1 mes de vida y menores de 18 años, que requirieron AVM durante más de 72 horas, durante un período de 24 meses (del 1 de noviembre de 2019 al 30 de noviembre de 2021). Se excluyeron los/as pacientes fallecidos/as, que requirieron derivación a otra institución desde la UCIP (a fin de evitar subregistro en los días de estancia en UCIP); aquellos/as a los/as que se les realizó o ya tuvieran previamente una traqueostomía, y los/as pacientes cuyo estatus neurológico imposibilitó un adecuado monitoreo de la sedoanalgesia (secuelas neurológicas, hipotonía grave, distonías, etc.). Se comparó contra una cohorte histórica (del 1 de abril de 2019 al 30 de septiembre de 2019), que cumplió los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Intervención

La versión original del protocolo de sedoanalgesia fue desarrollada por los investigadores Pedro Taffarel y Facundo Jorro Barón, sobre la base de bibliografía existente. La versión final es producto del consenso con los distintos médicos pertenecientes a la UCIP, quienes participaron en la revisión, optimización y aprobación del protocolo definitivo. Finalmente, fue expuesto a su validación por parte de los distintos efectores de salud del área.

Para una mejor organización y comprensión, el protocolo se dividió en 3 secciones:

1. Manejo inicial de los pacientes expuestos a AVM (*Material suplementario: Figura 1*).

2. Refratariedad a la primera línea de sedoanalgesia (*Material suplementario: Figura 2*).
3. Desvinculación de la sedoanalgesia, adaptado de Amirnovin et al.¹¹ (*Material suplementario: Figura 3*).

Se buscó consenso con actores claves dentro de la UCIP, médicos/as de planta y cada guardia, jefe de residentes de terapia intensiva pediátrica, kinesiólogos/as y enfermería.

Se realizaron sesiones educativas de 45 minutos de duración, destinadas a explicar la importancia y características del protocolo de sedoanalgesia, que fueron repetidas en diferentes días y horarios; se logró un alcance mayor al 80 % del equipo de salud de la UCIP. Se expuso la evidencia sobre la implementación e impacto de protocolos de sedoanalgesia y sobre las herramientas de monitoreo. Se colocaron copias laminadas visibles del protocolo en la UCIP, las distintas escalas de sedación y analgesia, y tablas de conversión de opioides y benzodiacepinas^{12,13} (*Material suplementario*). Se incorporó a las indicaciones informatizadas un apartado a fin de registrar los rescates de sedoanalgesia. A través de un recordatorio diario, ubicado en una lista electrónica de chequeo en la atención, se reforzó el control de los puntajes de sedoanalgesia, definiendo los rangos objetivos del día.¹⁴

Muestra

El tamaño muestral se estimó sobre la base del registro histórico del servicio, con una estadía mediana de 10 días y una desviación estándar de 2,4, para los pacientes expuestos a más de 72 horas de AVM. Se buscó una precisión mínima de 1 día, asumiendo un poder estadístico del 80 % y un error alfa del 5 %; la muestra mínima requerida en cada período fue de 92 pacientes.

Análisis estadístico

Los indicadores de resultados se analizaron sobre la base de la incidencia en cada etapa. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos o porcentajes; las variables continuas se expresaron en medidas de posición y dispersión según su distribución paramétrica o no paramétrica.

Para el análisis bivariado, se utilizó la prueba de χ^2 , y la prueba de T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (según se cumplieran o no criterios de normalidad), así como el análisis de varianza para la comparación de varias medias, considerando significativos

valores de p menores de 0,05. Se ajustó por gravedad (puntaje de PIM III) y edad con una regresión logística. Para el análisis de los datos se utilizó STATA 13.0 para Mac.

Aspectos bioéticos

Se solicitó la excepción del consentimiento informado para la realización del estudio, ya que el protocolo de sedoanalgesia se constituyó en un nuevo estándar de cuidado. Por otra parte, se anonimizó la información registrada de los pacientes participantes, existiendo un compromiso de los investigadores del estudio en la no vinculación futura. El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, e inscripto en el Registro de Proyectos de Investigación de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con el número 223.

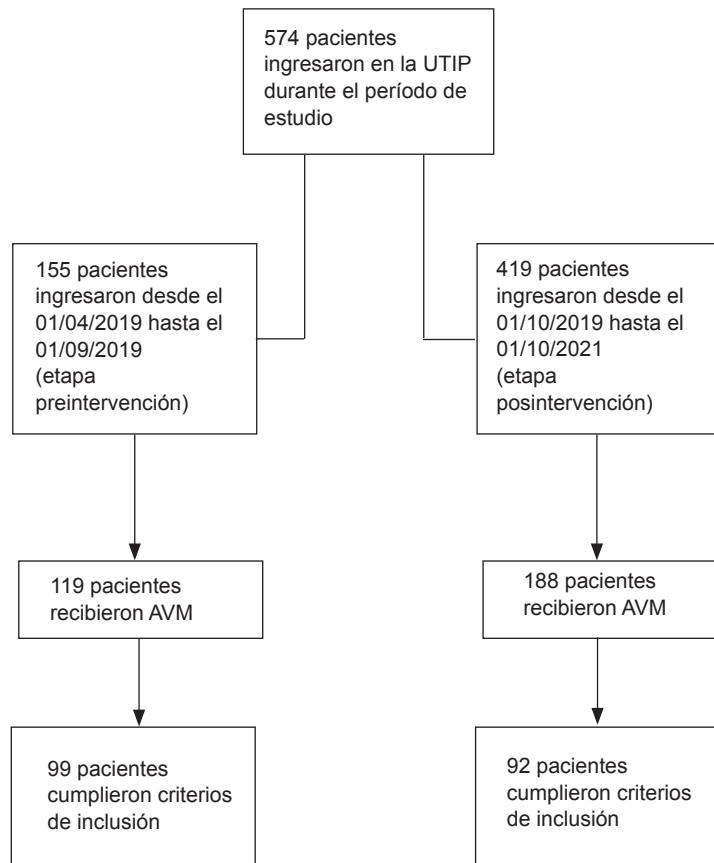
RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron 574 pacientes, de los cuales el 53,5 % requirieron AVM y el 33,3 % de los pacientes la requirió un período mayor a 3 días. El ingreso de los pacientes al estudio según cada uno de los períodos se muestra en la *Figura 1*.

Dentro de las características de los pacientes registrados en cada uno de los períodos, se observó una mayor gravedad (puntaje de PIM III), y menor edad y peso en los pacientes de la etapa preintervención. También se verificó una mayor proporción de ingresos por falla respiratoria (*Tabla 1*).

El protocolo que formó parte de la intervención tuvo una adherencia del 90,2 % en la etapa posintervención. En esta etapa se diagnosticó síndrome de abstinencia (SA) en el 12 % de los pacientes ($N = 11$); no se disponía de datos para comparar en la cohorte histórica. Solo 2 pacientes requirieron la utilización del protocolo de refratariedad.

Los resultados obtenidos en la comparación de ambos grupos evidenciaron una reducción en los días de AVM, días de uso de opioides y benzodiacepinas en infusión continua, y los días totales de uso de benzodiacepinas en la etapa posintervención (*Tabla 2*). Luego de ajustar por gravedad y por edad, persistió una disminución en la etapa posintervención en los días de uso de opioides en infusión continua ($p = 0,018$) y los días de uso de benzodiacepinas en infusión continua ($p = 0,001$). No se observaron diferencias

FIGURA 1. Flujograma de pacientes ingresados al estudio**TABLA 1. Caracterización de los pacientes en ambos períodos de la investigación**

	Preintervención (N = 99)	Posintervención (N = 92)	p
Edad (meses)*	5,8 (3,1; 17,5)	8,2 (3,1; 50,3)	0,229
Peso (kg)*	6,5 (4,8; 11)	8,8 (5; 18,8)	0,036
Sexo (femenino)*	41 (41,4)	37 (40,2)	0,866
Pediatric Index of Mortality III**	12,3 ± 1,3	7,3 ± 1,5	0,014
Presencia de comorbilidad*	35 (35,3)	43 (46,7)	0,110
Motivo de ingreso			
Respiratorio*	86 (86,9)	62 (67,4)	
Hemodinámico*	8 (8,1)	15 (16,3)	

N: número de pacientes.

*Medianas y rangos; *N y %; ** Media y desviación estándar.

significativas en los días de AVM ($p = 0,321$) y en los días totales de benzodiacepinas ($p = 0,887$).

DISCUSIÓN

La sedación y analgesia para pacientes en estado crítico en UCIP implica cuidar la comodidad física y el bienestar psicológico del

niño, niña y adolescente. Se debe perseguir un abordaje integral, corrigiendo los factores ambientales y físicos, optimizando los agentes farmacológicos, persiguiendo paliar el dolor, reduciendo la ansiedad y la angustia, como así también la prevención de eventos adversos. Una forma de lograr este propósito es utilizar una

TABLA 2. Comparación de los periodos preintervención y posintervención

	Preintervención (N = 99)	Posintervención (N = 92)	p	P (ajustada por edad y PIM III)
Días de internación en UCIP*	12,3 ± 8,3	11,5 ± 46,8	0,346	0,306
Estancia hospitalaria (días)*	26,3 ± 27,5	40,9 ± 76,4	0,077	0,087
Días de AVM*	9,2 ± 6,8	7,4 ± 4,3	0,034	0,321
Opioides en infusión continua (días)*	7,6 ± 5,8	6 ± 5,2	0,031	0,018
Opioides totales (días)*	13,1 ± 10,4	13,3 ± 13,1	0,893	0,137
Benzodiacepinas en infusión continua (días)*	7,6 ± 6,8	3,3 ± 3,5	0,001	0,001
Benzodiacepinas totales (días)*	10,5 ± 9,9	7,5 ± 7,7	0,021	0,887
Fracaso de la extubación*	15 (15,2)	16 (17,4)	0,675	0,398
Extubaciones no planeadas*	6 (6,1)	6 (6,5)	0,896	0,854

N: número de pacientes. AVM: asistencia ventilatoria mecánica. PIM III: Pediatric Index of Mortality III.

*Media y desviación estándar; *N y %.

estrategia de tratamiento dirigido a objetivos y una evaluación validada del nivel de comodidad del paciente guiado por un protocolo.⁴⁻⁶

Nuestro trabajo no tuvo impacto positivo sobre los días de estadía en la UCIP, y esto es coincidente con la bibliografía. Curley *et al.*,⁹ en un estudio a gran escala que compara un protocolo de sedación versus el manejo habitual en pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria en AVM, no reportaron diferencias en los días de AVM (6,5 días [IC₂₅₋₇₅: 4,1-11,2] en grupo intervención y 6,5 días [IC₂₅₋₇₅: 3,7-12,1] en grupo control, [*p* = 0,61]), ni en la aparición de eventos adversos relacionados con la sedación. En el mismo sentido, Blackwood *et al.*,¹⁰ en un estudio multicéntrico, implementaron un protocolo de liberación de sedación y ventilación, objetivando una reducción de la AVM (64,8 horas vs. 66,2 horas; diferencia mediana ajustada, -6,1 horas [IC₂₅₋₇₅: -8,2; -5,3], índice de riesgo ajustado 1,11 [IC95%: 1,02; 1,20], *p* = 0,020). Si bien dicha diferencia se refleja como significativa, los autores concluyen que es inferior a la estimada y de repercusión clínica incierta.

En un estudio de centro único, Sanavia *et al.*,¹⁵ evaluaron la implementación y eficacia de un protocolo de rotación de sedoanalgesia en pacientes críticos, y reportaron menor incidencia de síndrome de abstinencia (34,3 % vs. 84,6 %), menor estadía en la UCIP (16 vs. 25 días), menor tiempo de infusión de opioides (5 vs. 7 días), benzodiacepinas (5 vs. 9 días) y propofol (4 vs. 8 días) en la cohorte con adherencia al protocolo (*p* < 0,005). Cabe resaltar que la estrategia de rotación de sedoanalgesia carece de aval en las recientes guías.⁶

No obstante, la introducción de protocolos de sedoanalgesia ha brindado varios

beneficios, incluidos la reducción en el uso de benzodiacepinas, mejoras en la comunicación interprofesional en torno a los objetivos de sedación y la gestión de los objetivos de sedación, y reducciones en los síntomas de abstinencia.^{16,17} En nuestro estudio se verificó una reducción en los días de opioides y benzodiacepinas en infusión continua, y una incidencia de SA en el período posintervención inferior al reportado en la bibliografía (34-70 %).¹⁸

Nuestro trabajo se propuso limitar el uso de benzodiacepinas, dada la asociación existente a corto plazo con delirio^{19,20} y a mediano plazo con el estrés postraumático.²¹ Con este fin, nuevos protocolos de sedación, centrados en estrategias ahorradoras de benzodiacepinas, se han implementado en la UCIP.²²

El presente trabajo utilizó como estrategia ahorradora de benzodiacepinas el inicio diferido de la infusión continua y la asociación precoz de coadyuvantes. Las recientes guías de tratamiento^{5,6} anteponen el uso de dexmedetomidina, dejando las benzodiacepinas para una segunda línea. En este sentido, se menciona que nuestro protocolo se desarrolló en 2019 y las evidencias que sustentan la utilización de dexmedetomidina como agente de primera línea fueron posteriores. Previo al inicio de nuestro protocolo, solo Grant *et al.*,²³ evaluaron la utilización de dexmedetomidina en pacientes con AVM por insuficiencia respiratoria, y concluyeron que el uso de la dexmedetomidina como sedante primario en pacientes con menor puntaje de gravedad logra adecuados niveles de sedación en forma rápida. La dexmedetomidina como agente secundario no pareció añadir beneficios, mientras que en el grupo preextubación favoreció el destete de la AVM.

En los últimos años se han publicado varios estudios cuyas evidencias avalan la utilización de dexmedetomidina como agente primario,²⁴⁻²⁶ sin embargo, el cambio de paradigma en relación con el uso de benzodicepinas como sedante primario no se ha producido. Una reciente encuesta sobre 215 UCIP de 27 países europeos muestra al midazolam como primera elección en el 71 % de las respuestas.²⁷

No existen criterios únicos para definir la sedoanalgesia refractaria. Lebet *et al.*,²⁸ realizaron una encuesta entre expertos, para diseñar un modelo predictor de analgesia-sedación compleja, dividiendo las variables asociadas en tres grupos: relacionadas con la sedación, relacionadas con eventos adversos y variables demográficas/diagnósticas. Frente a este escenario de refractariedad, las guías actuales sugieren el uso de ketamina por su buen perfil de seguridad^{5,6} y/o propofol en dosis inferiores a 4 mg/kg/h, durante menos de 48 horas.⁵ En nuestro trabajo solo 2 pacientes requirieron ingresar a protocolo de refractariedad, y fueron tratados con ketamina y ketamina con propofol. No se observaron complicaciones.

Nosotros reportamos una incidencia de SA del 12 % en la etapa posintervención. La estrategia de prevención del SA se sustentó en la desvinculación estratificada por riesgo de opioides,¹¹ principalmente con metadona,²⁹ y la gestión de dosis adicionales como tratamiento del síntoma.⁵ En relación con el uso de metadona para facilitar la desvinculación de los opioides en infusión continua, un metaanálisis que incluyó 12 estudios y 459 pacientes pediátricos reflejó una amplia heterogeneidad en la estrategia de dosificación y concluyó que no hay pruebas suficientes para recomendar ninguna estrategia de desvinculación con metadona, o recomendar metadona sobre otros fármacos.³⁰

Con el fin de paliar las secuelas de las enfermedades críticas (síndrome de post-cuidados intensivos)³¹, la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos introdujo la iniciativa "liberación de la UCI", un paquete que consta de elementos interconectados que tienen como objetivo reducir los efectos dañinos de la sedación excesiva, la inmovilización prolongada, la interrupción del sueño y el delirio al permitir la vigilia, el confort y la respiración espontánea. Su incorporación es eficaz e impacta en los resultados clínicos en pacientes adultos.³² La implementación del protocolo de sedoanalgesia en nuestro trabajo comparte algunas de las

medidas sugeridas en el paquete de liberación, y consideramos que es un punto de partida para incorporar intervenciones multifacéticas y relacionadas en nuestra institución.

Debido a la presencia de la pandemia por COVID-19, se registró un menor número de admisiones mensuales y se observó una distribución no uniforme de las características basales de los pacientes en ambos grupos; fue de mayor gravedad en el período preintervención y albergó una mayor proporción de ingresos por causas respiratorias. Esta diferencia fue ajustada en el análisis estadístico.

Se resaltan como limitaciones del estudio ser de centro único y con un diseño que no permite establecer causalidad. Las dos cohortes en nuestro estudio fueron de dos períodos de tiempo diferentes. Existe la posibilidad de que no se hayan controlado otros factores dentro de la UCIP que pueden afectar inadvertidamente a la cohorte posterior a la intervención. No pudimos comparar la asociación de nuestra intervención sobre la prevalencia de delirio y SA entre los dos grupos, ya que las puntuaciones no estaban disponibles en el período previo a la intervención.

Resaltamos como fortalezas que la intervención propuesta está respaldada por la evidencia, sin implicar riesgos para los pacientes. En la implementación y el desarrollo del protocolo, se involucró a todos los efectores del servicio. Se logró una adherencia al protocolo mayor al 90 %, se logró disminuir la heterogeneidad en la atención.

CONCLUSIÓN

La implementación de un protocolo de sedoanalgesia se asoció con una reducción significativa en la exposición a benzodicepinas y opioides en infusión continua; se alcanzó una adherencia mayor al 90 %, pero sin impacto en la permanencia en AVM, estadia en UCIP y hospitalaria. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2806_AO_Taffarel_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Keogh S, Long D, Horn D. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open*. 2015; 5(3):e006428.
2. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006; 32:1125-36.
3. Tobias J. Sedation and analgesia in the pediatric intensive

- care unit. *Pediatr Ann*. 2005; 34(8):636-45.
4. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016; 42(6):972-86.
 5. Smith HA, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med*. 2022; 23(2):e74-110.
 6. Amigoni A, Conti G, Conio A, Corno M, et al. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022; 2:9.
 7. Taffarel P, Bonetto G, Jorro Barón F, Meregalli C. Sedación y analgesia en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos pediátricos en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e196-203.
 8. Ista E, Redivo J, Kananur P, Choong K, et al. ABCDEF Bundle Practices for Critically Ill Children: An International Survey of 161 PICUs in 18 Countries. *Crit Care Med*. 2022; 50(1):114-25.
 9. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant M, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(4):379-89.
 10. Blackwood B, Tume LN, Morris KP, Clarke M, et al. Effect of a Sedation and Ventilator Liberation Protocol vs Usual Care on Duration of Invasive Mechanical Ventilation in Pediatric Intensive Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 326(5):401-10.
 11. Amirnovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, Lieu P, et al. Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(11):1024-32.
 12. The Children's Hospital of Philadelphia. Sedation/Analgesia, Mechanically Ventilated Patient Clinical Pathway — PICU: Converting IV to Enteral Sedation – Calculating the Dose for Opioids [Acceso: 25 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.chop.edu/clinical-pathway/picu-sedationanalgesia-mechanically-ventilated-patient-clinical-pathway-converting-0>
 13. Warrington SE, Collier HK, Himebauch AS, Wolfe HA. Evaluation of IV to Enteral Benzodiazepine Conversion Calculations in a Pediatric Intensive Care Setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(11):e569-75.
 14. Taffarel P, Rodríguez AP, Meregalli C, Jorro Barón F. La implementación de una lista de verificación mejora la adherencia a prácticas basadas en la evidencia en una unidad de terapia intensiva pediátrica. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2022; 79(2):116-22.
 15. Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, et al. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation. Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(12):1111-7.
 16. Balit CR, LaRosa JM, Ong JS, Kudchadkar SR. Sedation protocols in the pediatric intensive care unit: fact or fiction? *Transl Pediatr*. 2021; 10(10):2814-24.
 17. Egbuta C, Mason KP. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2021; 10(9):1847.
 18. Motta E, Luglio M, Delgado A, de Carvalho WB. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016; 62(6):602-9.
 19. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber L, et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: Estimating the causal effect. *Crit Care Med*. 2018; 46(9):1486-91.
 20. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goban CM, Jacobowski N, et al. Delirium and benzodiazepines associated with prolonged ICU stay in critically ill infants and young children. *Crit Care Med*. 2017; 45(9):1427-35.
 21. Long D, Gibbons K, Le Brocq R, Schults JA, et al. Midazolam Exposure in the Paediatric Intensive Care Unit predicts acute Posttraumatic Stress Symptoms in Children. *Aust Crit Care*. 2021; 35(4):408-14.
 22. Donnellan A, Sawyer J, Peach A, Staveski S, et al. Reducing exposure to opioid and benzodiazepine medications for pediatric cardiac intensive care patients: A quality improvement project. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(4):340-9.
 23. Grant MJC, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, et al. Dexmedetomidine Use in Critically Ill Children with Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(12):1131-41.
 24. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine for prolonged sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX). *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):625-36.
 25. Erickson SJ, Millar J, Anderson BJ, Festa MS, et al. Dexmedetomidine sedation in mechanically ventilated critically ill children: A pilot randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(9):e731-9.
 26. Shildt N, Traube C, Dealmeida M, Dave I, et al. "Difficult to Sedate": Successful Implementation of a Benzodiazepine-Sparing Analgo-sedation Protocol in Mechanically Ventilated Children. *Children (Basel)*. 2021; 8(5):348.
 27. Daverio M, von Borell F, Ramelet AS, Sperotto F, et al. Pain and sedation management and monitoring in pediatric intensive care units across Europe: an ESPNIC survey. *Crit Care*. 2022; 26(1):88.
 28. Lebet RM, Asaro LA, Zuppa AF, Curley MA. Face and content validity of variables associated with the difficult-to-sedate child in the paediatric intensive care unit: A survey of paediatric critical care clinicians. *Aust Crit Care*. 2018; 31(3):167-73.
 29. Selandari J, Motto E. AR-UCIP: Ayuda Rápida para UCIP - Argentina UCIP. Algoritmo de retiro de la analgo-sedación usando metadona. [Acceso: 25 de marzo 2022]. Disponible en: <https://form.jotformz.com/90571177063659>
 30. Dervan L, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2017; 27(3):228-39.
 31. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MA. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children-The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(4):298-300.
 32. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):3-14.

Impact of the implementation of a sedation and analgesia protocol in a pediatric intensive care unit

Pedro Taffarel^a, Jesica Widmer^a, Ángeles Fiore^a, Ana P. Rodríguez^a, Claudia Meregalli^a, Facundo Jorro Barón^{a,b}

ABSTRACT

Introduction. Adequate sedation and analgesia is essential in the management of patients requiring mechanical ventilation (MV). The implementation of protocols and their monitoring is recommended; mixed results on adherence and impact have been reported.

Objectives. To assess the impact of the implementation of a sedation and analgesia protocol on the use of benzodiazepines, opioids, and evolution in the pediatric intensive care unit (PICU) in patients requiring MV for more than 72 hours.

Methods. Before-and-after, uncontrolled study in the PICU of a children's hospital. The study was developed in 3 stages: pre-intervention for situational diagnosis (from April to September 2019), intervention, and post-intervention for implementation of a sedation and analgesia protocol, education on use, and monitoring of adherence and impact (from October 2019 to October 2021).

Results. A total of 99 and 92 patients were included in the study in the pre- and post-intervention stages, respectively. Patients had a more severe condition, were younger, and had a lower weight in the pre-intervention period. After adjusting for severity and age, the group comparison in the post-intervention stage showed a reduction in days of continuous infusion of opioids (6 ± 5.2 versus $7.6-5.8$, $p = 0.018$) and days of continuous infusion of benzodiazepines (3.3 ± 3.5 versus 7.6 ± 6.8 , $p = 0.001$). No significant differences were observed in days of MV and total days of benzodiazepine use.

Conclusion. The implementation of a sedation and analgesia protocol resulted in a reduction in the use of continuous infusion of drugs.

Key words: clinical protocols; analgesia; mechanical ventilation; pediatric intensive care unit.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02806.eng>

To cite: Taffarel P, Widmer J, Fiore Á, Rodríguez AP, et al. Impact of the implementation of a sedation and analgesia protocol in a pediatric intensive care unit. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202806.

^a Department of Intensive Care, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Department of Quality, Patient Safety, and Clinical Management, Institute of Clinical and Health Effectiveness, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Pedro Taffarel: pedrotaffarel@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-5-2022

Accepted: 9-21-2022



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

Sedation and analgesia are crucial components in the care of critically ill patients, especially those requiring mechanical ventilation (MV). The purpose of sedation and analgesia is to mitigate patient pain, anxiety, and agitation; induce amnesia; and optimize comfort and adaptation to MV.¹ The guidelines developed by expert consensus recommend implementing protocols and monitoring them to optimize the control of sedation and analgesia.²⁻⁶

Adherence to a sedation and analgesia protocol would prevent variability in the administered treatment and thus optimize it, and avoid errors and adverse events. However, according to surveys, the percentage of adherence has been observed to be low: 18% in 45 PICUs at national level⁷ and 51% in 161 PICUs in 18 countries.⁸

It would be reasonable to estimate that adherence to a sedation and analgesia protocol would result in better outcomes; however, the publications on this topic have reported conflicting results at the pediatric level.^{9,10}

OBJECTIVES

Primary. To assess the impact on the length of days in the PICU in children who required MV after the implementation of a sedation and analgesia protocol, compared to a historical registry.

Secondary. To describe the impact on total days and days of continuous infusion of opioids and benzodiazepines, days of MV, and total length of stay in days, compared to the historical registry. Adherence was assessed to identify compliance with the sedation and analgesia protocol.

METHODS

Design

A quasi-experimental, uncontrolled, before-and-after study was carried out after implementation, with a comparison to a historical cohort. We selected this type of design because the protocol was implemented as a quality improvement intervention and a new standard of care in the PICU.

The study was conducted in 3 stages:

1. Pre-intervention (from April to September 2019), aimed at performing a situational diagnosis of the different indicators through the collection and retrospective analysis of medical records.
2. Intervention (October 2019), which consisted of the protocol optimization and active participation of the health care team, aimed at

achieving systematization in the daily use of the sedation and analgesia protocol.

3. Post-intervention (from November 2019 to October 2021), during which the progression of protocol adherence was monitored through direct observation and/or analysis of clinical records by the investigators responsible for the study and its impact on outcomes.

Population

The study was carried out at the PICU of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). This is a polyvalent, primary care PICU with 11 beds for patients aged 1 month to 18 years with different conditions, except for cardiovascular postoperative care and post-transplant care.

All patients aged ≥ 1 month and under 18 years and requiring MV for more than 72 hours were consecutively included in the study over a 24-month period (November 1st, 2019 to November 30th, 2021). Deceased patients, those who required referral to another institution from the PICU (to prevent underreporting of length of stay in the PICU); those who underwent or had previously undergone a tracheostomy; and those whose neurological status precluded adequate monitoring of sedation and analgesia (neurological sequelae, severe hypotonia, dystonia, etc.) were excluded. Our population was compared to a historical cohort (April 1st, 2019 to September 30th, 2019), which met the same inclusion and exclusion criteria.

Intervention

The original version of the sedation and analgesia protocol was developed by investigators Pedro Taffarel and Facundo Jorro Barón, based on existing bibliography. The final version is the result of consensus among the different physicians working at the PICU, who participated in the review, improvement, and approval of the final protocol. Lastly, the protocol was submitted for validation by different health care providers in this field.

For a better organization and understanding, the protocol was divided into 3 sections:

1. Initial management of patients exposed to MV (*Supplementary material: Figure 1*).
2. Refractoriness to first-line sedation and analgesia (*Supplementary material: Figure 2*).
3. Weaning from sedation and analgesia, adapted from Amirnovin et al.¹¹ (*Supplementary material: Figure 3*).

Consensus was sought among key actors within the PICU, staff physicians, on-duty physicians, chief residents of pediatric intensive care, kinesiologists, and nurses.

Forty-five-minute training sessions were held to explain the importance and characteristics of the sedation and analgesia protocol; these were repeated on different days and at different times; which allowed to reach more than 80% of the PICU health care team. Evidence on the implementation and impact of sedation and analgesia protocols and monitoring tools was presented. Visible posters of the protocol, different sedation and analgesia scales, and opioid and benzodiazepine conversion tables^{12,13} were posted in the PICU (*Supplementary material*). A section was added to computerized instructions to record rescue sedation and analgesia. A daily reminder included in the electronic health care checklist was used to reinforce the control of sedation and analgesia scores, defining daily objective ranges.¹⁴

Sample

The sample size was estimated based on the historical PICU registry, with a median length of stay of 10 days and a standard deviation of 2.4 days for patients requiring MV for more than 72 hours. A minimum precision of 1 day was sought, assuming an 80% statistical power and a 5% alpha error; the minimum sample required in each period was 92 patients.

Statistical analysis

Outcome indicators were analyzed on the basis of incidence at each stage. Categorical variables were expressed as absolute values or percentages, whereas continuous variables were described as measures of position and dispersion based on their parametric or non-parametric distribution.

For the bivariate analysis, the χ^2 test was used; while Student's t test or the Mann-Whitney U test were used for quantitative variables (depending on whether or not normality criteria were met). In addition, the analysis of variance was used to compare several means, and *p* values below 0.05 were considered significant. Values were adjusted for severity (PIM 3 score) and age with logistic regression. The STATA 13.0 software for Mac was used for data analysis.

Bioethical aspects

An informed consent waiver was requested

for the study because the sedation and analgesia protocol was considered a new standard of care. In addition, recorded data of participating patients were anonymized, and study investigators committed not to link them in the future. This study was approved by the Ethics Committee and by the Research and Teaching Department of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, and registered in the Research Registry of the City of Buenos Aires under number 223.

RESULTS

During the study period, 574 patients were admitted; of them, 53.5% required MV and 33.3% required MV for more than 3 days. The inclusion of patients in the study by period was performed as shown in *Figure 1*.

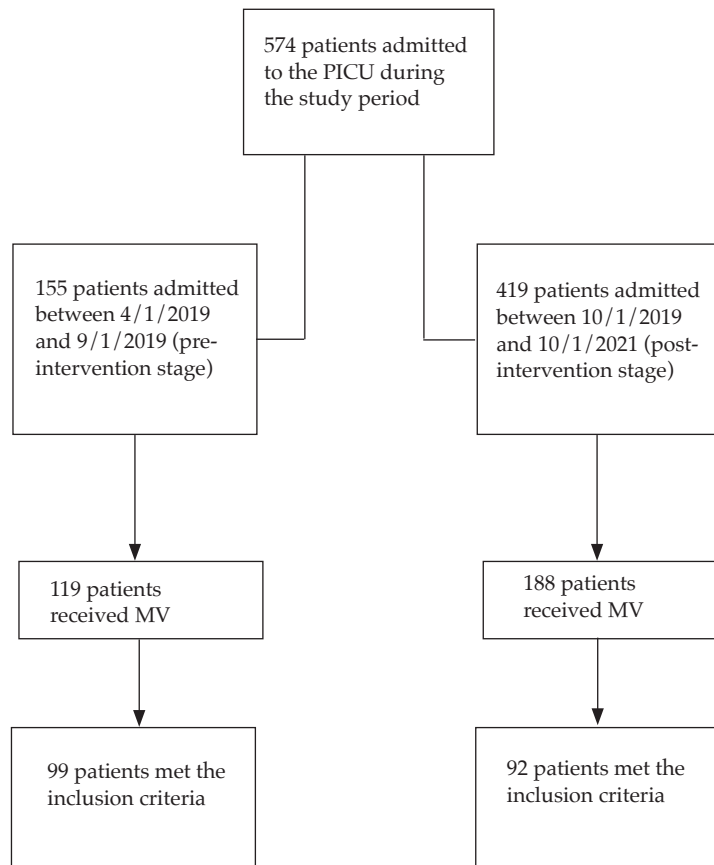
In relation to the characteristics of the patients registered in each period, a greater severity (PIM 3 score), a younger age, and a lower weight were observed during the pre-intervention stage. In addition, the proportion of admissions due to respiratory failure was higher (*Table 1*).

The rate of adherence to the protocol included as part of the intervention was 90.2% in the post-intervention stage. At this stage, withdrawal syndrome (WS) was diagnosed in 12% of patients (*N* = 11); no data were available for comparison in the historical cohort. Only 2 patients required the implementation of the protocol for refractory patients.

The results obtained in the comparison of both groups showed a reduction in the days of MV, in the days of continuous infusion of opioids and benzodiazepines, and in the total days of benzodiazepine use in the post-intervention stage (*Table 2*). After adjusting for severity and age, the reduction in the days of continuous infusion of opioids (*p* = 0.018) and in the days of continuous infusion of benzodiazepines (*p* = 0.001) persisted in the post-intervention stage. No significant differences were observed in the days of MV (*p* = 0.321) and in the total days of benzodiazepine use (*p* = 0.887).

DISCUSSION

Sedation and analgesia for critically ill patients in the PICU involves taking care of the physical comfort and psychological well-being of children and adolescents. The approach to sedation and analgesia should be comprehensive, correcting environmental and physical factors, optimizing pharmacological agents, aiming at alleviating pain, reducing anxiety and distress, and preventing

FIGURE 1. Flow chart of patients included in the study**Table 1. Characteristics of patients in both study stages**

	Pre-intervention (N = 99)	Post-intervention (N = 92)	P
Age (months)*	5.8 (3.1, 17.5)	8.2 (3.1, 50.3)	0.229
Weight (kg)*	6.5 (4.8, 11)	8.8 (5, 18.8)	0.036
Sex (female)+	41 (41.4)	37 (40.2)	0.866
Pediatric Index of Mortality 3**	12.3 ± 1.3	7.3 ± 1.5	0.014
Presence of comorbidity+	35 (35.3)	43 (46.7)	0.110
Reason for admission			
Respiratory+	86 (86.9)	62 (67.4)	
Hemodynamic+	8 (8.1)	15 (16.3)	

N: number of patients.

*Median and range; +N and %; ** Mean and standard deviation.

adverse events. One way to achieve this is to implement a goal-directed treatment strategy and a validated protocol-driven assessment of the patient's comfort.⁴⁻⁶

Our study had no positive impact on the length of stay in the PICU, and this is consistent with the bibliography. Curley et al.,⁹ in a large-

scale study that compared a sedation protocol versus standard management in pediatric patients with respiratory failure receiving MV, reported no difference in the number of days of MV (6.5 days [CI₂₅₋₇₅: 4.1–11.2] in the intervention group and 6.5 days [CI₂₅₋₇₅: 3.7–12.1] in the control group, [*p* = 0.61]), or in the occurrence

TABLE 2. Comparison of pre-intervention and post-intervention stages

	Pre-intervention (N = 99)	Post-intervention (N = 92)	P	P (adjusted for age and PIM 3)
Length of stay in the PICU (days)*	12.3 ± 8.3	11.5 ± 46.8	0.346	0.306
Length of hospital stay (days)*	26.3 ± 27.5	40.9 ± 76.4	0.077	0.087
Days of MV*	9.2 ± 6.8	7.4 ± 4.3	0.034	0.321
Continuous infusion of opioids (days)*	7.6 ± 5.8	6 ± 5.2	0.031	0.018
Total opioids (days)*	13.1 ± 10.4	13.3 ± 13.1	0.893	0.137
Continuous infusion of benzodiazepines (days)*	7.6 ± 6.8	3.3 ± 3.5	0.001	0.001
Total benzodiazepines (days)*	10.5 ± 9.9	7.5 ± 7.7	0.021	0.887
Extubation failure*	15 (15.2)	16 (17.4)	0.675	0.398
Unplanned extubations*	6 (6.1)	6 (6.5)	0.896	0.854

N: number of patients MV: mechanical ventilation. PIM 3: Pediatric Index of Mortality 3.

*Mean and standard deviation; *N and %.

of sedation-related adverse events. In the same line, Blackwood et al.,¹⁰ in a multicenter study, implemented a protocol of weaning from sedation and ventilation and established an objective reduction in MV (64.8 hours versus 66.2 hours; median adjusted difference: -6.1 hours [CI₂₅₋₇₅: -8.2, -5.3], adjusted hazard ratio: 1.11 [95% CI: 1.02, 1.20], $p = 0.020$). Although this is a significant difference, the authors concluded that it is lower than that estimated, and of uncertain clinical impact.

In a single-center study, Sanavia et al.¹⁵ assessed the implementation and efficacy of a sedation and analgesia rotation protocol in critically ill patients, and reported a lower incidence of withdrawal syndrome (34.3% versus 84.6%), a shorter length of stay in PICU (16 versus 25 days), a shorter duration of opioid infusion (5 versus 7 days), benzodiazepine infusion (5 versus 9 days), and propofol infusion (4 versus 8 days) in the protocol adherence cohort ($p < 0.005$). It is worth noting that the sedation and analgesia rotation strategy lacks support in recent guidelines.⁶

Nevertheless, the introduction of sedation and analgesia protocols has provided several benefits, including a reduction in benzodiazepine use, improvements in interprofessional communication in relation to sedation goals and management of sedation goals, and reductions in withdrawal symptoms.^{16,17} Our study showed a reduction in the days of continuous infusion of opioids and benzodiazepines and an incidence of WS in the post-intervention period lower than that reported in the bibliography (34–70%).¹⁸

The objective of our study was to limit the use of benzodiazepines, given their short-term association with delirium^{19,20} and the medium-

term association with post-traumatic stress.²¹ To this end, new sedation protocols, focused on benzodiazepine-sparing strategies, have been implemented in the PICU.²²

As a benzodiazepine-sparing strategy, this study used a delayed initiation of continuous infusion and an early association of adjuvant therapies. Recent treatment guidelines^{5,6} favor the use of dexmedetomidine, leaving benzodiazepines as a second-line option. In this regard, it is worth mentioning that our protocol was developed in 2019 and the evidence supporting the use of dexmedetomidine as a first-line agent was introduced later. Prior to the initiation of our protocol, only Grant et al.,²³ had assessed the use of dexmedetomidine in patients requiring MV due to respiratory failure and concluded that the use of dexmedetomidine as a primary sedative in patients with lower severity scores achieved adequate levels of sedation rapidly. The use of dexmedetomidine as a secondary agent did not appear to add benefits, while it favored weaning from MV in the pre-extubation group.

In recent years, several studies have been published which reported evidence supporting the use of dexmedetomidine as a primary agent;^{24–26} however, the paradigm shift regarding the use of benzodiazepines as a primary sedative has not occurred. A recent survey of 215 PICUs from 27 European countries showed that midazolam was the first choice in 71% of the responses.²⁷

There are no unified criteria for defining refractory sedation and analgesia. Lebet et al.²⁸ conducted a survey among experts to design a predictive model of complex sedation and analgesia, dividing associated variables into 3 groups: sedation-related, adverse event-related, and demographic/diagnostic variables.

In a scenario of refractory cases, the current guidelines suggest the use of ketamine due to its adequate safety profile^{5,6} and/or propofol in doses of less than 4 mg/kg/h for less than 48 hours.⁵ In our study, only 2 patients required admission to the protocol for refractory patients, and were treated with ketamine and ketamine together with propofol. No complications were observed.

Our study reported an incidence of WS of 12% in the post-intervention stage. The WS prevention strategy was underpinned by a risk-stratified weaning of opioids,¹¹ primarily with methadone,²⁹ and additional doses for symptom management.⁵ Regarding the use of methadone to facilitate weaning from continuous infusion of opioids, a meta-analysis of 12 studies and 459 pediatric patients reflected a broad heterogeneity in the dosing strategy and concluded that there was insufficient evidence to recommend any weaning strategy with methadone, or to recommend methadone over other drugs.³⁰

In order to alleviate the sequelae of critical illness (post-intensive care syndrome),³¹ the Society of Critical Care Medicine introduced the "ICU liberation" initiative, a bundle consisting of interconnected elements aimed at reducing the harmful effects of excessive sedation, prolonged immobilization, sleep disruption, and delirium by allowing awakening, comfort, and spontaneous breathing. Its implementation is effective and impacts clinical outcomes in adult patients.³² The implementation of the sedation and analgesia protocol in our study shares some of the measures suggested in the ICU liberation bundle, and we consider it is a starting point for introducing multifaceted and related interventions in our hospital.

Due to the presence of the COVID-19 pandemic, there were fewer monthly hospitalizations, and the distribution of baseline patient characteristics in both groups was observed to be non-uniform; severity was greater in the pre-intervention period and the proportion of hospitalizations due to respiratory causes was higher. Such difference was adjusted for in the statistical analysis.

A limitation of this study is that it was a single-center study with a design that did not allow causality to be established. Both cohorts in our study were from 2 different time periods. There is a possibility that other factors within the PICU, that were not controlled for, may have inadvertently affected the post-intervention cohort. We were unable to compare the association of

our intervention in relation to the prevalence of delirium and WS between both groups, as scores were not available in the pre-intervention period.

As strengths of our study, it is worth highlighting that the proposed intervention is supported by evidence, posing no risks to patients. All health care providers involved in the department participated in the implementation and development of the protocol. Adherence to the protocol was greater than 90%, and the heterogeneity of health care was reduced.

CONCLUSION

The implementation of a sedation and analgesia protocol was associated with a significant reduction in exposure to continuous infusion of benzodiazepines and opioids; adherence was greater than 90%, but there was no impact on duration of MV, length of stay in the PICU and in the hospital. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2806_AO_Taffarel_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Keogh S, Long D, Horn D. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *BMJ Open*. 2015; 5(3):e006428.
2. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2006; 32:1125-36.
3. Tobias J. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann*. 2005; 34(8):636-45.
4. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 2016; 42(6):972-86.
5. Smith HA, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med*. 2022; 23(2):e74-110.
6. Amigoni A, Conti G, Conio A, Corno M, et al. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022; 2:9.
7. Taffarel P, Bonetto G, Jorro Barón F, Meregalli C. Sedación y analgesia en pacientes con ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos pediátricos en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e196-203.
8. Ista E, Redivo J, Kananur P, Choong K, et al. ABCDEF Bundle Practices for Critically Ill Children: An International Survey of 161 PICUs in 18 Countries. *Crit Care Med*. 2022; 50(1):114-25.
9. Curley MA, Wypij D, Watson RS, Grant M, et al. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically

- ventilated for acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(4):379-89.
10. Blackwood B, Tume LN, Morris KP, Clarke M, et al. Effect of a Sedation and Ventilator Liberation Protocol vs Usual Care on Duration of Invasive Mechanical Ventilation in Pediatric Intensive Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 326(5):401-10.
 11. Amirovin R, Sanchez-Pinto LN, Okuhara C, Lieu P, et al. Implementation of a Risk-Stratified Opioid and Benzodiazepine Weaning Protocol in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(11):1024-32.
 12. The Children's Hospital of Philadelphia. Sedation/Analgesia, Mechanically Ventilated Patient Clinical Pathway — PICU: Converting IV to Enteral Sedation - Calculating the Dose for Opioids [Accessed on: March 25th, 2022]. Available at: <https://www.chop.edu/clinical-pathway/picu-sedationanalgesia-mechanically-ventilated-patient-clinical-pathway-convertin-0>
 13. Warrington SE, Collier HK, Himebauch AS, Wolfe HA. Evaluation of IV to Enteral Benzodiazepine Conversion Calculations in a Pediatric Intensive Care Setting. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(11):e569-75.
 14. Taffarel P, Rodríguez AP, Meregalli C, Jorro Barón F. La implementación de una lista de verificación mejora la adherencia a prácticas basadas en la evidencia en una unidad de terapia intensiva pediátrica. *Rev Fac Cien Med UnivNac Córdoba*. 2022; 79(2):116-22.
 15. Sanavia E, Mencía S, Lafever SN, Solana MJ, et al. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation. Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(12):1111-7.
 16. Balit CR, LaRosa JM, Ong JS, Kudchadkar SR. Sedation protocols in the pediatric intensive care unit: fact or fiction? *Transl Pediatr*. 2021; 10(10):2814-24.
 17. Egbuta C, Mason KP. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2021; 10(9):1847.
 18. Motta E, Luglio M, Delgado A, de Carvalho WB. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016; 62(6):602-9.
 19. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber L, et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: Estimating the causal effect. *Crit Care Med*. 2018; 46(9):1486-91.
 20. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski N, et al. Delirium and benzodiazepines associated with prolonged ICU stay in critically ill infants and young children. *Crit Care Med*. 2017; 45(9):1427-35.
 21. Long D, Gibbons K, Le Brocq R, Schults JA, et al. Midazolam Exposure in the Paediatric Intensive Care Unit predicts acute Posttraumatic Stress Symptoms in Children. *Aust Crit Care*. 2021; 35(4):408-14.
 22. Donnellan A, Sawyer J, Peach A, Staveski S, et al. Reducing exposure to opioid and benzodiazepine medications for pediatric cardiac intensive care patients: A quality improvement project. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20(4):340-9.
 23. Grant MJC, Schneider JB, Asaro LA, Dodson BL, et al. Dexmedetomidine Use in Critically Ill Children with Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(12):1131-41.
 24. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine for prolonged sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX). *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):625-36.
 25. Erickson SJ, Millar J, Anderson BJ, Festa MS, et al. Dexmedetomidine sedation in mechanically ventilated critically ill children: A pilot randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(9):e731-9.
 26. Shildt N, Traube C, Dealmeida M, Dave I, et al. "Difficult to Sedate": Successful Implementation of a Benzodiazepine-Sparing Analgosedation-Protocol in Mechanically Ventilated Children. *Children (Basel)*. 2021; 8(5):348.
 27. Daverio M, von Borell F, Ramelet AS, Sperotto F, et al. Pain and sedation management and monitoring in pediatric intensive care units across Europe: an ESPNIC survey. *Crit Care*. 2022; 26(1):88.
 28. Lebet RM, Asaro LA, Zuppa AF, Curley MA. Face and content validity of variables associated with the difficult-to-sedate child in the paediatric intensive care unit: A survey of paediatric critical care clinicians. *Aust Crit Care*. 2018; 31(3):167-73.
 29. Selandari J, Motto E. AR-UCIP: Ayuda Rápida para UCIP -Argentina UCIP. Algoritmo de retiro de la analgo-sedación usando metadona. [Accessed on: March 25th, 2022]. Available at: <https://form.jotformz.com/90571177063659>
 30. Dervan L, Yaghmai B, Watson RS, Wolf FM. The use of methadone to facilitate opioid weaning in pediatric critical care patients: a systematic review of the literature and metaAnalysis. *Paediatr Anaesth*. 2017; 27(3):228-39.
 31. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MA. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children-The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(4):298-300.
 32. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019; 47(1):3-14.

Tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Experiencia de un centro

Ana B. Ariza Jiménez^a , Cristina Pérez García^a, Carmen De la Cámara Moraño^a 

RESUMEN

Introducción. Los pequeños para la edad gestacional (PEG) suelen tener una talla final 1 DE bajo la media. Se diferencian tres grupos según antropometría al nacimiento: de peso reducido (PRN), de longitud reducida (LRN) o ambos.

Objetivos. Describir las características de los pacientes PEG atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel, y analizar la evolución de niños PEG sin crecimiento recuperador a los 4 años de edad, en tratamiento con hormona del crecimiento (GH), según su diagnóstico.

Métodos. Estudio retrospectivo de pacientes PEG atendidos desde 2004 hasta 2021.

Resultados. Se estudiaron 89 PEG; 44/89 iniciaron tratamiento con GH (11/44 PRN, 8/44 LRN y 25/44 ambos). La edad media al diagnóstico fue de 3,87 años; la talla media al inicio del tratamiento fue de -2,99 DE en los PEG diagnosticados por PRN, -2,85 DE en aquellos diagnosticados por LRN y -3,17 DE en los diagnosticados por bajo PRN y LRN. La talla final fue de -1,77, -1,52 y -1,23 DE, respectivamente, lo que supone una ganancia total de 1,22, 1,33 y 1,93 DE, respectivamente, alcanzando así su talla diana con una diferencia de $0,36 \pm 0,08$ DE.

Conclusión. Menos de la mitad de los PEG derivados a la consulta precisaron tratamiento con GH, por no tener la edad de 4 años aún, o haber completado el crecimiento recuperador. Aquellos pacientes PEG según peso y longitud al nacimiento presentaron percentiles peores al diagnóstico y una mayor respuesta a GH.

Palabras clave: edad gestacional; antropometría; hormona del crecimiento/uso terapéutico; estatura.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02753>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02753.eng>

Cómo citar: Ariza Jiménez AB, Pérez García C, De la Cámara Moraño C. Tratamiento con hormona de crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. Experiencia de un centro. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202753.

^a Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Correspondencia para Ana B. Ariza Jiménez: micodemmas@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno para declarar.

Recibido: 27-6-2022

Aceptado: 28-9-2022



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

Se define como pequeño para la edad gestacional (PEG) a un niño cuyo peso o longitud al nacer se encuentran -2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo. Esto puede ser ocasionado por alteraciones placentarias, fetales o maternas durante el embarazo.¹ Dentro de este grupo de niños, hay que distinguir aquellos que presentan peso, talla y perímetro cefálico en los mismos percentiles, o armónicos (origen endógeno), y aquellos en los que solo el peso está por debajo, o disarmónico (origen nutricional y en el tercer trimestre). Su prevalencia es de 1:30 nacidos vivos.¹

La talla adulta media de los individuos con antecedente de PEG es -1 DE, suponiendo el 20-30 % de los individuos de baja estatura.^{1,2}

En el 80-90 % de PEG existe una recuperación posnatal de la talla, especialmente en los 2 primeros años de vida,^{1,3} sobre todo en aquellos que son PEG asimétricos.⁴ Esta recuperación es raro que se produzca más allá de los 3 años y en niños con extremado bajo peso al nacer.^{1,5}

Existe una prevalencia de 1:8000 casos de niños PEG que precisan tratamiento con hormona de crecimiento (GH), entre los que predomina el sexo masculino.² Esta prevalencia es mayor si son pretérmino,^{3,6} sobre todo si son nacidos antes de las 34 semanas de edad gestacional.⁵

El tratamiento con GH fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en 2003 a dosis de 0,035-0,067 mg/kg/día subcutáneo para niños PEG no sindrómicos que llegan a 4 años de edad con una talla menor de -2,5 DE y menos de 1 DE bajo la talla media parental o talla diana (es decir, sin crecimiento recuperador). Por tanto, el tratamiento se inicia habitualmente a partir de los 4 años,¹ aunque hay autores que abogan por un inicio más precoz a partir de los 2 años.³

Como criterios de exclusión para este tratamiento, se encuentran el inicio de la pubertad, los síndromes dismórficos, la intolerancia a la glucosa, diabetes *mellitus* o la resistencia a la insulina.¹

En los primeros años de tratamiento, la GH duplica la velocidad de crecimiento de estos niños, sobre todo en el primer año, y mejora la talla hasta 2-2,7 DE.²

Basándonos en esto, nos planteamos si los datos antropométricos al nacimiento podrían ser factores predictores de la respuesta al tratamiento en aquellos niños de 4 años con ese antecedente

y que no hayan experimentado crecimiento recuperador, ya que no existen estudios que comparen la respuesta y tallas según cada uno de los datos antropométricos al nacimiento por separado.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes PEG atendidos en el Servicio de Endocrinología Pediátrica en el Hospital Universitario Reina Sofía y analizar la evolución clínica de niños PEG sin crecimiento recuperador a los 4 años de edad en tratamiento con GH, diferenciándolos en tres grupos: de peso reducido al nacimiento (PRN), de longitud reducida al nacimiento (LRN) o ambos disminuidos al nacimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes PEG elegibles atendidos desde el año 2004 hasta el 2021, en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel, extraídos mediante muestreo consecutivo no probabilístico.

Se recogieron los datos de todos los pacientes PEG diagnosticados en consulta de endocrinología infantil y se excluyeron aquellos pacientes PEG con síndromes asociados, enfermedad crónica o en edad puberal. Se analizó la evolución clínica de aquellos mayores de 4 años sin crecimiento recuperador y en tratamiento con hormona del crecimiento (GH) aprobado por comité.

Se suspendió GH en aquellos con velocidad de crecimiento $\leq +1$ DE en los 2 primeros años de tratamiento, en años posteriores velocidad inferior a la que tenía antes de iniciar el tratamiento, aparición de efectos adversos o cierre epifisario.

Para el peso, se usó una báscula manual marca Seca, con una precisión de 0,1 kg y para la talla, un tallímetro fijo de pared marca Holtain Stadiometer, con precisión de 0,1 cm.

Los resultados analíticos del factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1) fueron determinados mediante métodos de quimioluminiscencia inmune. El IGF-1 fue ajustado por edad y sexo de acuerdo al *software* facilitado por IMMULITE.

Del programa de historias clínicas digitales y del *software* Shiroco para solicitud de hormona de crecimiento en la intranet de nuestra comunidad autónoma, se extrajeron los siguientes datos:

- Edad gestacional (EG), LRN, PRN, talla de los padres y talla diana.
- Al inicio del tratamiento y en cada revisión cada 6 meses hasta fin del tratamiento se

recogieron edad cronológica, edad ósea, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), velocidad de crecimiento (VC), estadio puberal, pronóstico de talla, dosis de GH empleada y datos analíticos (glucemia, insulinemia, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, IGF-1).

La talla diana quedó definida como la media de talla paterna y materna $\pm$ 6,5 cm dependiendo de si era varón o mujer.

Los cálculos de percentil y desviación estándar de los datos antropométricos se realizaron a través del *software* para este fin del Hospital de la Paz de Madrid, disponibles en su página web (<http://www.webpediatria.com/endocrinoped/antropometria.php>).

Se usaron para estudio estadístico medidas de centralización como proporciones, medias y desviaciones estándar de los datos. Para comparación de medias, se usó U-Mann Whitney del programa estadístico R, por el cambio de homogeneidad surgido durante el estudio, y para comparación de variables cualitativas, chi-cuadrado.

La participación en este estudio no supuso ningún riesgo adicional para los participantes, puesto que se realizó de acuerdo a la práctica clínica habitual del Servicio de Endocrinología Pediátrica del hospital. Los padres firmaron consentimiento informado escrito al momento del inicio de su atención para el uso posterior eventual de los datos con fines académicos. El estudio fue evaluado por el Comité del Portal de Ética de Investigación Biomédica de Andalucía, con el código 1407-N-22.

RESULTADOS

En la consulta de Endocrinología Pediátrica de un hospital de tercer nivel se estudiaron 89 pacientes PEG en los últimos 17 años, con predominio masculino (48/89). La edad mediana de derivación fue de 3,87 años. La EG media fue de 35,95 semanas (3,15 DE). El PRN medio de la muestra fue de -2,17 DE y de LRN -2,59 DE. Iniciaron tratamiento con GH 44/89: 24/44 mujeres y 20/44 hombres. Del total de tratados, 11/44 eran PEG por criterios de peso del recién nacido (PRN); 8/44, por criterios de longitud del recién nacido (LRN), y 25/44, por peso y longitud al nacimiento. Hubo predominio masculino en los diagnósticos realizados por PRN (6:5) y femenino en los diagnosticados por LRN (2:6) y en ambos criterios (12:13). La edad media al diagnóstico fue de 3,87 años (mediana 3,22 años y 3,42 DE). La talla media

al inicio del tratamiento fue de -2,99 DE en los PEG diagnosticados por PRN, -2,85 DE en aquellos diagnosticados por LRN y -3,17 DE en los diagnosticados por PRN y LRN al nacimiento. La edad ósea media al inicio de tratamiento fue de 9 años (3,44 DE). La edad media de inicio puberal fue de 12,17 años (1,94 DE); solo 5/44 presentaron pubertad adelantada. La edad media al final del tratamiento y seguimiento fue de 13,55 (2,37 DE) con una media de edad ósea de 14 años (1,71 DE). El IMC al inicio del tratamiento era de 14,58 (-1,09 DE), mientras que al final era de 18,86 (-1,41 DE). La dosis de GH media empleada fue de 0,03 mg/kg/día. La VC durante el primer año fue de 8,99 cm/año y 6,36 cm/año el segundo año. Todos presentaron una ganancia de talla con el tratamiento de 0,23, 0,63 y 0,59 DE, respectivamente, el primer año ($p < 0,05$); y 0,32, 0,03 y 0,11 DE el segundo año. La talla final fue de -1,77, -1,52 y -1,23 DE ($p < 0,05$), respectivamente, lo que supone una ganancia total de 1,22, 1,33 y 1,93 DE ($p < 0,05$), respectivamente, alcanzando así su talla diana con una diferencia de $0,36 \pm 0,08$ DE (Figura 1).

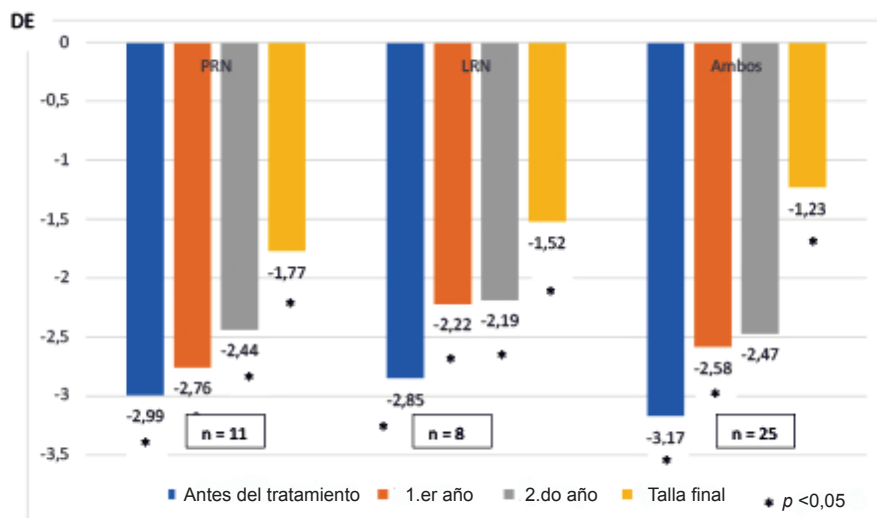
La mediana de tiempo de seguimiento en aquellos con tratamiento fue de 5 años (rango 1-9); se perdieron algunos datos, dado el carácter retrospectivo del estudio, aunque estos suponen menos del 1 % de la información recogida.

No hubo suspensiones por falta de eficacia del tratamiento ni efectos adversos o alteraciones metabólicas/analíticas importantes durante el seguimiento, a pesar de que sí hubo un aumento de 4,3 puntos en el IMC desde el inicio al final del tratamiento.

DISCUSIÓN

La edad de derivación (3,87 años) era menor en nuestra muestra que en estudios publicados previos (5,54 a 8,1 años), sin embargo, cabe destacar que la edad media previa a 2017 era de 7,36 años (mediana 6,13 años y 3,35 DE) y descendió a 3,87 años en los últimos 4 años.⁷⁻¹⁰ Esto se debió en parte a sesiones que se realizaron en los servicios de Pediatría, Neonatología y Atención Primaria para potenciar la derivación precoz de estos casos. Se produjo un descenso considerable de la edad de derivación tras dichas charlas, lo que apoya la realización de estas medidas para conseguir un mejor pronóstico de los casos que precisen tratamiento, ya que se ha relacionado la edad menor con una mejor talla final.⁷ En cuanto a la edad gestacional, hay estudios que apoyan que,

FIGURA 1. Evolución del crecimiento con tratamiento con hormona del crecimiento de acuerdo a la subclasificación según bajo peso al nacimiento, baja longitud al nacimiento o ambos reducidos al nacimiento



PRN: peso reducido al nacimiento; LRN: longitud reducida al nacimiento; DE: desviaciones estándar.

cuanto menor sea esta, más riesgo habrá de no alcanzar el crecimiento compensatorio (*catch-up*) y precisar tratamiento, lo que también justificaría nuestra media (35,95 semanas).^{3,11}

Se destaca el predominio femenino de nuestra muestra en los pacientes tratados, aunque había un predominio masculino en la muestra total de PEG. Estudios publicados, sin embargo, presentan predominio masculino,² probablemente por las diferencias étnicas y poblacionales. En cuanto a esto, es interesante que se han obtenido mejores respuestas a GH en varones.¹²

La respuesta al tratamiento es muy variable y no se conocen aún con exactitud los factores predictores —es similar en los subgrupos de niños con o sin déficit documentado de GH—, pero sí que es claro que la respuesta de crecimiento es dosis-dependiente. Sin embargo, estudios como KIGS enuncian que la talla al inicio y al año de tratamiento, la duración del tratamiento y la talla materna influyen sobre la talla adulta, aunque hacen falta más estudios al respecto.^{2,10,12-14} También, tal y como hemos enunciado, una edad más joven^{1,7} junto con un estado prepuberal,^{1,10,12} un mayor retraso en la edad ósea,¹⁰ un peso mayor al inicio del tratamiento,¹ el sexo masculino, una talla diana mayor,^{1,15} y una mayor distancia a la talla diana¹² se han correlacionado con una mejor respuesta al tratamiento.

Sin embargo, aquellos con un *catch-up* superior antes de tratamiento tendrán una respuesta menor.⁶

Ninguna determinación hormonal es predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta.¹⁴ El IGF-1 y la proteína transportadora del IGF-3 (IGFBP-3) se encuentran en un rango muy amplio de valores, que indican diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH, aunque el IGF-1 se suele correlacionar positivamente con la talla,^{2,7,16} y hay algún estudio en el que demuestran una mejor respuesta en PEG con déficit de GH.¹³ Sin embargo, en nuestra muestra no se apreció IGF-1 descendido en ningún caso.

La talla inicial de nuestra muestra es similar a las publicadas,⁷ sin embargo, aportamos el dato de subclasificarla según criterio de diagnóstico PEG (PRN, LRN, o ambas). En nuestra muestra, los que son diagnosticados por ambos criterios son más pequeños que el resto, dato importante porque se ha objetivado que los pacientes con peor talla al inicio suelen tener una mejor respuesta a GH.¹²

La VC era mayor en el primer año que en el resto de años de tratamiento, al igual que en otros estudios publicados,^{7,17} lo cual apoya la afirmación de que la mayor respuesta se da durante el primer año de tratamiento.

En la literatura, con excepción de los casos con alteración grave del crecimiento por causas genéticas o sindrómicas, se ha observado una mejoría en la talla final obtenida de 1 a 1,5 DE, en ensayos terapéuticos con GH a dosis suprafisiológicas,^{8,10,12,17,18} mientras que en nuestro estudio se observa una mejoría de entre

1,22 y 1,93 DE, más similares a los resultados del estudio de Tanaka *et al.*,¹⁷ siendo en nuestro caso mejor en aquellos con peso y longitud bajas al nacimiento. Sin embargo, en los estudios hay una alta proporción de prematuros, al igual que en nuestra muestra, lo que puede influir en la consecución de una menor talla adulta. En otros ensayos controlados, el tratamiento durante un año produce un aumento de 1,2 a 2,9 cm/año (+1 a +1,2 DE)^{13,15} y +2 DE en estudios a corto plazo.^{11,13} Sin embargo, solo un estudio controlado realiza un seguimiento a talla adulta con un incremento de talla de 4 cm (0,6 DE),¹⁴ aunque otros estudios controlados con pacientes más jóvenes (<12,9 años) muestran un incremento de la talla de 2,1 DE.^{9,12}

En general, se estima que la mayoría alcanza el rango de su talla diana,¹⁷ mientras que un alto porcentaje alcanza una talla final normal >-2 DE;⁹ el 100 % de nuestra muestra se posicionó por encima de -2 DE. Los mejores resultados se han obtenido en los casos de PEG de causa extrínseca, aunque el mejor tratamiento es la prevención primaria, que mejora las condiciones de vida de las futuras gestantes.

En cuanto a efectos adversos, en la literatura el tratamiento con GH no se correlaciona con un aumento de peso o riesgo de síndrome metabólico; se considera un tratamiento seguro.^{1,17} Aunque existen estudios que enuncian que no se produce un aumento del IMC con el tratamiento,¹⁸ en nuestro caso sí que aumentó 4,3 puntos. Lo interesante de estas publicaciones es que han analizado que, gracias al tratamiento, se produce una disminución de la masa grasa respecto a la magra a pesar del aumento de peso, lo que probablemente justifique que no aumenten los eventos metabólicos en estos pacientes,¹⁸ al igual que en nuestro estudio.

Aunque el tratamiento con GH no se relaciona con un aumento de malignidad, existe un estudio que mostró un incremento significativo de cáncer óseo y de vejiga relacionado con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa.¹⁹ Sin embargo, las características de nuestro estudio no nos permitieron explorar este aspecto a largo plazo.

Como limitación, nuestro estudio se trata de un descriptivo retrospectivo con una n limitada, por lo que existe sesgo de información por pérdida de algunos datos en la recogida de estos. Se comprende que el problema de la n es propio de la naturaleza del tema en estudio, por lo que esta comparación se considera una exploración inicial que abre posibilidades a nuevos estudios.

Además, dada la evolución de las técnicas analíticas a lo largo de los 17 años de estudio, pueden existir diferencias en la metodología de detección de la hormona en el laboratorio, modificando su precisión.

Finalmente, cabe destacar que nuestro estudio nos pone en alerta ante aquellos casos PEG que van a precisar con más frecuencia tratamiento, y van a tener mejor respuesta, de acuerdo a sus datos antropométricos. Asimismo, destaca la importancia de buscar dinámicas que fomenten el diagnóstico precoz.

CONCLUSIÓN

En nuestra muestra, los pacientes con PRN y LRN presentaron una mejor respuesta al tratamiento, ya que, aunque al diagnóstico tenían peor talla, alcanzaron una mejor talla final. Sin embargo, los niños con LRN fueron los que presentaron en nuestro estudio mejor respuesta durante el primer año de tratamiento. Estos datos nos pueden orientar acerca de qué niños responderán mejor al tratamiento a la hora de iniciarlo. ■

REFERENCIAS

- Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(Suppl 1):23-9.
- Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, et al. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87(1):30-41.
- Olbertz DM, Mumm R, Wittwer-Backofen U, Fricke-Otto S, et al. Identification of growth patterns of preterm and small-for-gestational age children from birth to 4 years – do they catch up? *J Perinat Med*. 2019; 47(4):448-54.
- Maciejewski E, Hamon I, Fresson J, Hascoet JM. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. *J Perinatol*. 2016; 36(8):670-5.
- Matsuda N, Taki A, Tsuji A, Nakajima K, et al. Perinatal factors affecting growth and development at age 3 years in extremely low birth weight infants born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(1):31-8.
- Jasper EA, Cho H, Breheny PJ, Bao W, et al. Perinatal determinants of growth trajectories in children born preterm. *PLoS One*. 2021; 16(1):e0245387.
- Kum CD, Rho JG, Park HK, Lee HS, Hwang JS. Factors influencing growth hormone therapy effect during the prepubertal period in small for gestational age children without catch-up growth. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 26(1):31-7.
- Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(5):249-54.
- Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano

- sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(2):87-93.
10. Labarta JI, de Arriba A, Ferrer M, Loranca M, et al. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(7):923-32.
 11. Maeyama K, Morioka I, Iwatani S, Fukushima S, et al. Gestational age-dependency of height and body mass index trajectories during the first 3 years in Japanese small-for-gestational age children. *Sci Rep*. 2016; 6:38659.
 12. Thomas M, Beckers D, Brachet C, Dotremont H, et al. Adult Height after Growth Hormone Treatment at Pubertal Onset in Short Adolescents Born Small for Gestational Age: Results from a Belgian Registry-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:6421243.
 13. Rapaport R, Lee PA, Ross JL, Saenger P, et al. Three years of growth hormone therapy in children born small for gestational age: Results from the answer program. *Endocr Connect*. 2018; 7(10):1096-104.
 14. Beisti Ortego A, Fuertes Rodrigo C, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpun J, de Arriba Moñoz A. Crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional tratada con hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154(8):289-94.
 15. Kim JH, Kim DH, Lim JS. Growth status of children and adolescents born small for gestational age at full term in Korea: data from the KNHANES-V. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(6):743-50.
 16. Hellström A, Sigurdsson J, Löfqvist C, Hellgren G, Kistner A. The IGF system and longitudinal growth in preterm infants in relation to gestational age, birth weight and gender. *Growth Horm IGF Res*. 2020; 51:46-57.
 17. Tanaka T, Yokoya S, Hoshino Y, Hiro S, Ohki N. Long-term safety and efficacy of daily recombinant human growth hormone treatment in Japanese short children born small for gestational age: Final report from an open and multicenter study. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(3):145-57.
 18. Aurenzanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, Ruiz Frontera P, et al. Composición corporal y riesgo metabólico en niños pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona del crecimiento. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(6):231-7.
 19. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5):1661-72.

Growth hormone treatment in small for gestational age children. A single-center experience

Ana B. Ariza Jiménez^a , Cristina Pérez García^a, Carmen De la Cámara Moraño^a 

ABSTRACT

Introduction. Small for gestational age (SGA) children usually have a final height of 1 SD below the mean. Three groups are established based on anthropometric characteristics at birth: low birth weight (LBW), short birth length (SBL), or both.

Objectives. To describe the characteristics of SGA patients seen at the Department of Pediatric Endocrinology of a tertiary care hospital and to analyze the course of SGA children without catch-up growth at 4 years of age who were receiving treatment with growth hormone (GH), according to their diagnosis.

Methods. Retrospective study of SGA patients seen between 2004 and 2021.

Results. A total of 89 SGA children were studied; 44/89 started treatment with GH (11/44 LBW, 8/44 SBL, and 25/44 both). Their mean age at diagnosis was 3.87 years; their mean height at treatment initiation was -2.99 SD in SGA children diagnosed by LBW, -2.85 SD in those with SBL, and -3.17 SD in those with both LBW and SBL. Their final height was -1.77, -1.52, and -1.23 SD, respectively, with a total gain of 1.22, 1.33, and 1.93 SD, respectively, thus reaching their target height with a difference of 0.36 ± 0.08 SD.

Conclusion. Less than half of SGA children referred to the clinic required treatment with GH because they were not yet 4 years old or had not completed their catch-up growth. SGA patients according to birth weight and length had worse percentiles at diagnosis and a greater response to GH.

Key words: gestational age; anthropometry; growth hormone/therapeutic use; height.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02753.eng>

To cite: Ariza Jiménez AB, Pérez García C, De la Cámara Moraño C. Growth hormone treatment in small for gestational age children. A single-center experience. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202753.

^a Pediatric Endocrinology, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain.

Correspondence to Ana B. Ariza Jiménez: micodemas@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-27-2022

Accepted: 9-28-2022



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

Small for gestational age (SGA) is defined as a child whose birth weight or length is -2 standard deviations (SD) below the mean for newborn infants in the population with the same gestational age and sex. This may be caused by placental, fetal, or maternal abnormalities during pregnancy.¹ Within this group of children, it is necessary to make a difference between those whose weight, height, and head circumference is in the same percentiles, or harmonic (endogenous origin), and those in whom only weight is low, or disharmonic (nutritional origin and in the third trimester). The prevalence is 1:30 live births.¹

The mean adult height of individuals with a history of SGA is -1 SD, accounting for 20-30% of individuals with short stature.^{1,2}

In 80-90% of SGA children, there is a post-natal recovery of height, especially in the first 2 years of life^{1,3} mostly in those who are asymmetrical SGA children.⁴ Such recovery is rare beyond the age of 3 years and in children with extremely low birth weight.^{1,5}

There is a prevalence of 1:8000 cases of SGA children requiring treatment with growth hormone (GH), with a predominance among males.² Such prevalence is higher if they are preterm infants,^{3,6} especially if they are born before 34 weeks of gestational age.⁵

GH treatment was approved by the European Medicines Agency (EMA) in 2003 at a dose of 0.035–0.067 mg/kg/day administered subcutaneously for non-syndromic SGA children reaching 4 years of age with a height less than -2.5 SD and less than 1 SD below the parental mean or target height (i.e., without catch-up growth). Therefore, treatment is usually started at 4 years old,¹ although some authors support an earlier start at 2 years old.³

The exclusion criteria for this treatment include the onset of puberty, dysmorphic syndromes, glucose intolerance, diabetes mellitus, or insulin resistance.¹

In the first years of treatment, GH doubles the growth rate of these children, especially in the first year, and improves height up to 2–2.7 SD.²

Based on this, we wondered whether anthropometric data at birth could be used as predictors of response to treatment in 4-year-old children with such history and who have not experienced catch-up growth because there were no studies available that compared response and size according to each anthropometric data at birth separately.

The objective of this study was to describe the characteristics of SGA patients seen at the Department of Pediatric Endocrinology of Hospital Universitario Reina Sofía and to analyze the clinical course of SGA children without catch-up growth at 4 years of age receiving GH treatment, differentiating them into 3 groups: low birth weight (LBW), short birth length (SBL), or both at birth.

MATERIALS AND METHODS

This was a retrospective, descriptive study of all eligible SGA patients seen between 2004 and 2021 at the Department of Pediatric Endocrinology of a tertiary care hospital selected using consecutive non-probabilistic sampling.

Data were collected from all SGA patients diagnosed at the pediatric endocrinology consultation; SGA patients with associated syndromes, chronic disease, or pubertal age were excluded. The clinical course of children older than 4 years without catch-up growth and receiving treatment with GH approved by the committee was analyzed.

GH was discontinued in children with a growth velocity $<+1$ SD in the first 2 years of treatment, in subsequent years with a growth velocity lower than that before starting treatment, onset of adverse effects or epiphyseal closure.

A Seca manual scale with a 0.1 kg precision was used to measure weight, whereas a Holtain fixed wall-mounted stadiometer with a 0.1 cm precision was used to measure height.

The lab values of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) were measured using chemiluminescence immunoassay methods. IGF-1 was adjusted for age and sex according to the software provided by IMMULITE.

The following data were collected from the digital medical records software and the Shiroco software for growth hormone request on the intranet of our autonomous community:

- Gestational age (GA), SBL, LBW, parents' height, and target height.
- Chronological age, bone age, weight, height, body mass index (BMI), growth velocity (GV), pubertal stage, height prognosis, GH dose, and lab data (blood glucose, blood insulin, glycosylated hemoglobin, lipid profile, IGF-1) were collected at the beginning of treatment and at each 6-monthly control until the end of treatment.

The target height was defined as the mean paternal and maternal height ± 6.5 cm, depending

on whether the patient was male or female.

Percentile and standard deviation values of anthropometric data were estimated using the *ad hoc* software provided by Hospital de la Paz de Madrid, available in their web site (<http://www.webpediatrica.com/endocrinoped/antropometria.php>).

Measures of centralization, such as data proportion, mean, and standard deviation, were used for the statistical analysis. Mean values were compared using the Mann-Whitney U test in the R statistical package due to the change in homogeneity that arose during the study; qualitative variables were compared using the χ^2 test.

Participation in this study did not involve any additional risk for the participants, since it was carried out according to the usual clinical practice of the hospital's Department of Pediatric Endocrinology. Parents signed a written informed consent at the time of initiation of their care for the potential subsequent use of data for academic purposes. The study was assessed by the Andalusian Biomedical Research Ethics Portal Committee, under code 1407-N-22.

RESULTS

A total of 89 SGA patients were seen at the Department of Pediatric Endocrinology of a tertiary care hospital in the past 17 years, with a predominance among males (48/89). Patients' median age at the time of referral was 3.87 years. Their mean GA was 35.95 weeks (3.15 SD). The mean LBW of the sample was -2.17 SD and the SBL was -2.59 SD. Treatment with GH was initiated in 44/89 patients: 24/44 were girls and 20/44, boys. Of the total number of treated patients, 11/44 were SGA based on birth weight criteria (LBW); 8/44, based on birth length criteria (SBL); and 25/44, based on birth weight and length. There was a male predominance in the diagnoses made by LBW (6:5) and a female predominance in those made by SBL (2:6) and by both criteria (12:13). Patients' mean age at the time of diagnosis was 3.87 years (median: 3.22 years and 3.42 SD). Their mean height at treatment initiation was -2.99 SD in SGA children diagnosed by LBW, -2.85 SD in those diagnosed by SBL, and -3.17 SD in those diagnosed by both LBW and SBL at birth. Their mean bone age at treatment initiation was 9 years (3.44 SD). Their mean age at pubertal onset was 12.17 years (1.94 SD); only 5/44 had advanced puberty. Their mean age at the end of treatment and follow-up

was 13.55 years (2.37 SD) with a mean bone age of 14 years (1.71 SD). Their BMI at treatment initiation was 14.58 (-1.09 SD), while at the end it was 18.86 (-1.41 SD). The mean GH dose used was 0.03 mg/kg/day. The GV during the first year was 8.99 cm/year and 6.36 cm/year during the second year. All patients achieved a height gain with treatment of 0.23, 0.63, and 0.59 SD, respectively, in the first year ($p < 0.05$); and of 0.32, 0.03, and 0.11 SD in the second year. Their final height was -1.77, -1.52, and -1.23 SD ($p < 0.05$), respectively, with a total gain of 1.22, 1.33, and 1.93 SD ($p < 0.05$), respectively, thus reaching their target height with a difference of 0.36 ± 0.08 SD (Figure 1).

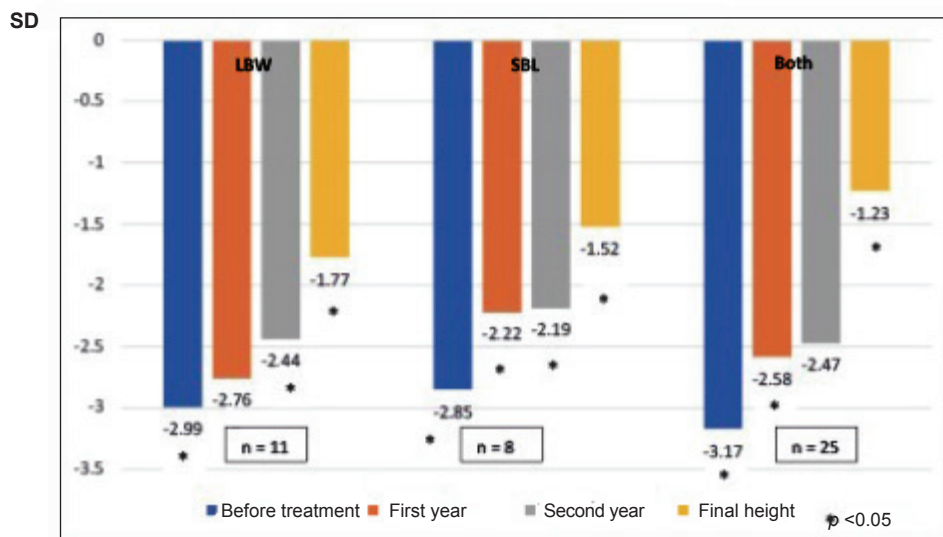
The median follow-up duration in children receiving treatment was 5 years (range: 1–9); some data were lost, given the retrospective nature of the study, although these accounted for less than 1% of the information collected.

There were no discontinuations due to lack of treatment efficacy or adverse events or significant metabolic/lab alterations during follow-up, although there was a 4.3-point increase in BMI from the beginning to the end of treatment.

DISCUSSION

The age at the time of referral (3.87 years) was younger in our sample than in previous published studies (5.54 to 8.1 years); however, it is worth noting that the mean age prior to 2017 was 7.36 years (median: 6.13 years and 3.35 SD) and decreased to 3.87 years in the past 4 years.^{7–10} In part, this was due to the sessions held by the Departments of Pediatrics, Neonatology, and Primary Care to promote the early referral of these cases. There was a considerable decrease in the age of referral after these talks, which supports the implementation of such measures to achieve a better prognosis of cases requiring treatment, since a younger age has been related to a better final height.⁷ In relation to gestational age, some studies support that the lower the gestational age, the higher the risk for not reaching catch-up growth and for requiring treatment, which would also justify our mean (35.95 weeks of gestation).^{3,11}

The female predominance in our sample of treated patients stands out, although there was a male predominance in the total sample of SGA patients. However, published studies show a male predominance,² probably due to ethnic and population differences. In this regard, it is interesting to note that better responses to GH

FIGURE 1. Course of growth performance with growth hormone treatment according to the sub-classification by low birth weight, low birth length, or both

LBW: low birth weight; SBL: short birth length; SD: standard deviation.

treatment have been obtained in males.¹²

The response to treatment is highly variable, and the exact predictors are yet unknown—it is similar in sub-groups of children with or without documented GH deficiency—but it is clear that the growth response is dose-dependent. However, studies such as KIGS, show that height at the beginning and at 1 year of treatment, the duration of treatment, and maternal height have an influence on adult height, although further studies are required.^{2,10,12–14} Also, as we have stated, a younger age^{1,7} together with a prepubertal state,^{1,10,12} a greater delay in bone age,¹⁰ a higher weight at the initiation of treatment,¹ male sex, a higher target height,^{1,15} and a greater distance to the target height¹² have been correlated with a better response to treatment.

However, those with a higher catch-up growth before treatment will have a smaller response.⁶

No hormonal measurement is predictive of catch-up growth or adult height.¹⁴ IGF-1 and IGF-3 transporter protein (IGFBP-3) are found in a very wide range of values, indicating varying degrees of GH insufficiency and resistance, although IGF-1 usually correlates positively with height,^{2,7,16} and there are some studies showing a better response in GH-deficient SGA children.¹³ However, in our sample, no decreased IGF-1 was observed in any case.

The initial height of our sample is similar to those in published studies;⁷ however, we have sub-classified it according to SGA diagnostic criteria

(LBW, SBL, or both). In our sample, patients diagnosed by both criteria are smaller than the rest, which is important because it has been observed that patients with worse height at baseline tend to have a better response to GH treatment.¹²

The GV was higher in the first year than in the remaining years of treatment, as in other published studies,^{7,17} which supports the claim that the greatest response occurs during the first year of treatment.

According to the bibliography, with the exception of cases with severe growth impairment due to genetic or syndromic causes, an improvement in final height from 1 to 1.5 SD has been observed in therapeutic trials with GH at supraphysiological doses,^{8,10,12,17,18} while in our study, an improvement of between 1.22 and 1.93 SD has been observed, more similar to the results obtained in the study by Tanaka et al.,¹⁷ which in our case was better in those with LBW and SBL. However, the other studies included a high proportion of preterm infants, as in our sample, which may influence the achievement of a shorter adult height. In other controlled trials, treatment for 1 year resulted in an increase of 1.2 to 2.9 cm/year (+1 to +1.2 SD)^{13,15} and +2 SD in short-term studies.^{11,13} However, only 1 controlled study followed patients to adult height, with a height increase of 4 cm (0.6 SD),¹⁴ although other controlled studies with younger patients (< 12.9 years) showed a height increase of 2.1 SD.^{9,12}

In general, it has been estimated that most patients reach the range of their target height,¹⁷ while a high percentage reach a final normal height > -2 SD.⁹ In our sample, 100% of patients were above -2 SD. The best results have been obtained in cases of SGA of extrinsic cause, although the best treatment is primary prevention, which improves the living conditions of future pregnant women.

In terms of adverse events, according to the bibliography, GH treatment is not correlated with weight gain or a risk for metabolic syndrome; it is considered a safe treatment.^{1,17} Although some studies state that treatment does not result in BMI increase,¹⁸ in our study, it did increase by 4.3 points. It is worth noting that, according to these publications, thanks to treatment, there is a decrease in fat mass with respect to lean mass despite the increase in weight, which probably justifies the fact that metabolic events do not increase in these patients,¹⁸ as in our study.

Although GH treatment is not associated with an increase in malignancies, a study showed a significant increase in bone and bladder cancer related to treatment duration and a cumulative dose.¹⁹ However, due to the characteristics of our study, we did not explore this aspect in the long term.

A limitation of our study is its retrospective, descriptive nature with a limited n, so there is an information bias due to some data loss during data collection. It is understood that the problem of the n is inherent to the nature of the study subject, so this comparison is considered an initial exploration that opens up possibilities for further studies.

In addition, given the advances in lab techniques over the 17 years of study, there may be differences in the methodology of hormone detection in the laboratory, which may have affected its accuracy.

Finally, it is worth noting that our study serves as an alert in relation to SGA cases that will require treatment more frequently and will have a better response, according to their anthropometric data. In addition, it underscores the importance of seeking dynamics that promote an early diagnosis.

CONCLUSION

In our sample, patients with LBW and SBL showed a better response to treatment because, although at diagnosis they had a worse height, they achieved a better final height. However, in

our study, children with LBW showed the best response during the first year of treatment. These data may guide us as to which children will respond better to treatment once initiated. ■

REFERENCES

- Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(Suppl 1):23-9.
- Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, et al. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87(1):30-41.
- Olbertz DM, Mumm R, Wittwer-Backofen U, Fricke-Otto S, et al. Identification of growth patterns of preterm and small-for-gestational age children from birth to 4 years – do they catch up? *J Perinat Med*. 2019; 47(4):448-54.
- Maciejewski E, Hamon I, Fresson J, Hascoet JM. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. *J Perinatol*. 2016; 36(8):670-5.
- Matsuda N, Taki A, Tsuji A, Nakajima K, et al. Perinatal factors affecting growth and development at age 3 years in extremely low birth weight infants born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(1):31-8.
- Jasper EA, Cho H, Breheny PJ, Bao W, et al. Perinatal determinants of growth trajectories in children born preterm. *PLoS One*. 2021; 16(1):e0245387.
- Kum CD, Rho JG, Park HK, Lee HS, Hwang JS. Factors influencing growth hormone therapy effect during the prepubertal period in small for gestational age children without catch-up growth. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 26(1):31-7.
- Rial Rodríguez JM, de Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional en España. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(5):249-54.
- Sánchez Zahonero J, López García MJ. Estudio valenciano sobre tratamiento con hormona de crecimiento en pequeños para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(2):87-93.
- Labarta JI, de Arriba A, Ferrer M, Loranca M, et al. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(7):923-32.
- Maeyama K, Morioka I, Iwatani S, Fukushima S, et al. Gestational age-dependency of height and body mass index trajectories during the first 3 years in Japanese small-for-gestational age children. *Sci Rep*. 2016; 6:38659.
- Thomas M, Beckers D, Brachet C, Dotremont H, et al. Adult Height after Growth Hormone Treatment at Pubertal Onset in Short Adolescents Born Small for Gestational Age: Results from a Belgian Registry-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:6421243.
- Rapaport R, Lee PA, Ross JL, Saenger P, et al. Three years of growth hormone therapy in children born small for gestational age: Results from the answer program. *Endocr Connect*. 2018; 7(10):1096-104.
- Beisti Ortego A, Fuentes Rodrigo C, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpun J, de Arriba Muñoz A. Crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional tratada con hormona de crecimiento. *Med Clin*

- (Barc). 2020; 154(8):289-94.
15. Kim JH, Kim DH, Lim JS. Growth status of children and adolescents born small for gestational age at full term in Korea: data from the KNHANES-V. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(6):743-50.
 16. Hellström A, Sigurdsson J, Löfqvist C, Hellgren G, Kistner A. The IGF system and longitudinal growth in preterm infants in relation to gestational age, birth weight and gender. *Growth Horm IGF Res*. 2020; 51:46-57.
 17. Tanaka T, Yokoya S, Hoshino Y, Hiro S, Ohki N. Long-term safety and efficacy of daily recombinant human growth hormone treatment in Japanese short children born small for gestational age: Final report from an open and multi-center study. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(3):145-57.
 18. Aurensanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, Ruiz Frontera P, et al. Composición corporal y riesgo metabólico en niños pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona del crecimiento. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147(6):231-7.
 19. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, et al. Cancer Risks in Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: The SAGhE European Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5):1661-72.

Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes

Ana Varea^a, Liliana Disalvo^a, María V. Fasano^{a,b}, Marisa Sala^a, Ana J. Avico^a,
María Á. Azrack^a, Gisel Padula^{c,d}, Horacio F. González^a

RESUMEN

Introducción. La deficiencia de hierro (DH) es la carencia nutricional más prevalente y la principal causa de anemia en lactantes. Existe consenso en la suplementación diaria con hierro como estrategia de prevención; también se demostró que la suplementación semanal es eficaz, pero la evidencia en lactantes es escasa. El objetivo fue comparar la efectividad de la administración diaria de hierro frente a la semanal para la prevención de la anemia por DH del lactante.

Población y métodos. Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Lactantes atendidos en un centro de salud público, sin anemia a los 3 meses de edad, aleatorizados en tres grupos: suplementación diaria (1 mg/kg/día), semanal (4 mg/kg/semana) o sin suplementación (grupo control con lactancia materna exclusiva [LME]). Se evaluó anemia y DH a los 3 y 6 meses. Se registró grado de adherencia y efectos adversos. Los datos se analizaron con el software R versión 4.0.3.

Resultados. Participaron 227 lactantes. A los 6 meses el grupo de lactantes con LME sin suplementación (control) presentó prevalencias de DH y anemia por DH (ADH) mayores que los grupos intervenidos (diario y semanal). DH: 40,5 % vs. 13,5 % y 16,7 % ($p = 0,002$); ADH: 33,3 % vs. 7,8 % y 10 % ($p < 0,001$). No hubo diferencias entre los grupos diario y semanal. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de alta adherencia a la suplementación (50,6 % diaria vs. 57,1 % semanal), ni en los efectos adversos.

Conclusiones. No se hallaron diferencias significativas en la efectividad entre la administración diaria y semanal para la prevención de ADH del lactante.

Palabras clave: lactante; anemia; deficiencia de hierro; sulfato ferroso; suplementos dietéticos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02815>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02815.eng>

Cómo citar: Varea A, Disalvo L, Fasano MV, Sala M, et al. Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202815.

^a Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas Prof. Dr. Fernando E. Viteri (IDIP), Hospital de Niños Sor María Ludovica. Comisión de Investigaciones Científicas, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina; ^b Centro de Matemática de La Plata (CMLP), Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina; ^c Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET) Ing. Fernando N. Dulout, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina. -CONICET; ^d Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

Correspondencia para Ana Varea: anamvarea@gmail.com

Financiamiento: el estudio fue financiado por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires a través de una convocatoria a proyectos de investigación traslacional 2017 y por el Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas Prof. Dr. Fernando E. Viteri del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 12-8-2022

Aceptado: 1-11-2022



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

La deficiencia de hierro (DH) es la carencia nutricional más prevalente y la principal causa de anemia a nivel mundial. Los niños menores de 2 años y las embarazadas son los grupos más vulnerables.¹ La prevalencia global de anemia en niños menores de 5 años fue estimada en el 43 %.² En América Latina, alrededor del 60 % de los lactantes de 6 meses de edad presentan anemia (el 71,4 % en Bolivia; el 63,5 % en Honduras; el 59,4 % en Perú).³ En nuestro país, la anemia nutricional es un problema de larga data que continúa siendo prevalente en niños de corta edad.⁴ La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) mostró que el 34,1 % de los niños menores de 2 años y el 50,8 % de los lactantes de 6 a 9 meses estaban anémicos.⁵

Existe un consenso científico internacional por el cual la suplementación universal farmacológica es una estrategia prioritaria cuando la prevalencia en un grupo particular de la población es alta.⁶ En el ámbito local, hasta el año 2017, la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) no indicaba suplementar a los lactantes con LME antes del sexto mes.⁷ A partir de ese año cambió la recomendación por la suplementación preventiva diaria con sulfato ferroso en grupos de riesgo a partir de los 2 meses.⁸

Hay evidencia de que la adherencia a la suplementación preventiva diaria es baja.^{9,10} En la década de los 90, se propuso la administración semanal como alternativa para la prevención de la anemia. La justificación para esta propuesta es que las células intestinales se renuevan cada 5-6 días y tienen limitada su capacidad de absorción de hierro. En cambio, la provisión intermitente de hierro expondría solo a las nuevas células epiteliales a este nutriente y mejoraría la eficiencia de absorción.¹¹ Sin embargo, la mayoría de estos estudios estuvieron focalizados en embarazadas y niños mayores de 1 año; la evidencia en lactantes fue baja.^{12,13}

El objetivo del presente estudio fue comparar la efectividad de la administración de hierro diaria y semanal durante 3 meses para la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes no anémicos a partir de los 3 meses de edad. Como objetivo secundario, se planteó comparar la efectividad de la administración (diaria y semanal) frente a la no administración de hierro, a los 6 meses de vida en lactantes con LME.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Participaron lactantes que realizaron sus controles de salud en un centro de salud público durante el período 2017-2019. Se incluyeron lactantes de 3 meses de vida, clínicamente sanos, nacidos de término, con peso de nacimiento superior a 2500 g e inferior a 4000 g, con tiempo de ligadura de cordón mayor a 30 segundos, con antecedentes feto-neonatales normales, cuyos padres o tutores aceptaron participar de la investigación. Se excluyeron los lactantes que al iniciar el estudio presentaban anemia, aquellos con patologías crónicas o infecciones agudas dentro de los 15 días previos al estudio, o bajo tratamiento antibiótico o suplementados con hierro.

Al comienzo del estudio, los lactantes fueron divididos según el tipo de alimentación que recibían: lactancia materna exclusiva (LME) o lactancia mixta (materna y fórmula láctea) (LMix).

De forma aleatoria, los lactantes con LME se dividieron en tres grupos: suplementación semanal, suplementación diaria y sin intervención (grupo control). Los que recibían LMix se dividieron en dos grupos: suplementación semanal y suplementación diaria.

El proceso de aleatorización se realizó generando una secuencia de números aleatorios con bloques de extensión variable, estratificado por tipo de lactancia.

Debido a las características de la intervención, las pediatras a cargo de la suplementación, una vez abierto el sobre, conocían la intervención asignada, a diferencia de los profesionales encargados de efectuar las determinaciones de laboratorio, quienes no estaban informados.

Intervención

Todos los lactantes, excepto el grupo control, recibieron la suplementación durante 3 meses: diaria 1 mg/kg/día de sulfato ferroso o semanal 4 mg/kg/semana. La dosis máxima fue 40 mg/día.¹⁴ El sulfato ferroso utilizado fue una solución oral de 15 mg Fe elemental/0,6 ml (Fer-In-Sol laboratorio INVESTI, Argentina).

La dosis y modo de administración del medicamento fueron acompañados por un instructivo y un calendario de registro de dosis que fue ajustada mensualmente por el pediatra.

Antes de iniciar y al finalizar la intervención, a los lactantes se les tomó una muestra de sangre (3 ml) y se determinaron las variables hematológicas hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de

hemoglobina corpuscular media (CHCM) usando un Coulter (Pentra XLR Horiba medical, France), ferritina por inmunoensayo enzimático (Access-Beckman Coulter, Fullerton, US) y proteína C reactiva (PCR) por turbidimetría (Autoanalizador BT 3000 Plus Wiener). Se definió anemia: Hb <9,5 g/dl a los 3 meses de edad y <11,0 g/dl a los 6 meses, DH: ferritina <12 ng/ml y anemia por deficiencia de hierro (ADH): Hb <11 g/dl y ferritina <12 ng/ml.¹⁵ Se consideró un posible estado inflamatorio si la PCR fue ≥ 5 mg/l, en cuyo caso se estableció DH si la ferritina fue <30 ng/ml.¹⁶

Al inicio del estudio, se relevaron los datos sociodemográficos del lactante y su familia. Las mediciones de peso y talla se realizaron mensualmente. Se elaboraron los puntajes Z peso/edad (P/E), talla/edad (T/E) y peso/talla (P/T) según las tablas propuestas por la Organización Mundial de la Salud.¹⁷

En cada control de salud, se registraron efectos adversos (rechazo a la ingesta, constipación, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal), y adherencia a la suplementación teniendo en cuenta la información brindada por el adulto responsable. Se consideró adherencia alta si el lactante cumplía más del 80 % de la indicación, moderada si cumplía entre el 50 % y el 80 %, y baja si era inferior al 50 %.¹⁸

El tamaño muestral fue calculado según datos de la ENNyS considerando una prevalencia de anemia en lactantes de 6 a 9 meses de edad del 50,8 %.⁵ La expectativa con la intervención fue una reducción a un 30 %, con un nivel de confianza de 0,95 y una potencia de 0,80. Se estimó 174 niños (87 para cada forma de administración de hierro), que fue ajustado a 204 considerando un posible desgranamiento del 15 %.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* R versión 4.0.3. Las variables cualitativas se informaron como frecuencias y porcentajes. Las variables con distribución normal se informaron como media $\pm$ desviación y los datos no paramétricos, como mediana (P25; P75), a excepción de la ferritina (distribución log-normal) informada como media geométrica e intervalo del 95 % de confianza.

Para comparar las distintas variables entre los grupos, se usaron las pruebas de Student o Mann-Whitney y las pruebas ANOVA o Kruskal-Wallis (más de dos grupos). Para analizar la asociación entre las variables cualitativas, se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado o Fisher.

Las comparaciones de a pares *a posteriori* se realizaron con corrección del *p*-valor por Holm. El efecto de la intervención en el tiempo se evaluó mediante la prueba de ANOVA de dos vías mixto tomando como factor intragrupos el tiempo y como factor entre grupos la intervención. Para el análisis de adherencia al protocolo, se utilizó la prueba de tendencia lineal. El análisis se realizó por intención de tratar. En todos los casos se consideró significativo un *p*-valor < 0,05.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Los padres o tutores de los niños firmaron el consentimiento informado. Se encuentra registrado en ClinicalTrials.gov. ID: NVT03359447.

RESULTADOS

Aceptaron que sus hijos participaran del estudio 299 padres o tutores responsables, sin embargo, 13 no asistieron al laboratorio para la toma de la muestra inicial. De un total de 287 lactantes que iniciaron el estudio, 11 fueron excluidos por presentar anemia a los tres meses (3,9 %). Finalizaron el estudio 227 (90 del grupo diario, 91 del grupo semanal y 46 del grupo control). El desgranamiento fue del 17,7 % (49/276) (*Figura 1*).

Las características, parámetros nutricionales y hematológicos al nacimiento y a los 3 meses de edad se presentan en la *Tabla 1*. No se observaron diferencias significativas al comparar los grupos (*Tabla 2*).

A los 6 meses de edad, no se observaron diferencias significativas en el estado nutricional evaluado a través de la antropometría entre los tres grupos (*Material suplementario*). Sin embargo, las concentraciones de los parámetros hematológicos y de ferritina fueron significativamente más altas en los grupos con intervención respecto del grupo control (*Tabla 2*). Los cambios en las variables hematológicas luego de 3 meses de intervención se presentan en la *Figura 2*.

Los lactantes suplementados tuvieron prevalencias de DH y ADH significativamente inferiores que los lactantes del grupo control. Respecto de la anemia, solo se observaron diferencias significativas entre el grupo diario y el grupo control (*Tabla 3*).

Con respecto a la adherencia a la suplementación, el 50,6 % de los lactantes con intervención diaria y el 57,1 % con intervención

FIGURA 1. Diagrama de flujo

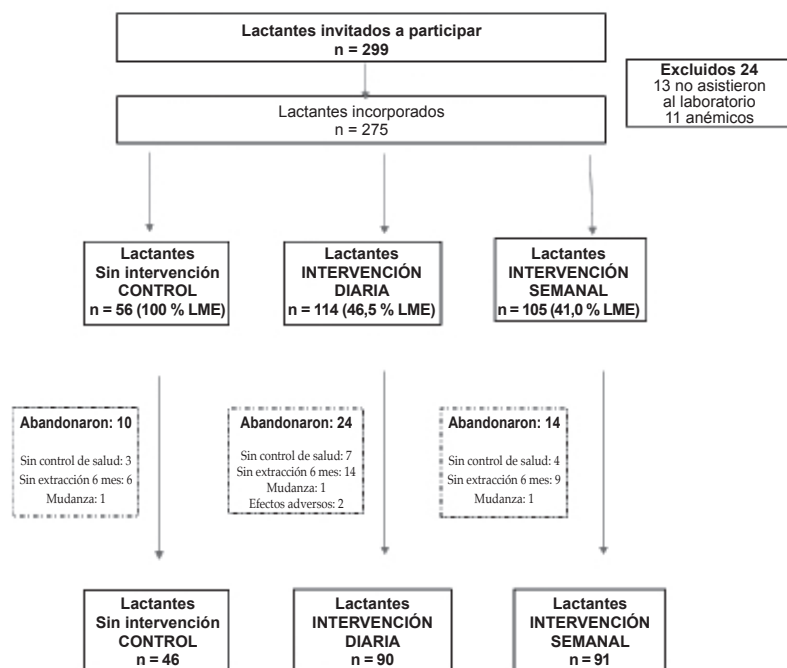


TABLA 1. Características y parámetros nutricionales de los grupos de estudio al nacimiento y a los 3 meses

Variables	Control (n = 46) n (%), Media (DE)	Intervención diaria (n = 90) n (%), Media (DE)	Intervención semanal (n = 91) n (%), Media (DE)	p-valor
Características del nacimiento				
Sexo (F)	22 (47,8 %)	48 (53,3 %)	51 (56,0 %)	0,657
Edad gestacional* (semanas)	39 (38,3; 40)	39 (38; 40)	39 (38; 40)	0,364
Peso al nacer (g)	3307,4 (416,4)	3334,4 (370,9)	3304,7 (333,5)	0,845
Talla al nacer (cm)	49,10 (1,92)	49,67 (2,07)	49,63 (2,09)	0,304
Variables antropométricas a los 3 meses				
Peso (g)	6353,5 (623,6)	6184,9 (828,5)	6227,6 (850)	0,506
Talla (cm)	60,79 (2,07)	60,34 (2,45)	60,27 (2,20)	0,429
Puntaje Z P/E	0,06 (0,82)	-0,09 (1,02)	0,01 (1,00)	0,668
Puntaje Z T/E	-0,23 (0,94)	-0,32 (1,05)	-0,31 (0,94)	0,891
Puntaje Z P/T	0,38 (0,80)	0,28 (0,96)	0,38 (1,16)	0,790
Puntaje Z IMC	0,27 (0,77)	0,13 (0,97)	0,25 (1,13)	0,645
Tipo de alimentación (LME)	46 (100,0 %)	40 (44,4 %)	36 (39,6 %)	0,548†
Características sociodemográficas				
Edad madre (años)*	23 (20; 28)	24 (20; 28)	25 (21; 32)	0,225
Nivel educativo materno* (años)	11,5 (9; 12)	12 (8; 12)	11 (8,5; 12)	0,722
NBI	19 (41,3 %)	42 (46,7 %)	42 (46,7 %)	0,816

*Mediana (IQR), † p corresponde a intervención diaria vs. semanal

DE: desviación estándar; P/E: peso/edad; T/E: talla/edad; P/T: peso/talla; IMC: índice de masa corporal;

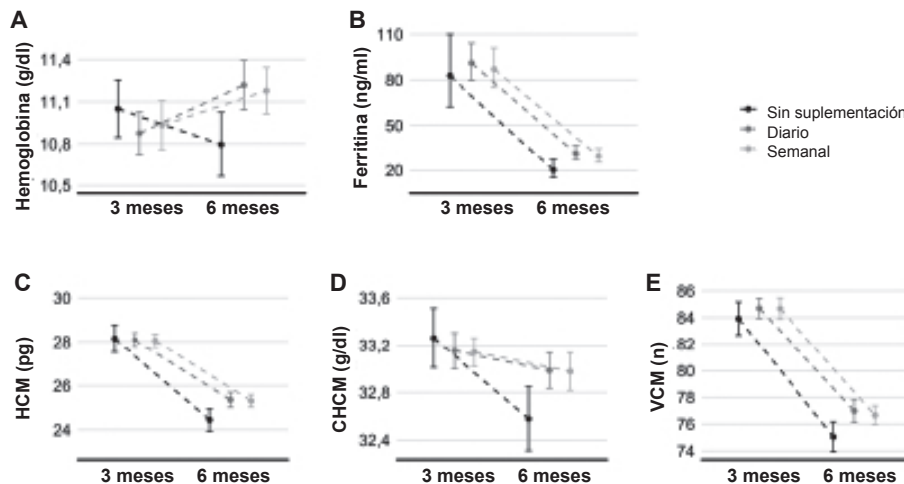
LME: lactancia materna exclusiva; NBI: necesidades básicas insatisfechas.

semanal tuvieron un grado alto de adherencia, sin diferencia significativa entre ellos.

En la *Tabla 4* se presenta la comparación de

las prevalencias de anemia, DH y ADH según el grado de adherencia a la suplementación. En el caso de la suplementación diaria, a

FIGURA 2. Cambios en las variables hematológicas 3-6 meses



*Ferritina informada como media geométrica (IC95%); el resto se informa como media (IC95%). Análisis realizado por la prueba ANOVA de dos factores mixto: tiempo y grupo de intervención, con interacción.

(A) Hemoglobina a los 3 y 6 meses para cada grupo, con interacción significativa ($p < 0,001$).

(B) Ferritina los 3 y 6 meses para cada grupo, con interacción significativa ($p = 0,006$); el análisis se realizó con los valores log-transformados.

(C) Hemoglobina corpuscular media a los 3 y 6 meses para cada grupo, con interacción significativa ($p < 0,001$).

(D) Concentración de hemoglobina corpuscular media a los 3 y 6 meses para cada grupo, con interacción significativa ($p < 0,001$).

(E) Volumen corpuscular medio a los 3 y 6 meses para cada grupo, con interacción no significativa ($p = 0,133$).

TABLA 2. Variables hematológicas a los 3 y 6 meses

		Control media (DE)	Diario media (DE)	Semanal media (DE)	p-valor
Hb (g/dl)	3 meses	11,05 (0,71)	10,88 (0,73)	10,93 (0,84)	0,467
	6 meses	10,80 (0,79) ^a	11,22 (0,84) ^b	11,18 (0,80) ^b	0,012
HCM (pg)	3 meses	27,92 (1,71)	28,10 (1,47)	28,05 (1,42)	0,806
	6 meses	24,45 (1,78) ^a	25,36 (1,66) ^b	25,30 (1,40) ^b	0,004
CHCM (g/dl)	3 meses	33,26 (0,87)	33,15 (0,73)	33,14 (0,59)	0,616
	6 meses	32,58 (0,93) ^a	32,99 (0,73) ^b	32,98 (0,78) ^b	0,010
VCM (fl)	3 meses	83,91 (4,32)	84,69 (3,66)	84,67 (3,90)	0,493
	6 meses	75,04 (3,89) ^a	76,98 (4,13) ^b	76,66 (3,41) ^{a,b}	0,017
Ferritina (ng/ml)*	3 meses	79,89 (61,20; 104,29)	91,76 (80,16; 105,03)	87,86 (75,57; 102,13)	0,585
	6 meses	20,24 (15,04; 27,23) ^a	31,95 (27,47; 37,17) ^b	29,52 (25,25; 34,51) ^b	0,007

* Para el análisis de la ferritina se la transformó mediante el logaritmo natural. Los datos antitransformados se informan como media geométrica (IC95%).

^{a,b} Comparaciones de a pares con p-valor ajustado por método de Holm, letras distintas indican $p < 0,05$.

Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

TABLA 3. Prevalencias de anemia, deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro a los 6 meses de edad según tipo de intervención

	Control	Intervención diaria	Intervención semanal	p-valor
Anemia	28 (60,9 %) ^a	32 (35,6 %) ^b	39 (42,9 %) ^{a,b}	0,019
DH*	17 (40,5 %) ^a	12 (13,5 %) ^b	15 (16,7 %) ^b	0,002
ADH**	15 (33,3 %) ^a	7 (7,8 %) ^b	9 (10,0 %) ^b	<0,001

^{a,b} Comparaciones a posteriori con corrección del p-valor por método de Holm. Letras distintas indican una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

*Para DH hay 4 datos faltantes para el grupo control, 5 en la intervención diaria y 3 en la semanal.

**Para ADH hay 1 dato faltante para el grupo control y 1 para la intervención semanal.

DH: deficiencia de hierro; ADH: anemia por deficiencia de hierro.

TABLA 4. Prevalencia de anemia, deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro según grado de adherencia a la suplementación entre la suplementación diaria o semanal con respecto al control

Grupo	Anemia		DH		ADH	
	n/N (%)	p-valor†	n/N (%)	p-valor†	n/N (%)	p-valor†
Control diario	28/46 (60,8 %)	<0,001	17/42 (40,5 %)	<0,001	15/45 (33,3 %)	<0,001
Adherencia moderada/baja	19/42 (45,2 %)		7/41 (17,1 %)		4/42 (9,5 %)	
Adherencia alta	10/41 (24,4 %)		3/41 (7,3 %)		1/41 (2,4 %)	
Control semanal	28/46 (60,8 %)	0,063	17/42 (40,5 %)	0,010	15/45 (33,3 %)	0,005
Adherencia moderada/baja	18/37 (48,6 %)		6/36 (16,7 %)		4/36 (11,1 %)	
Adherencia alta	20/48 (41,7 %)		8/48 (16,7 %)		5/48 (10,4 %)	

† Test de tendencia lineal.

DH: deficiencia de hierro; ADH: anemia por deficiencia de hierro.

medida que aumenta el grado de adherencia, disminuyen las tres prevalencias. Para el caso de la suplementación semanal, este efecto se observó para las prevalencias de DH y de ADH.

La frecuencia de efectos adversos fue baja (menor al 13 %) sin diferencias significativas según la suplementación fuese diaria o semanal. Solo 2 lactantes en el grupo de intervención diaria debieron ser eliminados del estudio por este motivo (*Diagrama de flujo*). La presencia de vómitos fue el efecto adverso más frecuente (el 12,2 % en el grupo diario y el 11,9 % en el semanal), seguido por diarrea (el 2,2 % en el grupo diario y el 3,3 % en el semanal), dolor abdominal (el 3,3 % en el grupo diario y el 1,1 % en el semanal) y constipación (el 1,1 % en el grupo diario).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en nuestra región que compara la efectividad de la suplementación preventiva con hierro diario versus semanal en lactantes sanos de 3 meses. Nuestros resultados muestran que las dos formas de administración de hierro fueron efectivas para disminuir la

prevalencia de DH y ADH a los 6 meses de edad.

La comparación del presente trabajo con otros reportados en la literatura resulta difícil, ya que son escasos los estudios que comparan la efectividad de las dos formas de suplementación con hierro en lactantes pequeños y difieren en los rangos de edad, las dosis y la forma de administración. Solo encontramos un estudio que comienza la intervención preventiva antes de los 6 meses de edad en lactantes de término. En este estudio se comparó la administración diaria (1 mg/kg/día) versus la semanal (7 mg/kg/semana) en lactantes de 4 meses, pero con LME, intervenidos durante 3 meses, y a diferencia de nuestros resultados, encontraron que ninguna de las intervenciones fue efectiva para prevenir la DH y ADH. Los autores refieren como una limitación el escaso número de sujetos.¹⁹

Los demás estudios reportados en la literatura que utilizaron dosis preventiva de hierro fueron realizados en lactantes de 6 meses o mayores. Esto dificulta la interpretación, ya que a partir de esa edad se incorpora la alimentación complementaria agregando una variable de confusión que no fue considerada por los

autores. En el estudio de Khademloo, lactantes de 6 a 24 meses fueron suplementados durante 3 meses y hallaron que tanto la suplementación diaria como la semanal lograron aumentar las concentraciones de Hb, pero solo la diaria aumentó los niveles de ferritina.²⁰ En el estudio de Engstrom, lactantes de 6 meses fueron divididos en tres grupos –diario (12 mg/día), semanal (25 mg/semana) y grupo control (sin suplementación)– y se intervino durante 6 meses. En el estudio de Azeredo, participaron 103 lactantes no anémicos con edades entre 6 y 18 meses intervenidos durante 6 meses: diaria (1 mg/kg día) y semanal (25 mg/semana). Ambos trabajos reportaron que únicamente la suplementación diaria fue efectiva en reducir la anemia. En estos trabajos no se midió ferritina para estimar la ADH.^{21,22}

Con respecto a la adherencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración diaria y semanal. Esto mismo fue reportado en el metaanálisis de De Regil, que consideró para el análisis 5 estudios con 1130 participantes y reportó que, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, se observó una adherencia mayor entre los niños que recibieron suplementos de hierro intermitentes.¹²

La presencia de efectos adversos fue comparable en ambas intervenciones, lo cual coincide con otros autores que indican la ausencia de beneficios de un esquema respecto al otro.^{19,23}

En el presente estudio, la prevalencia de DH y ADH a los 6 meses en el grupo control duplicó ampliamente la de los grupos con intervención. Las prevalencias halladas superan lo reportado por otros autores de distintas regiones.²⁴⁻²⁶ La suplementación en los lactantes con LME antes de los 6 meses de vida es controvertida. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica no recomienda suplementos de hierro para infantes amamantados en países donde la prevalencia de DH es baja,²⁷ mientras que la Academia Americana de Pediatría recomienda la suplementación de 1 mg/kg/día a partir del cuarto mes de edad hasta el destete con alimentos ricos en hierro.²⁸ En nuestro país, la SAP recomienda suplementar a los lactantes de “grupos de riesgo”, pero no hace una referencia explícita para aquellos que reciben LME hasta el sexto mes de vida.⁸ Nuestros hallazgos muestran la clara necesidad de suplementación preventiva con hierro en

los lactantes alimentados exclusivamente con pecho materno, en poblaciones con condiciones socioeconómicas vulnerables.

El presente ensayo clínico aleatorizado demostró que la administración semanal o diaria de hierro a partir de los 3 meses de edad mejora el nivel de hierro y disminuye la prevalencia de DH y ADH de los lactantes sanos a los 6 meses de edad. Los datos sugieren que la suplementación semanal es una alternativa a la suplementación diaria. Sin embargo, el estudio presenta limitaciones. Los datos hallados solo son representativos de lactantes atendidos en una institución del sistema público de salud, y no pueden extrapolarse a la población general; por otro lado, la evaluación de la adherencia a través del dato proporcionado por el adulto responsable es un método indirecto y podría implicar una sobreestimación o subestimación de la adherencia. Finalmente, los indicadores para definir la DH de hierro, si bien son los más accesibles, podrían no ser suficientes.

En virtud de los hallazgos, y considerando las consecuencias que produce la DH en los lactantes, creemos necesario fortalecer acciones en salud que permitan la sistematización de medidas de prevención. En ese sentido, la suplementación semanal puede ser una intervención de salud pública viable en entornos donde la suplementación diaria ha fallado o no se ha implementado.

CONCLUSIONES

No se hallaron diferencias significativas en la efectividad entre la administración diaria y semanal de hierro para la prevención de ADH del lactante. Los lactantes que recibieron suplementación a partir del tercer mes de vida tuvieron prevalencias de DH y ADH significativamente inferiores que los lactantes con LME sin intervención. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2815_AO_Varea_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. Geneva: WHO, 2017.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Global Health*. 2013; 1(1):e16-25.
3. Lutter C. Symposium Iron Deficiency in Young Children

- in Low-Income Countries and New Approaches for Its Prevention. *J Nutr*. 2008; 138(12):2523-8.
4. González HF. Deficiencia de hierro, la injusta herencia. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3):156-8.
 5. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeyá Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):397-404.
 6. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control: A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/UNICEF/UNU; 2001.
 7. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(4):353-61.
 8. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 4):s68-82.
 9. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):288-94.
 10. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):320-7.
 11. World Health Organization. Guideline: Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children. Geneva: WHO; 2011.
 12. De-Regil LM, Jefferds MED, Sylvestsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(12):CD009085.
 13. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7:CD009997.
 14. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) tolerable upper intake levels, elements- 1997-2001. Washington: National Academy of Sciences; 2004.
 15. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level Assessing the iron status of populations: including literature reviews. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004.
 16. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2); Geneva: WHO; 2011.
 17. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006; 450:76-85.
 18. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén V. Mejorar la adherencia: una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015; 15(S5):12-8.
 19. Yurdakök K, Temiz F, Yalçın SS, Gümrük F. Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26(5):284-8.
 20. Khademloo M, Karami H, Ajami A, Yasari M. Comparison of the effectiveness of weekly and daily iron supplementation in 6- to 24-months-old babies in urban health centers of Sari, Iran. *Pak J Biol Sci*. 2009; 12(2):195-7.
 21. Engstrom EM, de Castroll IRR, Portelal M, Cardoso LO, Monteiro CA. Effectiveness of daily and weekly iron supplementation in the prevention of anaemia in infants. *Rev Saude Publica*. 2008; 42(5):786-95.
 22. Azeredo CM, Cotta RM, Sant'Ana LF, Franceschini SdoC, et al. Greater effectiveness of daily iron supplementation scheme in infants. *Rev Saude Publica*. 2010; 44(2):230-9.
 23. Desai MR, Dhar R, Rosen DH, Kariuki SK, et al. Daily iron supplementation is more efficacious than twice weekly iron supplementation for the treatment of childhood anemia in western Kenya. *J Nutr*. 2004; 134(5):1167-74.
 24. Marques RF, Taddei JA, Lopez FA, Braga JA. Breastfeeding exclusively and iron deficiency anemia during the first 6 months of age. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2014; 60(1):18-22.
 25. Finkelstein JL, O'Brien KO, Abrams SA, Zavaleta N. Infant iron status affects iron absorption in Peruvian breastfed infants at 2 and 5 mo of age. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(6):1475-84.
 26. Krishnaswamy S, Bhattarai D, Bharti B, Bhatia P, et al. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in 3-5 months-old, Breastfed Healthy Infants. *Indian J Pediatr*. 2017; 84(7):505-8.
 27. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(1):119-29.
 28. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010; 126(5):1040-50.

Effectiveness of weekly and daily iron administration for the prevention of iron deficiency anemia in infants

Ana Varea^a , Liliana Disalvo^a , María V. Fasano^{a,b} , Marisa Sala^a , Ana J. Avico^a,
María Á. Azrack^a, Gisel Padula^{c,d} , Horacio F. González^a 

ABSTRACT

Introduction. Iron deficiency (ID) is the most prevalent nutritional deficiency and the main cause of anemia in infants. There is consensus on daily iron supplementation as a preventive strategy; and weekly iron supplementation has also been shown to be effective, but evidence in infants is scarce. The objective of this study was to compare the effectiveness of daily versus weekly iron administration for the prevention of ID anemia (IDA) in infants.

Population and methods. Randomized, controlled clinical trial. Infants seen at a public health center, without anemia at 3 months of age, were randomized into 3 groups: daily supplementation (1 mg/kg/day), weekly supplementation (4 mg/kg/week), or no supplementation (control group with exclusive breastfeeding [EB]). Anemia and ID were assessed at 3 and 6 months old. Adherence and adverse events were recorded. Data were analyzed using the R software, version 4.0.3.

Results. A total of 227 infants participated. At 6 months, the group of infants with EB without supplementation (control) had a higher prevalence of ID and IDA than the intervention groups (daily and weekly). ID: 40.5% versus 13.5% and 16.7% ($p = 0.002$); IDA: 33.3% versus 7.8% and 10% ($p < 0.001$). There were no differences between the daily and weekly supplementation groups. There were also no differences in the percentage of high adherence to supplementation (50.6% daily versus 57.1% weekly) or adverse events.

Conclusions. No significant differences in effectiveness were observed between daily and weekly administration for the prevention of infant IDA.

Key words: infant; anemia; iron deficiency; ferrous sulfate; dietary supplements.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02815.eng>

To cite: Varea A, Disalvo L, Fasano MV, Sala M, et al. Effectiveness of weekly and daily iron administration for the prevention of iron deficiency anemia in infants. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202815.

^a Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP) Prof. Dr. Fernando E. Viteri, Hospital de Niños Sor María Ludovica. Scientific Research Commission, Ministry of Health of the Province of Buenos Aires, La Plata, Argentina; ^b Math Center of La Plata (Centro de Matemática de La Plata, CMaLP), Department of Mathematics, School of Exact Sciences, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina; ^c Veterinarian Genetics Institute (Instituto de Genética Veterinaria, IGEVET) Ing. Fernando N. Dulout, School of Veterinary Sciences, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina-CONICET; ^d School of Natural Science and Museums, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.

Correspondence to Ana Varea: anamvarea@gmail.com

Funding: This study was funded by the Ministry of Health of the Province of Buenos Aires through a call for translational research projects 2017 and the Pediatric Research and Development Institute Prof. Dr. Fernando E. Viteri of Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.

Conflict of interest: None.

Received: 8-12-2022

Accepted: 11-1-2022



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. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Iron deficiency (ID) is the most prevalent nutritional deficiency and the main cause of anemia worldwide. Children under 2 years of age and pregnant women are the most vulnerable groups.¹ The global prevalence of anemia in children younger than 5 years was estimated at 43%.² In Latin America, approximately 60% of 6-month-old infants have anemia (71.4% in Bolivia, 63.5% in Honduras, 59.4% in Peru).³ In Argentina, nutritional anemia is a long-standing problem that continues to be prevalent in young children.⁴ According to the National Survey on Nutrition and Health (Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS), 34.1% of children under 2 years of age and 50.8% of infants aged 6 to 9 months were anemic.⁵

There is an international scientific consensus that universal iron supplementation is a priority strategy when prevalence in a particular population group is high.⁶ Locally, until 2017, the Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) did not recommend supplementation in exclusively breastfed infants before 6 months of age.⁷ As of that year, the recommendation changed to daily preventive supplementation with ferrous sulfate in at-risk groups starting at 2 months of age.⁸

There is evidence that adherence to daily preventive supplementation is low.^{9,10} In the 1990s, weekly administration was proposed as an alternative for the prevention of anemia. The rationale for such proposal was that intestinal cells are renewed every 5–6 days and are limited in their ability to absorb iron. In contrast, intermittent iron administration would expose only new epithelial cells to this nutrient and improve absorption efficiency.¹¹ However, most of these studies were focused on pregnant women and children older than 1 year; the evidence in infants was scant.^{12,13}

The objective of this study was to compare the effectiveness of daily and weekly iron administration for 3 months for the prevention of iron deficiency anemia (IDA) in non-anemic infants as of 3 months of age. Our secondary objective was to compare the effectiveness of iron administration (daily and weekly) versus no supplementation at 6 months of age in infants with exclusive breastfeeding (EB).

POPULATION AND METHODS

This was a randomized, controlled clinical trial. Infants who attended a public health center for their health checkup during the 2017–2019 period

participated. Clinically healthy, 3-month-old infants born at term with a birth weight of more than 2500 g and less than 4000 g, with a cord clamping time greater than 30 seconds, normal fetal-neonatal history, whose parents or legal guardians agreed to participate in the study were included. Infants with anemia at study initiation, with chronic conditions or acute infections in the 15 days prior to the study, or receiving antibiotic therapy or iron supplementation were excluded.

At study initiation, infants were divided according to the type of feeding: EB or mixed feeding (breastfeeding and formula) (MF).

Infants with EB were randomly divided into 3 groups: weekly supplementation, daily supplementation, and no intervention (control group). Those receiving MF were divided into 2 groups: weekly supplementation and daily supplementation.

The randomization process was performed by generating a sequence of random numbers with blocks of variable length, stratified by type of feeding.

Due to the characteristics of the intervention, once the envelope was opened, the pediatricians in charge of supplementation were aware of the assigned intervention, unlike the health care providers in charge of performing the laboratory tests, who remained blinded.

Intervention

All infants, except the control group, received supplementation for 3 months: ferrous sulfate 1 mg/kg/day on a daily basis or 4 mg/kg/week on a weekly basis. The maximum dose was 40 mg/day.¹⁴ An oral solution of ferrous sulfate was used, containing 15 mg elemental iron/0.6 mL (Fer-In-Sol by INVESTI, Argentina).

The dosage and administration of the drug were accompanied by instructions and a dosage recording calendar that was adjusted monthly by the pediatrician.

Before and after the intervention, a blood sample (3 mL) was collected from the infants, and the following hematological variables were measured: hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), using a Coulter counter (Pentra XLR Horiba Medical, France); ferritin, by enzyme immunoassay (Access-Beckman Coulter, Fullerton, USA); and C-reactive protein (CRP), by turbidimetry (BT 3000 Plus Wiener Autoanalyzer). Anemia

was defined as follows: Hb < 9.5 g/dL at 3 months of age and < 11.0 g/dL at 6 months of age, ID: ferritin < 12 ng/mL, and IDA: Hb < 11 g/dL and ferritin < 12 ng/mL.¹⁵ A possible inflammatory state was considered if CRP was $\geq$ 5 mg/L, in which case ID was established if ferritin was < 30 ng/mL.¹⁶

At study initiation, the infant's and their family's sociodemographic data were collected. Weight and height were measured on a monthly basis. Z-scores for weight-for-age (W-A), height-for-age (H-A), and weight-for-height (W-H) were developed according to the tables proposed by the World Health Organization.¹⁷

In each health checkup, adverse events (refusal to take it, constipation, vomiting, diarrhea and/or abdominal pain) and adherence to supplementation were recorded, taking into account the information provided by the adult in charge. Adherence was considered high if the infant complied with more than 80% of the prescription, moderate if it was between 50% and 80%, and low if it was less than 50%.¹⁸

The sample size was estimated according to the data from the ENNyS, considering a prevalence of anemia of 50.8% in infants aged 6 to 9 months.⁵ The expectation for the intervention was a reduction to 30%, with a 0.95 confidence level and a 0.80 power. We estimated a sample size of 174 children (87 for each form of iron administration), which was adjusted to 204, considering a potential 15% dropout rate.

Statistical analysis

The R software, version 4.0.3, was used. Qualitative variables were reported as frequency and percentage. Variables with a normal distribution were reported as mean $\pm$ deviation, whereas non-parametric data were reported as median (P25, P75), except for ferritin (log-normal distribution), which was reported as geometric mean and 95% confidence interval (CI).

To compare the different variables among groups, Student's test or the Mann-Whitney test and the ANOVA or the Kruskal-Wallis test (more than 2 groups) were used. The χ^2 test or Fisher's test were used to analyze the association among qualitative variables. *A posteriori* pairwise comparisons were done using the *p* value correction based on Holm's method. The effect of the intervention over time was assessed using the two-way mixed-design ANOVA, taking time as the intra-group factor and the intervention, as the inter-group factor. The linear trend estimation was

used to analyze protocol adherence. The analysis was performed by intention to treat. In all cases, a value of *p* < 0.05 was considered significant.

Ethical aspects

The protocol was approved by the hospital's Ethics Committee. The children's parents or legal guardians signed an informed consent. The study is registered in ClinicalTrials.gov. ID: NVT03359447.

RESULTS

A total of 299 parents or legal guardians agreed to have their children participate in the study; however, 13 missed the lab tests for the initial sample collection. Out of 287 infants who started the study, 11 were excluded because they had anemia at 3 months old (3.9%). The study was completed by 227 infants (90 in the daily supplementation group, 91 in the weekly supplementation group, and 46 in the control group). The dropout rate was 17.7% (49/276) (Figure 1).

The characteristics, nutritional and hematological parameters at birth and at 3 months of age are presented in Table 1. No significant differences were observed when comparing the groups (Table 2).

At 6 months of age, no significant differences were observed in the nutritional status as assessed by anthropometry among the three groups (Supplementary material). However, hematological parameters and ferritin levels were significantly higher in the intervention groups compared to the control group (Table 2). Changes in hematological variables after 3 months of intervention are described in Figure 2.

The infants who received supplementation had a significantly lower prevalence of ID and IDA compared to those in the control group. In relation to anemia, significant differences were only observed between the daily supplementation group and the control group (Table 3).

Regarding adherence to supplementation, 50.6% of the infants with the daily intervention and 57.1% with the weekly intervention had a high level of adherence, with no significant differences between them.

Table 4 shows a comparison of the prevalence of anemia, ID, and IDA according to the level of adherence to supplementation. In the case of daily supplementation, as the level of adherence increases, all 3 prevalence values decrease. In the case of weekly supplementation, this effect was observed for the prevalence of ID and IDA.

FIGURE 1. Flow chart

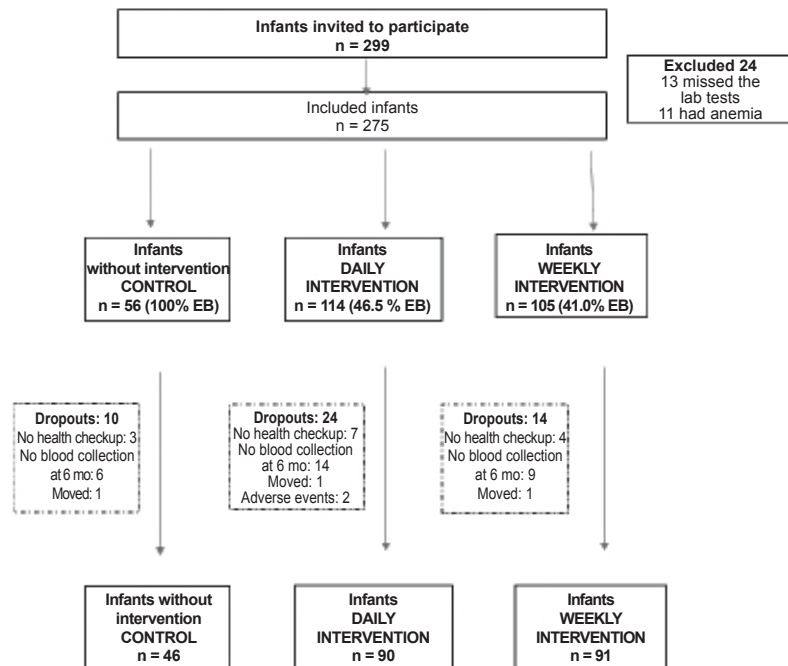


TABLE 1. Characteristics and nutritional parameters of study groups at birth and at 3 months old

Variables	Control (n = 46) n (%) mean (SD)	Daily intervention (n = 90) n (%), mean (SD)	Weekly intervention (n = 91) n (%) mean (SD)	p value
Characteristics at birth				
Sex (F)	22 (47.8%)	48 (53.3%)	51 (56.0%)	0.657
Gestational age* (weeks)	39 (38.3, 40)	39 (38, 40)	39 (38, 40)	0.364
Birth weight (g)	3307.4 (416.4)	3334.4 (370.9)	3304.7 (333.5)	0.845
Birth length (cm)	49.10 (1.92)	49.67 (2.07)	49.63 (2.09)	0.304
Anthropometric variables at 3 months old				
Weight (g)	6353.5 (623.6)	6184.9 (828.5)	6227.6 (850)	0.506
Height (cm)	60.79 (2.07)	60.34 (2.45)	60.27 (2.20)	0.429
Z-score for W-A	0.06 (0.82)	-0.09 (1.02)	0.01 (1.00)	0.668
Z scores for H-A	-0.23 (0.94)	-0.32 (1.05)	-0.31 (0.94)	0.891
Z-score for W-H	0.38 (0.80)	0.28 (0.96)	0.38 (1.16)	0.790
Z-score for BMI	0.27 (0.77)	0.13 (0.97)	0.25 (1.13)	0.645
Type of feeding (EB)	46 (100.0%)	40 (44.4%)	36 (39.6%)	0.548†
Sociodemographic characteristics				
Maternal age (years)*	23 (20, 28)	24 (20, 28)	25 (21, 32)	0.225
Maternal level of education* (years)	11.5 (9, 12)	12 (8, 12)	11 (8.5, 12)	0.722
UBNs	19 (41.3%)	42 (46.7%)	42 (46.7%)	0.816

*Median (IQR), † p value corresponding to daily versus weekly intervention.

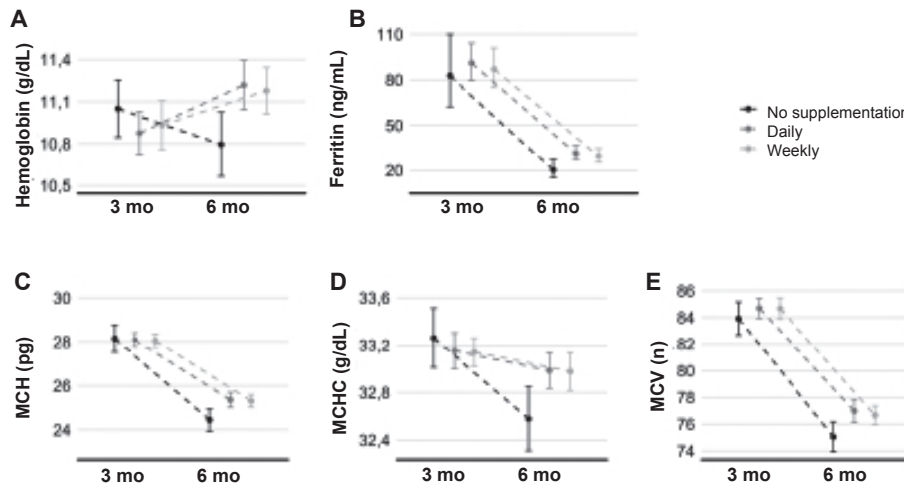
SD: standard deviation; W-A: weight-for-age; H-A: height-for-age; W-H: weight-for-height; BMI: body mass index;

EB: exclusive breastfeeding; UBNs: unmet basic needs.

The frequency of adverse events was low (less than 13%), with no significant differences as to whether supplementation was daily or weekly. Only 2 infants in the daily intervention group had to be discontinued from the study for this reason (*Flow*

chart). Vomiting was the most frequent adverse event (12.2% in the daily supplementation group and 11.9% in the weekly supplementation group), followed by diarrhea (2.2% and 3.3% in the daily and weekly supplementation groups, respectively),

FIGURE 2. Changes in hematological variables from 3 to 6 months old



*Ferritin reported as geometric mean (95% CI); the rest of the values are reported as median (95% CI). The analysis was performed using a two-way mixed-design ANOVA: time and intervention group, with interaction.

(A) Hemoglobin at 3 and 6 months old for each group, with significant interaction ($p < 0.001$).

(B) Ferritin at 3 and 6 months old for each group, with significant interaction ($p = 0.006$); the analysis was performed using log-transformed values.

(C) Mean corpuscular hemoglobin at 3 and 6 months old for each group, with significant interaction ($p < 0.001$).

(D) Mean corpuscular hemoglobin concentration at 3 and 6 months old for each group, with significant interaction ($p < 0.001$).

(E) Mean corpuscular volume at 3 and 6 months old for each group, with significant interaction ($p = 0.133$).

TABLE 2. Anthropometric variables at 3 and 6 months old

		Control mean (SD)	Daily mean (SD)	Weekly mean (SD)	<i>p</i> value
Hb (g/dL)	3 mo	11.05 (0.71)	10.88 (0.73)	10.93 (0.84)	0.467
	6 mo	10.80 (0.79) ^a	11.22 (0.84) ^b	11.18 (0.80) ^b	0.012
MCH (pg)	3 mo	27.92 (1.71)	28.10 (1.47)	28.05 (1.42)	0.806
	6 mo	24.45 (1.78) ^a	25.36 (1.66) ^b	25.30 (1.40) ^b	0.004
MCHC (g/dL)	3 mo	33.26 (0.87)	33.15 (0.73)	33.14 (0.59)	0.616
	6 mo	32.58 (0.93) ^a	32.99 (0.73) ^b	32.98 (0.78) ^b	0.010
MCV (fL)	3 mo	83.91 (4.32)	84.69 (3.66)	84.67 (3.90)	0.493
	6 mo	75.04 (3.89) ^a	76.98 (4.13) ^b	76.66 (3.41) ^{a,b}	0.017
Ferritin (ng/mL)*	3 mo	79.89 (61.20, 104.29)	91.76 (80.16, 105.03)	87.86 (75.57, 102.13)	0.585
	6 mo	20.24 (15.04, 27.23) ^a	31.95 (27.47, 37.17) ^b	29.52 (25.25, 34.51) ^b	0.007

* For the analysis of ferritin, a natural log-transformation was used. Anti-transformed data are reported as geometric mean (95% CI).

^{a,b} Pairwise comparisons with *p* value adjusted by Holm's method, different letters indicate $p < 0.05$.

Hb: hemoglobin; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration;

MCV: mean corpuscular volume.

TABLE 3. Prevalence of anemia, iron deficiency, and iron-deficiency anemia at 6 months old by type of intervention

	Control	Daily intervention	Weekly intervention	p value
Anemia	28 (60.9%) ^a	32 (35.6%) ^b	39 (42.9%) ^{a,b}	0.019
ID*	17 (40.5%) ^a	12 (13.5%) ^b	15 (16.7%) ^b	0.002
IDA**	15 (33.3%) ^a	7 (7.8%) ^b	9 (10.0%) ^b	< 0.001

^{a,b} A posteriori comparisons with p value correction by Holm's method. Different letters indicate a statistically significant difference among groups.

*For ID, there are 4 missing data for the control group, 5 in the daily intervention group, and 3 in the weekly intervention group.

**For IDA, there are 2 missing data: 1 for the control group and 1 for the weekly intervention group.

ID: iron deficiency; IDA: iron-deficiency anemia.

TABLE 4. Prevalence of anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia according to the level of adherence to supplementation between daily or weekly supplementation compared to controls

Group	Anemia		ID		IDA	
	n/N (%)	p value†	n/N (%)	p value†	n/N (%)	p value†
Daily control	28/46 (60.8%)	< 0.001	17/42 (40.5%)	< 0.001	15/45 (33.3%)	< 0.001
Moderate/low level of adherence	19/42 (45.2%)		7/41 (17.1%)		4/42 (9.5%)	
High level of adherence	10/41 (24.4%)		3/41 (7.3%)		1/41 (2.4%)	
Weekly control	28/46 (60.8%)	0.063	17/42 (40.5%)	0.010	15/45 (33.3%)	0.005
Moderate/low level of adherence	18/37 (48.6%)		6/36 (16.7%)		4/36 (11.1%)	
High level of adherence	20/48 (41.7%)		8/48 (16.7%)		5/48 (10.4%)	

† Linear trend estimation.

ID: iron deficiency; IDA: iron-deficiency anemia.

abdominal pain (3.3% and 1.1% in the daily and weekly supplementation groups, respectively), and constipation (1.1% in the daily supplementation group).

DISCUSSION

This is the first study in our region to compare the effectiveness of daily versus weekly preventive iron supplementation in healthy, 3-month-old infants. Our results show that both forms of iron administration were effective in decreasing the prevalence of ID and IDA at 6 months of age.

It is difficult to compare this study to other studies reported in the bibliography because those comparing the effectiveness of both forms of iron supplementation in young infants are scarce and differ in terms of age range, dose, and form of administration. We found only 1 study that started a preventive intervention before 6 months of age in term infants. That study compared daily (1 mg/kg/day) versus weekly (7 mg/kg/week) administration in 4-month-old infants, but who were exclusively breastfed and received the intervention for 3 months and, unlike our results, the authors found that neither intervention was

effective in preventing ID and IDA. The authors mentioned the small number of subjects was a limitation.¹⁹

The other studies reported in the bibliography that used preventive doses of iron were conducted in infants who were 6 months of age or older. This hinders interpretation, since from that age onwards, supplementary feeding is started, which adds a confounding variable that was not taken into account by the authors. In Khademloo's study, infants aged 6 to 24 months received supplementation for 3 months, and it was found that both daily and weekly supplementation increased Hb levels, but only daily supplementation increased ferritin levels.²⁰ In Engstrom's study, 6-month-old infants were divided into 3 groups—daily supplementation (12 mg/day), weekly supplementation (25 mg/week), and a control group (no supplementation)—and received the intervention for 6 months. Azeredo's study included 103 non-anemic infants aged 6 to 18 months who received the intervention for 6 months: daily supplementation (1 mg/kg/day) and weekly supplementation (25 mg/week). Both studies reported that only daily supplementation

was effective in reducing anemia. In these studies, ferritin was not measured to estimate IDA.^{21,22}

In relation to adherence, no statistically significant differences were observed between daily and weekly administration. The same was reported in Regil's meta-analysis, which included 5 studies with 1130 participants and reported that, although there were no statistically significant differences, a greater level of adherence was observed in children who received intermittent iron supplementation.¹²

The presence of adverse events was similar in both interventions, which is consistent with other studies that point out the absence of benefits of one scheme over the other.^{19,23}

In this study, the prevalence of ID and IDA at 6 months old in the control group was more than double that in the intervention groups. The prevalence values found exceed those reported by other authors from different regions.^{24,26} Supplementation in infants with EB before 6 months of age is controversial. The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition does not recommend iron supplementation for breastfed infants in countries where the prevalence of ID is low,²⁷ whereas the American Academy of Pediatrics recommends supplementation with 1 mg/kg/day as of the fourth month of age until weaning with iron-rich foods.²⁸ In Argentina, the SAP recommends supplementation for *infants in "risk groups,"* but does not make an explicit reference for those who are exclusively breastfed until 6 months of life.⁸ Our findings evidence the clear need for preventive iron supplementation in exclusively breastfed infants in populations with vulnerable socioeconomic conditions.

This randomized clinical trial demonstrated that weekly or daily iron administration starting at 3 months of age improves iron status and decreases the prevalence of ID and IDA in healthy infants at 6 months old. The data suggest that weekly supplementation is an alternative to daily supplementation. However, this study has limitations. Our data are only representative of infants seen at a public health care facility and cannot be extrapolated to the general population; in addition, the assessment of adherence via the information provided by the adult in charge of the infant is an indirect method and may imply an over- or underestimation of adherence. Lastly, although the indicators used to define ID are the most accessible ones, they may not be sufficient.

In view of these findings, and considering the

consequences that ID has in infants, we believe it is necessary to strengthen health actions that allow the systematization of preventive measures. In this regard, weekly supplementation may be a viable public health intervention in settings where daily supplementation has failed or has not been implemented.

CONCLUSIONS

No significant differences in effectiveness were observed between daily and weekly iron administration for the prevention of infant IDA. Infants who received supplementation as of 3 months old had a significantly lower prevalence of ID and IDA than infants who were exclusively breastfed and did not receive the intervention. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2815_AO_Varea_Anexo.pdf

REFERENCES

1. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. Geneva: WHO, 2017.
2. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Global Health*. 2013; 1(1):e16-25. Al Abdali K, McMullan B, Toofanian S, Manoharan N, Palasanthiran P. *Kingella Kingae* sternal osteomyelitis presenting as chest lump in a child. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57(10):1686-8.
3. Lutter C. Symposium Iron Deficiency in Young Children in Low-Income Countries and New Approaches for Its Prevention. *J Nutr*. 2008; 138(12):2523-8.
4. González HF. Deficiencia de hierro, la injusta herencia. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3):156-8.
5. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeyá Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):397-404.
6. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control: A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/UNICEF/UNU; 2001.
7. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(4):353-61.
8. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 4):s68-82.
9. Christensen L, Sguassero Y, Cuesta CB. Anemia y adherencia a la suplementación oral con hierro en una muestra de niños usuarios de la red de salud pública de Rosario, Santa Fe. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):288-94.
10. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch*

- Argent Pediatr.* 2008; 106(4):320-7.
11. World Health Organization. Guideline: Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children. Geneva: WHO, 2011.
 12. De-Regil LM, Jefferds MED, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2011(12):CD009085.
 13. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7:CD009997.
 14. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs) tolerable upper intake levels, elements- 1997-2001. Washington: National Academy of Sciences; 2004.
 15. Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level Assessing the iron status of populations: including literature reviews. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004.
 16. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2); Geneva: WHO; 2011.
 17. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 450:76-85.
 18. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén V. Mejorar la adherencia: una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015; 15(S5):12-8.
 19. Yurdakök K, Temiz F, Yalçın SS, Gümrük F. Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26(5):284-8.
 20. Khademloo M, Karami H, Ajami A, Yasari M. Comparison of the effectiveness of weekly and daily iron supplementation in 6- to 24-months-old babies in urban health centers of Sari, Iran. *Pak J Biol Sci.* 2009; 12(2):195-7.
 21. Engstrom EM, de Castroll IRR, Portelal M, Cardoso LO, Monteiro CA. Effectiveness of daily and weekly iron supplementation in the prevention of anaemia in infants. *Rev Saude Publica.* 2008; 42(5):786-95.
 22. Azeredo CM, Cotta RM, Sant'Ana LF, Franceschini SdoC, et al. Greater effectiveness of daily iron supplementation scheme in infants. *Rev Saude Publica.* 2010; 44(2):230-9.
 23. Desai MR, Dhar R, Rosen DH, Kariuki SK, et al. Daily iron supplementation is more efficacious than twice weekly iron supplementation for the treatment of childhood anemia in western Kenya. *J Nutr.* 2004; 134(5):1167-74.
 24. Marques RF, Taddei JA, Lopez FA, Braga JA. Breastfeeding exclusively and iron deficiency anemia during the first 6 months of age. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2014; 60(1):18-22.
 25. Finkelstein JL, O'Brien KO, Abrams SA, Zavaleta N. Infant iron status affects iron absorption in Peruvian breastfed infants at 2 and 5 mo of age. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(6):1475-84.
 26. Krishnaswamy S, Bhattarai D, Bharti B, Bhatia P, et al. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in 3-5 months-old, Breastfed Healthy Infants. *Indian J Pediatr.* 2017; 84(7):505-8.
 27. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(1):119-29.
 28. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010; 126(5):1040-50.

Prevalencia de infección tuberculosa latente e incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares mayores de 5 años en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Alejandro Blumenfeld^a , Fernando Rubinstein^b , Patricia Mancini^c , Edgardo G. Knopoff^c 

RESUMEN

Introducción. La tuberculosis continúa siendo un problema frecuente en contextos de vulnerabilidad socioeconómica. El objetivo principal fue establecer la prevalencia de infección latente y viraje tuberculínico en contactos escolares de casos de tuberculosis.

Población y métodos. En un área programática del sur de la ciudad, se evaluó la prevalencia de infección y viraje tuberculínico de 691 niñas, niños y adolescentes utilizando la prueba cutánea de tuberculina. Se investigó la asociación entre pérdida de seguimiento por parte del equipo de salud y características demográficas, escolares y asistencia inicial, y se describió el grado de adherencia cuando la quimioprofilaxis con isoniácida fue indicada.

Resultados. Según las definiciones consideradas, la prevalencia de infección latente fue entre el 3,4 % (IC95 %: 2,3-5,2) y el 11,6 % (IC95 %: 9,3-14,4) de los 610 contactos con al menos una prueba cutánea aplicada. La incidencia de viraje tuberculínico se encontró entre el 0,3 % y el 6,8 % de los 294 evaluados. La edad mayor de 18 años, la mayor prevalencia de necesidades básicas insatisfechas en la comuna escolar, la pertenencia al turno escolar vespertino, la negatividad en la baciloscopia del caso índice y la ausencia de aplicación de la prueba cutánea inicial se asociaron con pérdida de seguimiento del contacto.

Conclusiones. La incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares fue baja. La adherencia a isoniácida continúa siendo limitada. Se identificaron factores asociados con la pérdida de seguimiento de contactos que podrían orientar estrategias necesarias para mejorar este proceso.

Palabras clave: tuberculosis latente; trazado de contactos; servicios de salud escolar; epidemiología; adherencia al tratamiento.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02813>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02813.eng>

Cómo citar: Blumenfeld A, Rubinstein F, Mancini P, Knopoff EG. Prevalencia de infección tuberculosa latente e incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares mayores de 5 años en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202813.

^a Centro de Salud y Acción Comunitaria n.º48. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Departamento Área Programática de Salud, Hospital General de Agudos Parmenio Piñero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Alejandro Blumenfeld: alejandrob Blumenfeld81@gmail.com

Financiamiento: Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, a través de la beca del legado Peruilh.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 11-8-2022

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

La tuberculosis es una enfermedad que representa a nivel mundial la segunda causa infecciosa de muerte en la población general. Se estima que la incidencia global de tuberculosis en 2019 en niñas, niños y adolescentes fue de alrededor de 1,2 millones de casos nuevos, con aproximadamente 230 000 defunciones.¹ En Argentina se notificaron 720 defunciones por tuberculosis en 2018 y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) presentó la tercera tasa de notificación de tuberculosis más alta del país.²

Si bien históricamente los hogares fueron considerados el principal contexto de transmisión de tuberculosis a niñas y niños, recientemente se ha planteado que, en regiones con alta incidencia de tuberculosis, hasta el 50 % de los casos en adolescentes podrían ocurrir por transmisión en contexto escolar.^{3,4} Actualmente en Argentina todos los compañeros de curso son considerados contactos estrechos y la estrategia de búsqueda activa de casos ante la identificación de un alumno/a con tuberculosis involucra la evaluación completa de todos los compañeros de aula.⁵

En un estudio previo en Argentina sobre infección por tuberculosis en contactos escolares, la prevalencia fue del 6,1 % y la incidencia

de viraje tuberculínico fue del 2,2 %. Algunas limitaciones de ese estudio fueron la falta de inclusión de contactos de escuela primaria y la ausencia de evaluación de determinantes de pérdida de seguimiento.⁶

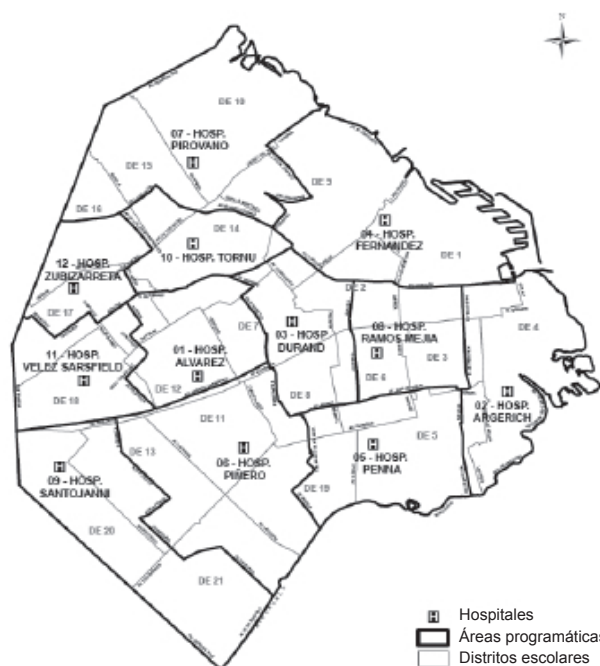
Los objetivos del presente estudio fueron describir la prevalencia de infección latente por tuberculosis y la incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares, e identificar factores determinantes de la pérdida de seguimiento de estos contactos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó en la sección Salud Escolar del Hospital General de Agudos Parmenio Piñero, que abarca las escuelas ubicadas dentro de su área programática en la zona sur de la CABA (*Figura 1*). Las escuelas incluidas en este estudio pertenecían a las comunas 7, 8, 9 y 10, cuyas prevalencias de necesidades básicas insatisfechas (NBI) según el censo 2010 fueron el 9,8 %, el 13,8 %, el 5,3 % y el 3,8 % respectivamente.

Se utilizó un diseño observacional analítico de cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los compañeros de aula de casos de tuberculosis pulmonar, pleural, laríngea o miliar (notificados

FIGURA 1. Áreas programáticas del Ministerio de Salud y distritos escolares en 2020



Fuente: Ministerio de Salud y Educación, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Nota: al momento del estudio no estaba delimitada geográficamente el área programática del Hospital Cecilia Grierson.

mediante el sistema de vigilancia epidemiológica entre el 1 de abril de 2019 y el 30 de abril de 2020) que asistieran a escuelas de gestión pública o privada, de nivel inicial o medio (escuela primaria y secundaria) de edades comprendidas entre 6 y 20 años, sin antecedentes personales de tuberculosis ni de prueba cutánea de tuberculina (PCT) previa positiva. Todos los compañeros compartían el espacio del aula durante al menos 4 horas diarias.

La evaluación estandarizada basal de los contactos incluía anamnesis y examen físico, PCT inicial (PCT1) y radiografía de tórax evaluada por las médicas de cada equipo local. La convocatoria para PCT1 se hacía en forma escrita a través de la escuela. El momento de la evaluación final dependía de los resultados iniciales; en ausencia de evidencia inicial de infección latente, se realizaba entre los 90 y los 120 días posteriores a la primera evaluación, nuevamente con examen clínico y PCT de control (PCT2). Para aquellos contactos asintomáticos con PCT1 positiva, se indicaba isoniácida y se extendía el seguimiento a 6 meses. Del total de 10 efectores sanitarios incluidos, 6 indicaban isoniácida a los contactos asintomáticos con PCT1 negativa y radiografía normal, y 4 no lo hacían; esto estaba relacionado en parte con la heterogeneidad existente en las guías y recomendaciones sobre el tema.^{5,7-10}

Las variables dependientes fueron infección latente, viraje tuberculínico, enfermedad por tuberculosis (caso secundario), radiología compatible con tuberculosis (según médica a cargo del catastro) y conocimiento final de estado de infección del contacto por parte del equipo de salud.

El viraje fue analizado según 3 definiciones o criterios existentes en la literatura para contemplar el arco de posibles resultados. Definición 1: PCT1 menor de 10 mm, PCT2 igual o mayor de 10 mm y diferencia entre ambas de al menos 5 mm;¹¹ definición 2 (utilizada por los equipos tratantes al momento del estudio): PCT1 menor de 10 mm, PCT2 igual o mayor de 10 mm,⁵ y definición 3: para contactos de casos bacilíferos, PCT1 menor de 5 mm, PCT2 igual o mayor de 5 mm, diferencia entre ambas de al menos 5 mm.¹²

La presencia de infección latente se definió en participantes asintomáticos con alguna PCT positiva. Al igual que en la definición de viraje, se analizaron 2 definiciones de PCT positiva: igual o mayor de 10 mm para todos los contactos

(esta era la utilizada por equipos tratantes), o igual o mayor de 10 mm para contactos de casos no bacilíferos e igual o mayor de 5 mm en escenarios donde el caso índice fuera bacilífero.¹²

El conocimiento final de estado de infección por parte del equipo de salud fue una variable dicotómica, afirmativa si el participante recibió ambas PCT (PCT1 y PCT2) –cualesquiera fueran los resultados– o si presentó una PCT1 igual o mayor de 10 mm (en cuyo caso se asumía como infección latente, dispensando necesidad de PCT2).

La enfermedad por tuberculosis durante el seguimiento se consideró presente si el participante –inicialmente asintomático– recibió el diagnóstico médico de tuberculosis en cualquier momento durante el período de seguimiento.

Las variables independientes evaluadas fueron edad, escuela, pertenencia al turno escolar vespertino, ubicación de la escuela en comunas 7 u 8 (con mayor NBI que comunas 9 o 10), centro de salud a cargo, resultado bacilosκόpio del caso índice (dicotómico: bacilífero o no) y la duración de quimioprofilaxis con isoniácida.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado el 14 de agosto de 2019 por el Comité de Ética Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Se garantizó la confidencialidad de los datos personales, anonimizados para el trabajo de análisis.

Análisis estadístico

Considerando una prevalencia de infección latente del 6 % (2-10 %), para un $\alpha = 0,05$, se calculó un tamaño muestral de 589 participantes.

Se realizó el análisis univariado (describiendo proporciones con intervalos de confianza para variables categóricas y medianas con rango intercuartílico para variables numéricas con distribución no normal), bivariado (mediante prueba de chi-cuadrado o prueba de Fisher para proporciones, y pruebas de t o Mann-Whitney para comparación entre grupos de variables numéricas) y multivariado mediante regresión logística (considerando inicialmente en el modelo variables con valores $p < 0,2$, para su inclusión final con $p < 0,05$) teniendo también en cuenta el efecto de agrupamiento por escuela.

Los datos fueron procesados con el programa estadístico Stata 14 (Statacorp LP® 2015, TX, USA).

RESULTADOS

Características de participantes, escuelas y centros de salud

Se incluyeron 691 participantes, que fueron contactos cercanos escolares correspondientes a 23 casos índice de tuberculosis en 19 escuelas bajo la cobertura de 10 efectores sanitarios. Respecto de los casos índice, el 74 % presentó baciloscopia positiva (17/23) y el 17 % (5/23), baciloscopia negativa con cultivo positivo. En un caso índice no se contó con información sobre cultivo.

La edad media de los participantes fue de 14,7 años (DE: 3 años); el rango etario, de 8 a 20 años, con distribución por sexo del 50 % masculino y el 50 % femenino.

Las 19 escuelas pertenecían a 4 comunas de la ciudad (7, 8, 9 y 10) que aportaron el 49,1 %, el 35,8 %, el 12,6 % y el 2,6 % del total de participantes respectivamente. En cuanto al nivel escolar, 15 correspondían a nivel medio y 4, a nivel primario. Por otra parte, 15 estaban bajo

la órbita de la gestión pública y 4 eran privadas. Finalmente, 63 participantes (el 9 % del total; IC95%: 7,2-11,5) pertenecientes a 3 escuelas distintas cursaban en horario vespertino. La cantidad de participantes evaluados por efector sanitario se encontró en un rango entre 24 (el 3,5 % del total) y 133 (el 19,3 % del total).

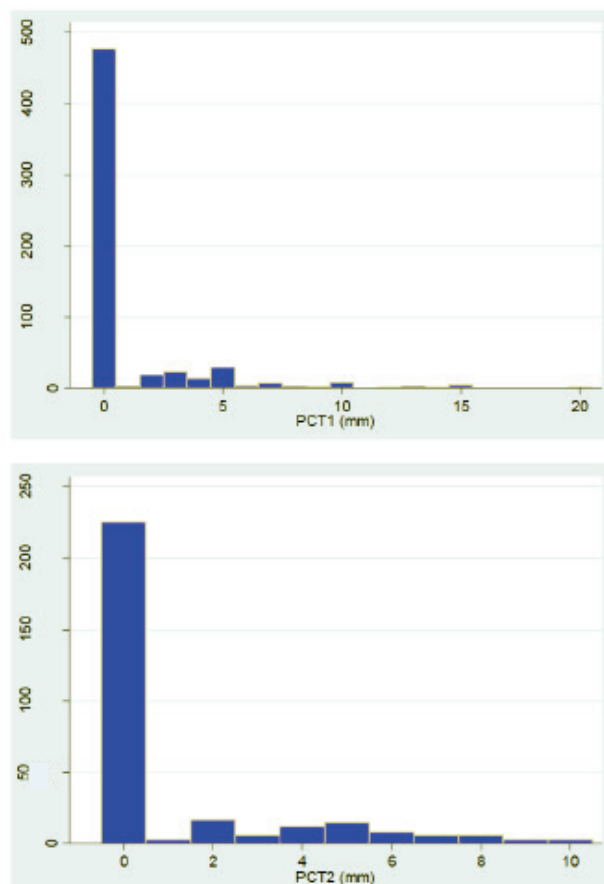
Prueba cutánea de tuberculina (PCT)

Se observó que 294 participantes (el 42,5 % del total; IC95%: 38,9-46,3) realizaron ambas PCT; 306 participantes (44,3 %; IC95%: 40,6-48), solo la PCT1, y 10 (1,4 %; IC95%: 0,8-2,7) solo realizaron la PCT2. Se destaca que 81 (11,7 %; IC95% 9,5-14,3) no realizaron ninguna PCT.

En cuanto a los resultados de las pruebas mencionadas, se observó en ambas una distribución asimétrica no normal de valores con inclinación positiva (*Figuras 2*).

En 294 participantes que se realizaron ambas PCT (PCT1 y PCT2), se analizó la incidencia de conversión o viraje de la prueba, con análisis de

FIGURA 2. Distribución de valores (mm) de pruebas cutáneas de tuberculina (PCT1: n = 600; PCT2: n = 304)



sensibilidad de las diferentes definiciones/puntos de corte propuestos en la literatura (*Tabla 1*).

Considerando en conjunto todos los participantes que presentaron al menos una PCT positiva, se obtuvo la prevalencia global de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. Sobre un total de 610 participantes que realizaron al menos una PCT, la prevalencia se ubicó entre el 3,4 % y el 11,6 %, según el punto de corte seleccionado para definir positividad de la prueba (*Tabla 2*).

Aparición de enfermedad por tuberculosis y estudios radiológicos

En la evaluación clínica inicial, se registraron 548 participantes asintomáticos (el 79,3 % del total), 4 participantes con síntomas compatibles con tuberculosis y 139 (el 20 % del total) sin registro en la planilla. De los 4 participantes con síntomas, 1 fue confirmado como caso de tuberculosis, 2 fueron descartados y 1 fue perdido durante el seguimiento.

TABLA 1. Frecuencia e incidencia de conversión/viraje de prueba cutánea de tuberculina, según distintas definiciones (n = 294)

	Frecuencia	Incidencia
Definición 1	1	0,3 %
Definición 2	2	0,7 %
Definición 3	20	6,8 %

- Definición 1: PCT1 <10 mm; PCT2 ≥10 mm. Diferencia entre PCT1 y PCT2 ≥ 5 mm.
- Definición 2: PCT1 <10 mm; PCT2 ≥10 mm.
- Definición 3: PCT1 <5 mm y PCT2 ≥5 mm si caso índice bacilífero; PCT1 <10 mm y PCT2 ≥10 mm si caso índice no bacilífero.

TABLA 2. Frecuencia y prevalencia global de infección por *Mycobacterium tuberculosis* según prueba cutánea de tuberculina, aplicando distintas definiciones de positividad (n = 610)

	Frecuencia	Prevalencia global
Definiciones 1 y 2	21	3,4 % (IC95%: 2,3-5,2)
Definición 3	71	11,6 % (IC95%: 9,3-14,4)

- Definiciones 1 y 2: PCT positiva ≥10 mm.
- Definición 3: PCT positiva ≥5 mm si caso índice bacilífero, o ≥10 mm si caso índice no bacilífero.

No se registró ningún caso de aparición de síntomas nuevos durante el seguimiento en aquellos con evaluación final documentada, que contabilizaron 297 de los 548 participantes inicialmente asintomáticos. No se observó registro de evaluación final de síntomas en 251 participantes (45,8 %).

La evaluación radiológica inicial fue registrada en 515 participantes (75 %; IC95%: 71-78). De estas, 1 (el 0,2 % del total de evaluaciones radiológicas) fue asumida como compatible con tuberculosis y correspondía al caso que presentaba síntomas iniciales de tuberculosis.

Situación en los hogares

En 467 participantes (el 68 % del total), se registró información sobre presencia de personas sintomáticas respiratorias en el hogar. Solo 2 participantes tuvieron respuesta afirmativa, ninguno presentaba síntomas y ambos tuvieron resultado de PCT1 de 0 mm.

Adherencia a quimioprofilaxis

Se observó cumplimiento con quimioprofilaxis con una droga completa (3 meses) en 133 participantes (28,7 %; IC95%: 24,7-33) de 464 candidatos. Por otra parte, 245 participantes (52,8 %; IC95%: 48,2-57,3) no iniciaron la toma del medicamento indicado (*Tabla 3*).

Se registraron 21 participantes con criterio de recibir quimioprofilaxis con dos drogas según guías de tratamiento de infección latente; 19 de ellos presentaron PCT1 de 10 mm o más, y en los otros 2 se documentó viraje (según la definición 2). Se observó cumplimiento de quimioprofilaxis con dos drogas completa (6 meses) en 10 participantes (47,6 %; IC95%: 26,3-69,8) del total de 21 candidatos. Por otra parte, 5 participantes no iniciaron la toma del medicamento indicado.

Conocimiento final del estado de infección

Los equipos de salud registraron conocimiento final sobre el estado de infección

TABLA 3. Duración en meses de tratamiento cumplido con isoniácida como quimioprofilaxis primaria en candidatos a recibirla (n = 464)

Duración del tratamiento con isoniácida	Participantes (n)	Proporción (%)	IC95%
0 meses	245	52,8	48,2-57-3*
1 mes	44	9,5	7,1-12,5
2 meses	42	9	6,8-12
3 meses	133	28,7	24,7-33
Total	464	100	-

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 4. Riesgo relativo de ausencia de conocimiento final del estado de infección por *Mycobacterium tuberculosis* por parte del equipo de salud según variables seleccionadas (n = 632)

	Riesgo relativo	IC95%	p
Edad de 18 años o mayor	1,25	0,99-1,58	0,06
Escuela en comuna NBI	3,35	0,83-13,5	0,09
Turno vespertino	1,71	1,24-2,35	0,001
Caso índice con baciloscopia positiva	0,66	0,47-0,92	0,015
PCT1 registrada	0,66	0,51-0,85	0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95 %; p: valor de significancia estadística.

PCT1: prueba cutánea de tuberculina inicial; NBI: necesidades básicas insatisfechas.

de los participantes en 317 de los 691 contactos (45,9 %; IC95%: 42,2-49,6). En el modelo final, se retuvieron 5 variables independientes, excluyéndose los participantes con datos faltantes en alguna de estas (n = 59) para un total de 632 observaciones (Tabla 4).

El intervalo de correlación intraclase fue 0,49 (IC95%: 0,29-0,69) para escuela y cercano a 0 para efector de salud. Esto significa que el 49 % de la variabilidad en el resultado individual fue atribuible al agrupamiento de los participantes en escuelas y que no se observó en el modelo efecto contextual atribuible al efector de salud, habiendo tenido en cuenta el efecto de la escuela mencionado.

DISCUSIÓN

Existen varios hallazgos en el presente estudio que merecen ser destacados.

La prevalencia de infección latente en contactos escolares es variable y dependiente del contexto. La prevalencia de infección latente del 3,4-11,6 % encontrada fue similar a la reportada previamente,^{6,13-16} si bien existen también diferencias con otros trabajos con prevalencias mayores, quizás debido a mayor prevalencia poblacional en la región estudiada, mayor edad de los alumnos, mayor exposición entre casos índice y contactos, y/o mayor sensibilidad de métodos diagnósticos utilizados.

La incidencia de viraje tuberculínico en contactos escolares es probablemente baja.

Considerando el punto de corte de PCT de 10 mm, la incidencia de viraje fue menor al 1 %, en consonancia con un estudio local previo.⁶ En ambas investigaciones, la pérdida de seguimiento de contactos representa un riesgo concreto de sesgo de selección, con lo cual la incidencia real de viraje tuberculínico probablemente sea algo mayor a la documentada. Otros estudios también aportan evidencia similar¹⁷⁻²⁰ y valores mayores se encontraron en casos de escuelas con internado.^{21,22}

La incidencia de casos secundarios de tuberculosis activa es mayor en comunidades educativas cerradas y su detección depende del período de seguimiento. Vale destacar que en el período de seguimiento de 3 meses no hubo incidencia de casos secundarios de tuberculosis activa, sin importar el grado de cumplimiento de quimioprofilaxis con isoniácida.

La experiencia internacional coincide en la baja incidencia de casos secundarios,^{13-15,23-25} si bien existen reportes con incidencias entre el 3 % y el 6 %.^{16,26-29} Aquellas escuelas con modalidad de internado y maestros como casos índice, evidenciaron cifras más altas (17-42 %).^{22,30}

Existe gran pérdida de seguimiento si se plantean varios puntos de contacto. Tanto en el trabajo actual como en otros previos se

observó que la cobertura con PCT2 no alcanzó al 50 % de los contactos objetivo.^{6,19} Algunos autores proponen que en contextos de recursos limitados podrían plantearse líneas de acción más simples.³¹

Existen factores predictores de la pérdida de seguimiento de contactos. El factor protector del carácter bacilífero del caso índice pudo estar relacionado con una mayor preocupación por parte de las familias y/o una mayor intensidad de acciones por parte de los efectores de salud. Este aspecto y el rol de la edad también se observaron en estudios previos.³² Se ha descrito que muchos alumnos de escuelas vespertinas colaboran durante el día en actividades laborales de la familia o en el cuidado de hermanos menores.³³ Esta situación de vulnerabilidad podría estar operando como barrera de acceso al sistema de salud.

La adherencia a quimioprofilaxis con isoniácida es baja. Menos de un tercio de los contactos a quienes se indicó quimioprofilaxis con una droga completó los 3 meses del esquema. La adherencia a quimioprofilaxis es problemática y representa globalmente un desafío en el manejo de tuberculosis en general³¹ y también específicamente en contexto de catastros escolares.^{6,16,19,29,34,35}

Dentro de las fortalezas metodológicas del estudio, destacamos el diseño de cohorte y el análisis multinivel que permitió evaluar el grado de correlación entre algunos resultados.

En relación con las limitaciones de este trabajo, debemos puntualizar la existencia de datos faltantes y ausencia de variables individuales de potencial interés (por ejemplo, nivel socioeconómico de los participantes, cercanía física en el aula o vínculo social con el caso índice). La pérdida de seguimiento dificultó la estimación exacta tanto de la incidencia de viraje tuberculínico como de aparición secundaria de enfermedad, si bien es destacable que los equipos tratantes no recibieron notificaciones durante la realización del catastro de casos nuevos por parte del sistema de vigilancia epidemiológica ni por parte de las autoridades escolares.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infección latente por tuberculosis en contactos escolares se encontró dentro de valores previamente reportados a nivel local y la incidencia de viraje tuberculínico fue baja. La adherencia a isoniácida continúa siendo

limitada. Se identificaron factores asociados con la pérdida de seguimiento que podrían orientar estrategias necesarias para mejorar este proceso. ■

Agradecimiento

A todos los equipos de salud escolar y tuberculosis del área programática, y al equipo de Neumotisiología del Hospital Piñero.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020. [Acceso: 23 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
2. Bossio JC, Fernández H, Arias S, Luque G, et al. Boletín sobre tuberculosis en la Argentina N°3. Buenos Aires: Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Ministerio de Salud; 2020. [Acceso: 13 de enero de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/boletin-epidemiologico-tb-2020.pdf>
3. Andrews JR, Morrow C, Walensky RP, Wood R. Integrating social contact and environmental data in evaluating tuberculosis transmission in a South African township. *J Infect Dis*. 2014; 210(4):597-603.
4. Martínez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, et al. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(12):1327-39.
5. Jiménez S, Nuñez M. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. Buenos Aires: Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud; 2019. [Acceso: 13 de enero de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf
6. Joza K, Gallego C, Blumenfeld A, Mancini P, et al. Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos escolares comparando dos puntos de corte de la prueba de tuberculina. *Rev Am Med Respir*. 2020; 20(4):358-63.
7. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020. [Acceso: 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>
8. Comité Nacional de Neumonología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. 2016. [Acceso: 30 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_tbc_sap_2016.pdf
9. Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:91.
10. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018; 88(1):52.e1-12.
11. Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Bosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(1):15-21.
12. Aida O, Ambroggi M, José AJ, Brian MC, et al. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Buenos Aires: Hospital Muñiz/Instituto Vaccarezza; 2011. [Acceso: 30 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.>

- neumo-argentina.org/images/guias_consensos/guia_tuberculosis_del_hospital_muniz_2011.pdf
13. You NN, Zhu LM, Li GL, Martinez L, et al. A tuberculosis school outbreak in China, 2018: reaching an often overlooked adolescent population. *Epidemiol Infect.* 2019; 147:e303.
 14. Pan D, Lin M, Lan R, Graviss EA, et al. Tuberculosis Transmission in Households and Classrooms of Adolescent Cases Compared to the Community in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15(12):2803.
 15. Piccini P, Venturini E, Bianchi L, Baretta S, et al. The risk of Mycobacterium tuberculosis transmission from pediatric index cases to school pupils. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(5):525-8.
 16. Fang Y, Ma Y, Lu Q, Sun J, Pei Y. An outbreak of pulmonary tuberculosis and a follow-up investigation of latent tuberculosis in a high school in an eastern city in China, 2016-2019. *PLoS One.* 2021; 16(2):e0247564.
 17. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, et al. Extensive transmission of Mycobacterium tuberculosis from a child. *N Engl J Med.* 1999; 341(20):1491-5.
 18. Faccini M, Codecasa LR, Ciconali G, Cammarata S, et al. Tuberculosis outbreak in a primary school, Milan, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(3):485-7.
 19. Ward LJ, Hughes SE, Grabau JC. The evaluation of school-based contact investigations in New York State, exclusive of New York City, 1997-2001. *J Public Health Manag Pract.* 2004; 10(4):308-15.
 20. Filia A, Ciarrocchi G, Belfiglio R, Caferri M, et al. Tuberculosis in kindergarten and primary school, Italy, 2008-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(3):514-6.
 21. Stein-Zamir C, Volovik I, Rishpon S, Atamna A, et al. Tuberculosis outbreak among students in a boarding school. *Eur Respir J.* 2006; 28(5):986-91.
 22. Xu J, Wang G, Zhang Y, Zhang G, et al. An outbreak of tuberculosis in a middle school in Henan, China: Epidemiology and risk factors. *PLoS One.* 2019; 14(11):e0225042.
 23. Ustero PA, Kay AW, Ngo K, Golin R, et al. School and household tuberculosis contact investigations in Swaziland: Active TB case finding in a high HIV/TB burden setting. *PLoS One.* 2017; 12(6):e0178873.
 24. Steppacher A, Scheer I, Relly C, Začek B, et al. Unrecognized pediatric adult-type tuberculosis puts school contacts at risk. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(3):325-8.
 25. Cardona M, Bek MD, Mills K, Isaacs D, Alperstein G. Transmission of tuberculosis from a seven-year-old child in a Sydney school. *J Paediatr Child Health.* 1999; 35(4):375-8.
 26. Caley M, Fowler T, Welch S, Wood A. Risk of developing tuberculosis from a school contact: retrospective cohort study, United Kingdom, 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15(11):19510.
 27. Stosic MB, Plavsa D, Mavroeidi N, Jovanovic D, et al. Tuberculosis outbreak among high school students in Novi Pazar, Serbia 2016: a retrospective-cohort study. *J Infect Dev Ctries.* 2019; 13(2):101-10.
 28. Kim HJ, Chun BC, Kwon A, Lee GH, et al. The Prevalence Rate of Tuberculin Skin Test Positive by Contacts Group to Predict the Development of Active Tuberculosis After School Outbreaks. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015; 78(4):349-55.
 29. Huang Y, Zhong J, Wu Q, Liu Z, et al. Investigation of a large school-based outbreak of tuberculosis infection in Eastern China. *Pediatr Polska.* 2016; 91(6):541-6.
 30. Ma MJ, Yang Y, Wang HB, Zhu YF, et al. Transmissibility of tuberculosis among school contacts: an outbreak investigation in a boarding middle school, China. *Infect Genet Evol.* 2015; 32:148-55.
 31. Marais BJ, Ayles H, Graham SM, Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2009; 30(4):827-46.
 32. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA.* 2002; 287(8):991-5.
 33. Basara MC. El turno noche: "La última opción para estudiar, antes de quedar en la calle". Clarín. 6 de enero de 2019. [Acceso: 19 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.clarin.com/cartas-al-pais/turno-noche-ultima-opcion-estudiar-quedar-calle_0_kzWHMRZyy.html
 34. Bao H, Liu K, Wu Z, Wang X, et al. Tuberculosis outbreaks among students in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):972.
 35. Fang Y, Zhang L, Tu C, Ye D, et al. Outbreak of pulmonary tuberculosis in a Chinese high school, 2009-2010. *J Epidemiol.* 2013; 23(4):307-12.

Prevalence of latent tuberculosis infection and incidence of tuberculin conversion among school contacts older than 5 years in the City of Buenos Aires

Alejandro Blumenfeld^a , Fernando Rubinstein^b , Patricia Mancini^c , Edgardo G. Knopoff^c 

ABSTRACT

Introduction. Tuberculosis continues to be a common problem in settings of socioeconomic vulnerability. Our primary objective was to establish the prevalence of latent infection and tuberculin conversion among school contacts of tuberculosis cases.

Population and methods. In a programmatic area in the south of the City of Buenos Aires, the prevalence of latent infection and tuberculin conversion was assessed in 691 children and adolescents using the tuberculin skin test. The association between loss to follow-up by the health care team and the demographic, school, and baseline care characteristics was studied, and the level of adherence when isoniazid chemoprophylaxis was indicated was described.

Results. According to established definitions, the prevalence of latent infection was between 3.4% (95% confidence interval [CI]: 2.3–5.2) and 11.6% (95% CI: 9.3–14.4) in the 610 contacts with at least one skin test. The incidence of tuberculin conversion was between 0.3% and 6.8% in the 294 assessed participants. Age older than 18 years, a higher prevalence of unmet basic needs in the school district, attending the afternoon school shift, negative sputum smear results in the index case, and absence of baseline skin test were associated with contact lost to follow-up.

Conclusions. The incidence of tuberculin conversion among school contacts was low. Adherence to isoniazid treatment remains limited. Factors associated with loss of contact tracing were identified, which may guide strategies necessary to improve this process.

Keywords: latent tuberculosis; contact tracing; school health services; epidemiology; treatment adherence.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02813.eng>

To cite: Blumenfeld A, Rubinstein F, Mancini P, Knopoff EG. Prevalence of latent tuberculosis infection and incidence of tuberculin conversion among school contacts older than 5 years in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202813.

^a Center for Health and Community Action no. 48, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Institute for Clinical and Health Care Effectiveness (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, IECS), School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Department of Health Programmatic Areas, Hospital General de Agudos Parmenio Piñero, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Alejandro Blumenfeld: alejandrob Blumenfeld81@gmail.com

Funding: School of Medicine of Universidad de Buenos Aires through the Peruih legacy fellowship.

Conflict of interest: None.

Received: 8-11-2022

Accepted: 11-9-2022



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

Worldwide, tuberculosis is the second leading infectious cause of death in the general population. The overall incidence of tuberculosis was estimated at 1.2 million new cases in 2019 among children and adolescents, with approximately 230 000 deaths.¹ In Argentina, 720 tuberculosis deaths were reported in 2018; and the City of Buenos Aires (CABA) had the third highest tuberculosis reporting rate nationwide.²

Although households were historically considered the main setting of tuberculosis transmission among children, it has recently been suggested that, in regions with a high incidence of tuberculosis, up to 50% of cases in adolescents may occur through transmission in the school setting.^{3,4} Currently, in Argentina, all classmates are considered close contacts, and the active case-finding strategy for the identification of a schoolchild with tuberculosis involves the complete assessment of all classmates.⁵

In a previous study conducted in Argentina on tuberculosis infection among school contacts, the prevalence was 6.1% and the incidence of tuberculin conversion was 2.2%. Some limitations of that study were that they did not include primary school contacts and did not assess the

determinants of loss to follow-up.⁶

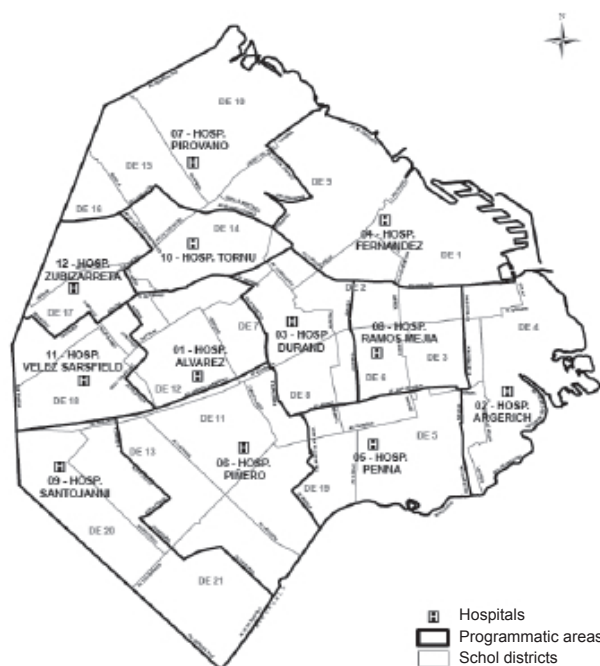
The objectives of this study were to describe the prevalence of latent tuberculosis infection and the incidence of tuberculin conversion among school contacts, and to identify determinants of loss to follow-up in these contacts.

POPULATION AND METHODS

This study was conducted in the School Health division of Hospital General de Agudos Parmenio Piñero, which covers schools located within its programmatic area in the south of the CABA (*Figure 1*). The schools included in this study belonged to districts 7, 8, 9, and 10, where the prevalence of unmet basic needs (UBNs), according to the 2010 census, were 9.8%, 13.8%, 5.3%, and 3.8%, respectively.

The study had a retrospective, analytical, observational cohort design. It included all classmates of cases with pulmonary, pleural, laryngeal, or miliary tuberculosis (reported through the epidemiological surveillance system between 4-1-2019 and 4-30-2020) attending primary or secondary public or private schools aged 6 to 20 years, without a personal history of tuberculosis or a history of positive tuberculin skin test (TST). All classmates shared the classroom

FIGURE 1. Programmatic areas in the Ministry of Health and school districts in 2020



Source: Ministry of Health and Education of the Government of the City of Buenos Aires.

Note: At the time of the study, the programmatic area corresponding to Hospital Cecilia Grierson was not geographically delimited

for at least 4 hours a day.

The baseline standardized assessment of contacts included history-taking and physical examination, baseline TST (TST1), and a chest X-ray evaluated by the physicians of each local team. The invitation to have the TST1 was made in writing through the school. The timing of the final assessment depended on the baseline results; in the absence of initial evidence of latent infection, it was performed between 90 and 120 days after the first one, again with a clinical examination and a control TST (TST2). In the case of asymptomatic contacts with a positive TST1, isoniazid was prescribed and follow-up was prolonged to 6 months. Of the 10 health care providers included, 6 prescribed isoniazid to asymptomatic contacts with a negative TST1 and a normal X-ray but 4 did not; this was related, in part, to the existing heterogeneity in the guidelines and recommendations on this matter.^{5,7–10}

Dependent variables were latent infection, tuberculin conversion, tuberculosis disease (secondary case), X-ray compatible with tuberculosis (according to the physician in charge of registration), and final knowledge of contact's infection status by the health care team.

Conversion was analyzed based on 3 definitions or criteria existing in the bibliography to consider the arc of potential outcomes. Definition 1: TST1 value below 10 mm, TST2 value equal to or greater than 10 mm, and difference between the 2 tests of at least 5 mm.¹¹ Definition 2 (used by the treating teams at the time of the study): TST1 value below 10 mm, TST2 value equal to or greater than 10 mm.⁵ Definition 3: for contacts of bacilliferous cases, TST1 value below 5 mm, TST2 value equal to or greater than 5 mm, difference between the 2 tests of at least 5 mm.¹²

The presence of latent infection was defined in asymptomatic participants with any positive TST. As in the definition of conversion, 2 definitions of positive TST were analyzed: equal to or greater than 10 mm for all contacts (this one was used by the treating teams), or equal to or greater than 10 mm for contacts of non-bacilliferous cases and equal to or greater than 5 mm in settings where the index case was bacilliferous.¹²

Final knowledge of infection status by the health care team was a dichotomous variable, affirmative if the participant had both TSTs (TST1 and TST2)—regardless of results—or if they had a TST1 equal to or greater than 10 mm (in which case, it was regarded as a latent infection case and waiving the need for TST2).

Tuberculosis disease during follow-up was considered present if the participant—initially asymptomatic—received a medical diagnosis of tuberculosis at any time during the follow-up period.

Independent variables were age, school, attending the afternoon school shift, school location in districts 7 or 8 (with higher UBNs than districts 9 or 10), health center in charge, sputum smear result of index case (dichotomous: bacilliferous or not), and duration of isoniazid chemoprophylaxis.

Ethical considerations

This study was approved on August 14th, 2019 by the Human Ethics Committee of the School of Medicine of University of Buenos Aires. Personal data were anonymized and their confidentiality was warranted for analysis.

Statistical analysis

Considering a latent infection prevalence of 6% (2–10%), for an $\alpha = 0.05$, the sample size was estimated at 589 participants.

A univariate analysis (describing proportions with confidence intervals for categorical variables and medians with interquartile range for numerical variables with non-normal distribution), a bivariate analysis (using the χ^2 test or Fisher's test for proportions, and the t test or the Mann-Whitney test for comparison of group numerical variables), and a multivariate analysis using logistic regression (initially considering variables with p values < 0.2 in the model, for final inclusion with a p value < 0.05) were performed, also taking into account the effect of school grouping.

Data were processed using the Stata 14 statistical software (Statacorp LP® 2015, TX, USA).

RESULTS

Characteristics of participants, schools and health centers

The study included 691 participants who were close school contacts corresponding to 23 index cases of tuberculosis from 19 schools under the coverage of 10 health care providers. In relation to index cases, 74% had a positive sputum smear (17/23) and 17% (5/23) had a negative sputum smear with a positive culture. No culture data were available for 1 index case.

The mean age of the participants was 14.7 years (SD: 3 years); the age range was 8 to 20 years, with a sex distribution of 50% male and 50% female.

The 19 schools corresponded to 4 districts of the City of Buenos Aires (7, 8, 9, and 10), which accounted for 49.1%, 35.8%, 12.6%, and 2.6% of the total number of participants, respectively. In terms of school level, there were 15 secondary schools and 4 primary schools. In addition, 15 were public and 4, private. Finally, 63 participants (9% of the total; 95% CI: 7.2–11.5) from 3 different schools attended the afternoon shift. Each health care provider assessed between 24 (3.5% of the total number) and 133 (19.3% of the total) participants.

Tuberculin skin test

It was observed that 294 participants (42.5% of the total; 95% CI: 38.9–46.3) had both TSTs; 306 participants (44.3%; 95% CI: 40.6–48), only TST1; and 10 (1.4%; 95% CI: 0.8–2.7), only TST2. It is worth noting that no TST was performed in 81 participants (11.7%; 95% CI 9.5–14.3).

In relation to the results of the tests mentioned above, a non-normal asymmetric distribution with a positive trend was observed in both (*Figure 2*).

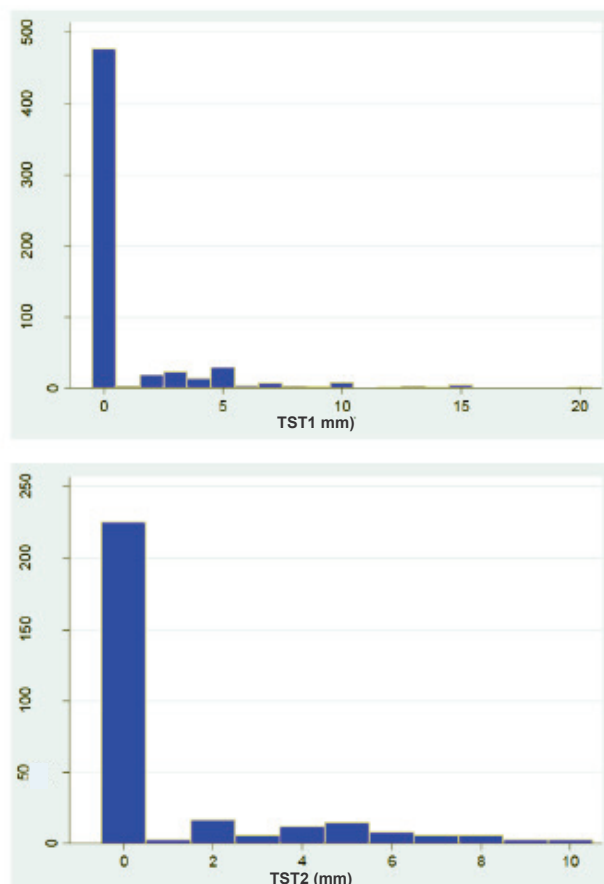
In 294 participants who had both TSTs (TST1 and TST2), the incidence of test conversion was analyzed and the different definitions/cut-off points proposed in the bibliography were analyzed for sensitivity (*Table 1*).

Considering all the participants who had at least 1 positive TST, the overall prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection was obtained. Out of a total of 610 participants who had at least 1 TST, the prevalence ranged from 3.4% to 11.6%, depending on the cut-off point selected to define test positivity (*Table 2*).

Occurrence of tuberculosis disease and radiological studies

The initial clinical assessment included 548 asymptomatic participants (79.3% of the total), 4 with symptoms compatible with

FIGURE 2. Distribution of tuberculin skin tests values (mm) (TST1: n = 600; TST2: n = 304)



tuberculosis and 139 (20% of the total) who had not been recorded. Of the 4 participants with symptoms, 1 was confirmed as a case of tuberculosis, 2 were ruled out, and 1 was lost to follow-up.

No cases of new symptom onset during follow-up were recorded in those with a documented final assessment, which accounted for 297 of the 548 initially asymptomatic participants. No record of final symptom assessment was observed in 251 participants (45.8%).

The initial radiological assessment was recorded in 515 participants (75%; 95% CI: 71–78). Of these, 1 (0.2% of the total radiological assessments) was assumed to be compatible with tuberculosis and corresponded to the case with initial symptoms of tuberculosis.

Household situation

In 467 participants (68% of the total number), the presence of persons with respiratory symptoms was recorded. An affirmative response

TABLE 1. Frequency and incidence of tuberculin skin test conversion, according to different definitions (n = 294)

	Frequency	Incidence
Definition 1	1	0.3%
Definition 2	2	0.7%
Definition 3	20	6.8%

• Definition 1: TST1 < 10 mm; TST2 ≥ 10 mm. Difference between TST1 and TST2 ≥ 5 mm.

• Definition 2: TST1 < 10 mm; TST2 ≥ 10 mm.

• Definition 3: TST1 < 5 mm and TST2 ≥ 5 mm if index case is bacilliferous; TST1 < 10 mm and TST2 ≥ 10 mm if index case is not bacilliferous.

TABLE 2. Frequency and overall prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* infection as per the tuberculin skin test, using different definitions of positivity (n = 610)

	Frequency	Overall prevalence
Definitions 1 and 2	21	3.4% (95% CI: 2.3–5.2)
Definition 3	71	11.6% (95% CI: 9.3–14.4)

• Definitions 1 and 2: positive TST ≥ 10 mm.

• Definition 3: positive TST ≥ 5 mm if index case is bacilliferous, or ≥ 10 mm if index case is not bacilliferous.

was recorded in only 2 participants; none of them had symptoms and both had a TST1 result of 0 mm.

Adherence to chemoprophylaxis

Compliance with complete chemoprophylaxis with 1 drug (3 months) was observed in 133 participants (28.7%; 95% CI: 24.7–33) of 464 candidates. In addition, 245 participants (52.8%; 95% CI: 48.2–57.3) did not initiate treatment with the prescribed medication (Table 3).

Twenty-one participants met the criteria to receive chemoprophylaxis with 2 drugs according to latent infection treatment guidelines; 19 of them had a TST1 of 10 mm or more, and in the other 2, conversion was documented (according to definition 2). Compliance with complete chemoprophylaxis with 2 drugs (6 months) was observed in 10 participants (47.6%; 95% CI: 26.3–

69.8) of the total of 21 candidates. In addition, 5 participants did not initiate treatment with the prescribed medication.

Final knowledge of infection status

The health care teams recorded final knowledge of participants' infection status in 317 of the 691 contacts (45.9%; 95% CI: 42.2–49.6). Five independent variables were maintained in the final model, excluding participants with missing data on any of these (n = 59) for a total of 632 observations (Table 4).

The intraclass correlation interval was 0.49 (95% CI: 0.29–0.69) for school and close to 0 for health care provider. This means that 49% of the variability in individual outcome was attributable to the clustering of participants among schools and that no contextual effect attributable to the health effector was observed in the model, having taken into account the aforementioned school effect.

TABLE 3. Duration (months) of treatment with isoniazid as primary chemoprophylaxis in candidates to receive it (n = 464)

Duration of treatment with isoniazid	Participants (n)	Proportion (%)	95% CI
0 months	245	52.8	48.2–57.3*
1 month	44	9.5	7.1–12.5
2 months	42	9	6.8–12
3 months	133	28.7	24.7–33
Total	464	100	-

CI: confidence interval.

TABLE 4. Relative risk of lack of final knowledge of *Mycobacterium tuberculosis* infection status by the health care team based on selected variables (n = 632)

	Relative risk	95% CI	p
Aged 18 years or older	1.25	0.99–1.58	0.06
School in a district with UBNs	3.35	0.83–13.5	0.09
Afternoon shift	1.71	1.24–2.35	0.001
Index case with positive sputum smear	0.66	0.47–0.92	0.015
Recorded TST1	0.66	0.51–0.85	0.001

CI: confidence interval; p: statistically significant value.

TST1: baseline tuberculin skin test; UBNs: unmet basic needs.

DISCUSSION

Several findings in this study deserve to be highlighted.

The prevalence of latent infection among school contacts is variable and depends on the setting. We found a prevalence of latent infection of 3.4–11.6%, which was similar to that reported previously,^{6,13–16} although there are also differences with other studies with higher prevalence values, probably due to higher population prevalence in the studied region, an older schoolchildren age, a greater exposure among index cases and contacts and/or a greater diagnostic method sensitivity.

The incidence of tuberculin conversion among school contacts is probably low. Considering the TST cut-off point of 10 mm, the incidence of conversion was less than 1%, which is consistent with a previous local study.⁶ In both studies, contact lost to follow-up represents a specific risk of selection bias; therefore, the actual incidence of tuberculin conversion is probably somewhat higher than what has been documented. Other studies also provide similar evidence^{17–20} and found higher values in boarding school cases.^{21,22}

The incidence of secondary cases of active tuberculosis is higher in closed educational communities and its detection depends on the follow-up period. It is worth noting that,

during the 3-month follow-up period, no incidence of secondary cases of active tuberculosis was observed, regardless of the degree of adherence to isoniazid chemoprophylaxis.

The international experience coincides in the low incidence of secondary cases,^{13–15,23–25} although incidences between 3% and 6% have also been reported.^{16,26–29} Boarding schools and schools where teachers were index cases showed higher values (17–42%).^{22,30}

The loss to follow-up is large if several points of contact are raised. Both in this study and in previous ones, it was observed that the TST2 coverage did not reach 50% of target contacts.^{6,19} Some authors have proposed that simpler courses of action may be considered in resource-limited settings.³¹

There are predictors of contact loss to follow-up. The protective factor of the bacilliferous nature of the index case may have been related to a greater concern on the part of the families and/or a greater intensity of actions on the part of health care providers. This aspect and the role of age have also been observed in previous studies.³² It has been described that many schoolchildren attending the afternoon shift help with family work activities or in the care of younger siblings during the day.³³ Such vulnerable situation may be acting as a barrier to health care access.

Adherence to isoniazid chemoprophylaxis is low. Less than one-third of the contacts who were prescribed chemoprophylaxis with 1 drug completed the 3-month regimen. Adherence to chemoprophylaxis is problematic and accounts for a global challenge in the management of tuberculosis in general³¹ and in the context of school registries in particular.^{6,16,19,29,34,35}

The methodological strengths of this study include its cohort design and the multilevel analysis that allowed us to assess the extent of correlation between some results.

In relation to the limitations of this study, it is worth pointing out the existence of missing data and the absence of potentially interesting individual variables (e.g., participants' socioeconomic level, physical proximity in the classroom, or social connection with the index case). The loss to follow-up made it difficult to accurately estimate both the incidence of tuberculin conversion and the occurrence of secondary cases, although it is noteworthy that no new cases were reported to treating teams from the epidemiological surveillance system or the school authorities during the registration period.

CONCLUSIONS

The prevalence of latent tuberculosis infection among school contacts was within the values previously reported at a local level and the incidence of tuberculin conversion was low. Adherence to isoniazid treatment remains limited. Factors associated with loss to follow-up were identified, which may guide the implementation of strategies necessary to improve this process. ■

Acknowledgments

We would like to thank the teams from the school health and tuberculosis programs and the team of the Department of Pulmonary Medicine of Hospital Piñero.

REFERENCES

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: WHO; 2020. [Accessed on: February 23rd, 2021]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
- Bossio JC, Fernández H, Arias S, Luque G, et al. Boletín sobre tuberculosis en la Argentina N°3. Buenos Aires: Dirección de Sida, ETS, Hepatitis y TBC, Ministerio de Salud; 2020. [Accessed on: January 13th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/boletin-epidemiologico-tb-2020.pdf>
- Andrews JR, Morrow C, Walensky RP, Wood R. Integrating social contact and environmental data in evaluating tuberculosis transmission in a South African township. *J Infect Dis*. 2014; 210(4):597-603.
- Martínez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, et al. Transmission of *Mycobacterium Tuberculosis* in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(12):1327-39.
- Jiménez S, Nuñez M. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. Buenos Aires: Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC, Secretaría de Gobierno de Salud; 2019. [Accessed on: January 13th, 2021]. Available at: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf
- Joza K, Gallego C, Blumenfeld A, Mancini P, et al. Incidencia de infección tuberculosa latente en un estudio de contactos escolares comparando dos puntos de corte de la prueba de tuberculina. *Rev Am Med Respir*. 2020; 20(4):358-63.
- World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020. [Accessed on: April 14th, 2021]. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272664/retrieve>
- Comité Nacional de Neumología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. 2016. [Accessed on: July 30th, 2022]. Available at: https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_tbc_sap_2016.pdf
- Ayieko J, Abuogi L, Simchowitz B, Bukusi EA, et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:91.
- Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018; 88(1):52.e1-12.
- Menzies D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Bosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(1):15-21.
- Aidar O, Ambroggi M, José AJ, Brian MC, et al. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Buenos Aires: Hospital Muñiz/Instituto Vaccarezza; 2011. [Accessed on: July 30th, 2022]. Available at: http://www.neumo-argentina.org/images/guias_consensos/guia_tuberculosis_del_hospital_muniz_2011.pdf
- You NN, Zhu LM, Li GL, Martínez L, et al. A tuberculosis school outbreak in China, 2018: reaching an often overlooked adolescent population. *Epidemiol Infect*. 2019; 147:e303.
- Pan D, Lin M, Lan R, Graviss EA, et al. Tuberculosis Transmission in Households and Classrooms of Adolescent Cases Compared to the Community in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(12):2803.
- Piccini P, Venturini E, Bianchi L, Baretti S, et al. The risk of *Mycobacterium tuberculosis* transmission from pediatric index cases to school pupils. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36(5):525-8.
- Fang Y, Ma Y, Lu Q, Sun J, Pei Y. An outbreak of pulmonary tuberculosis and a follow-up investigation of latent tuberculosis in a high school in an eastern city in China, 2016-2019. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0247564.
- Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med*. 1999; 341(20):1491-5.
- Faccini M, Codecasa LR, Ciconali G, Cammarata S, et al. Tuberculosis outbreak in a primary school, Milan, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(3):485-7.
- Ward LJ, Hughes SE, Grabau JC. The evaluation of school-based contact investigations in New York State, exclusive of New York City, 1997-2001. *J Public Health Manag Pract*. 2004; 10(4):308-15.

20. Filia A, Ciarrocchi G, Belfiglio R, Caferri M, et al. Tuberculosis in kindergarten and primary school, Italy, 2008-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(3):514-6.
21. Stein-Zamir C, Volovik I, Rishpon S, Atamna A, et al. Tuberculosis outbreak among students in a boarding school. *Eur Respir J*. 2006; 28(5):986-91.
22. Xu J, Wang G, Zhang Y, Zhang G, et al. An outbreak of tuberculosis in a middle school in Henan, China: Epidemiology and risk factors. *PLoS One*. 2019; 14(11):e0225042.
23. Ustero PA, Kay AW, Ngo K, Golin R, et al. School and household tuberculosis contact investigations in Swaziland: Active TB case finding in a high HIV/TB burden setting. *PLoS One*. 2017; 12(6):e0178873
24. Steppacher A, Scheer I, Relly C, Začek B, et al. Unrecognized pediatric adult-type tuberculosis puts school contacts at risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(3):325-8.
25. Cardona M, Bek MD, Mills K, Isaacs D, Alperstein G. Transmission of tuberculosis from a seven-year-old child in a Sydney school. *J Paediatr Child Health*. 1999; 35(4):375-8.
26. Caley M, Fowler T, Welch S, Wood A. Risk of developing tuberculosis from a school contact: retrospective cohort study, United Kingdom, 2009. *Euro Surveill*. 2010; 15(11):19510.
27. Stosic MB, Plavska D, Mavroeidi N, Jovanovic D, et al. Tuberculosis outbreak among high school students in Novi Pazar, Serbia 2016: a retrospective-cohort study. *J Infect Dev Ctries*. 2019; 13(2):101-10.
28. Kim HJ, Chun BC, Kwon A, Lee GH, et al. The Prevalence Rate of Tuberculin Skin Test Positive by Contacts Group to Predict the Development of Active Tuberculosis After School Outbreaks. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015; 78(4):349-55.
29. Huang Y, Zhong J, Wu Q, Liu Z, et al. Investigation of a large school-based outbreak of tuberculosis infection in Eastern China. *Pediatr Polska*. 2016; 91(6):541-6.
30. Ma MJ, Yang Y, Wang HB, Zhu YF, et al. Transmissibility of tuberculosis among school contacts: an outbreak investigation in a boarding middle school, China. *Infect Genet Evol*. 2015; 32:148-55.
31. Marais BJ, Ayles H, Graham SM, Godfrey-Faussett P. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2009; 30(4):827-46.
32. Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, et al. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA*. 2002; 287(8):991-5.
33. Basara MC. El turno noche: "La última opción para estudiar, antes de quedar en la calle". Clarín. 6 de enero de 2019. [Accessed on: March 19th, 2021]. Available at: https://www.clarin.com/cartas-al-pais/turno-noche-ultima-opcion-estudiar-quedar-calle_0_kzWHRZyy.html
34. Bao H, Liu K, Wu Z, Wang X, et al. Tuberculosis outbreaks among students in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1):972.
35. Fang Y, Zhang L, Tu C, Ye D, et al. Outbreak of pulmonary tuberculosis in a Chinese high school, 2009-2010. *J Epidemiol*. 2013; 23(4):307-12.



Calidad de vida relacionada con la salud en niños y niñas con síndrome de Down

Eugenia Fernández Scotto^a , Alfredo Eymann^a

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con síndrome de Down (SD) presentan características que pueden afectar su calidad de vida. El objetivo de este trabajo fue evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con síndrome de Down.

Población y métodos. Se realizó un estudio de corte transversal para evaluar CVRS con el cuestionario PedsQL 4.0 a pacientes de 2 a 4 años con síndrome de Down y a pacientes sanos en 2020-2021 en un hospital universitario.

Resultados. Se incluyeron 51 pacientes en cada grupo. El puntaje de CVRS en infantes con SD fue 82,1 vs. 88 ($p = 0,003$) comparado con población sin SD. La salud psicosocial fue la más afectada ($p = 0,007$), especialmente, en el funcionamiento social y el escolar ($p = 0,0001$).

Conclusión. Se observó que los niños y niñas con SD de 2 a 4 años tuvieron menor CVRS. La escala de la salud psicosocial fue más afectada, especialmente, el funcionamiento social y el escolar.

Palabras clave: calidad de vida relacionada con la salud; síndrome de Down; enfermedades crónicas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02756>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02756.eng>

Cómo citar: Fernández Scotto E, Eymann A. Calidad de vida relacionada con la salud en niños y niñas con síndrome de Down. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202756.

^a Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Eugenia Fernández Scotto: mariae.fernandez@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 28-6-2022

Aceptado: 8-10-2022



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 de Down (SD) es la causa genética conocida más frecuente de discapacidad intelectual; se estima una prevalencia mundial de 1 cada 1000¹ y una nacional de 19,2 cada 10 000 recién nacidos vivos.²

Los niños y niñas con SD presentan múltiples comorbilidades y patologías asociadas, como distintas malformaciones congénitas, enfermedades oncohematológicas, deficiencias auditivas y/o visuales, y retraso de crecimiento. Además, presentan trastornos del desarrollo, con retraso cognitivo y motor, más aspectos sociales y conductuales que pueden afectar su calidad de vida.³ Con los avances en medicina, la esperanza de vida de las personas con SD ha aumentado, con una supervivencia a los 20 años del 88 %.⁴

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) describe el impacto del estado de salud y/o los tratamientos recibidos en la calidad de vida de una persona.⁵ Al medir la CVRS, se intenta cuantificar las perspectivas de las personas y/o cuidadores mediante distintos dominios, como bienestar físico, emocional y social, considerando la interacción de factores personales y ambientales.

Para medir la CVRS, existen diferentes instrumentos validados en Argentina.⁶ Uno de ellos es la escala genérica *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) 4.0, utilizada para evaluar la CVRS de niños/as sanos o enfermos.⁷

Las investigaciones publicadas muestran que los pacientes con SD presentan menor CVRS comparada con niños/as sin SD; el funcionamiento físico y el social son los dominios más afectados. El funcionamiento emocional no presenta diferencias significativas al compararlo con población sin SD.⁸⁻¹⁰

No hemos encontrado información en Argentina sobre CVRS en infantes con SD, por lo cual el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la CVRS de niños/as con SD atendidos en un hospital universitario comparada con la de niños/as sin SD.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal, en niños/as de 2 a 4 años con SD atendidos en nuestra institución, un hospital general universitario de alta complejidad, donde el Servicio de Clínica Pediátrica consta de salas de internación, terapia intensiva y atención ambulatoria de múltiples especialidades. Los

casos se identificaron en la historia clínica electrónica y se definió como control a pacientes sanos en seguimiento ambulatorio.

Se definió como criterios de exclusión para la población con SD tratamiento oncológico en el último año o requerimiento de internación en el último mes. En el caso de los pacientes sin SD, se excluyeron aquellos con enfermedades crónicas o requerimiento de internación durante el último año.

Se invitó a las familias a participar mediante correo electrónico entre noviembre de 2020 y septiembre de 2021 realizando tres recordatorios. El grupo control se seleccionó por conveniencia en relación 1:1 apareados por sexo, y se los convocó de la misma forma. Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes.

Se utilizó el cuestionario PedsQL 4.0 versión genérica, para población entre 2 y 4 años, para que los cuidadores lo respondieran en forma autoadministrada mediante Google Forms. Está conformado por cuatro dominios –físico, emocional, social, escolar– y puntajes sumarios (total, físico y psicosocial). Se obtiene una escala de 0 a 100; a mayor puntaje mejor CVRS.⁷

Las variables evaluadas fueron edad, sexo, lugar de residencia, hermanos, número de cuidadores, vínculo del encuestado/a con el niño/a, nivel educativo y situación laboral del cuidador y concurrencia al jardín. En la población con SD, se indagó tipo de jardín y comorbilidades (*Material suplementario 1 y 2*).

Para el cálculo del tamaño muestral, se consideró la media de pacientes con enfermedades crónicas y sin estas, 73,3 (DE 16,1) vs. 82,1 (DE 12,9) respectivamente. Para un intervalo de confianza del 95 %, un poder del 80 % para una prueba a dos colas con una relación 1:1, se requirió incluir 43 pacientes en cada grupo.⁷

Las variables categóricas se describieron en números absolutos y porcentajes. Las variables continuas se expresaron en mediana y rango intercuartílico. Para comparar variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado y, para comparar entre poblaciones con SD y sin SD, se utilizó prueba de Wilcoxon. Los datos fueron analizados con el programa Stata versión 15.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de nuestra institución (número de protocolo 5910, número de expediente PRIISA 3725).

RESULTADOS

Se revisaron 80 historias clínicas electrónicas de pacientes con SD. Se enviaron 58 cuestionarios y fueron respondidos 51, con una tasa de respuesta del 87,9 % (*Figura 1*). Se realizaron 51 cuestionarios a niños/as sin SD.

Las características demográficas de los pacientes y cuidadores se muestran en la *Tabla 1*.

Nuestro estudio mostró que los infantes con SD tuvieron peor puntaje total de CVRS comparado con población sin SD en forma estadísticamente significativa, 82,1 vs. 88 ($p = 0,003$). La salud psicosocial fue la más afectada ($p = 0,007$) especialmente el funcionamiento social y el escolar ($p = 0,0001$) (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

Este estudio observó que niños/as entre 2 y 4 años con SD tienen peor CVRS comparada con sus pares sin SD. Los puntajes en la escala de salud psicosocial fueron deficientes; el funcionamiento social y el escolar fueron los más afectados.

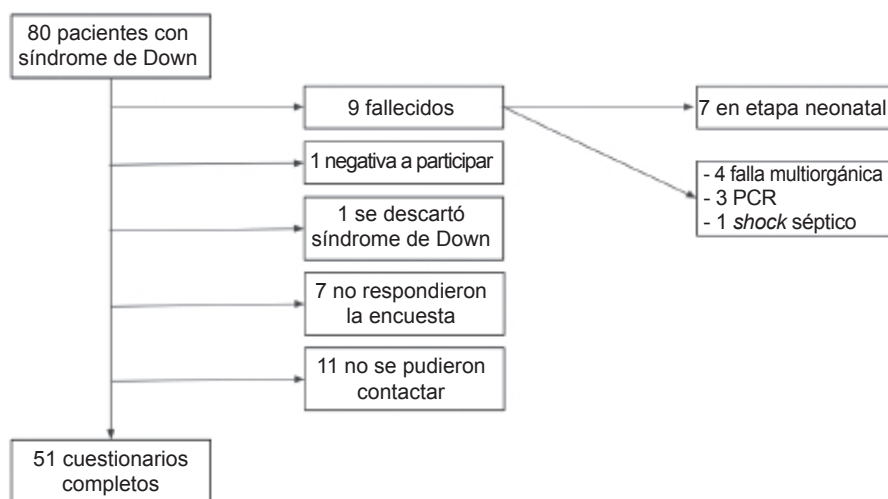
Hasta la fecha las investigaciones sobre CVRS en personas con SD son limitadas. A pesar de haber sido realizadas con diversos instrumentos de medición, todas coinciden en que los pacientes con SD tienen una peor CVRS en comparación con pacientes sin SD.⁹⁻¹²

En nuestro estudio la puntuación global

de CVRS en niños/as con SD fue más baja comparada con la población sin SD, resultado que coincide con otros trabajos realizados utilizando el mismo cuestionario.^{8,13,14} Encontramos que nuestros pacientes con SD tienen valores más altos de puntaje total comparados con pacientes con SD de otros estudios publicados en Tailandia, Estados Unidos y Grecia. Esto podría deberse a diferencias culturales y expectativas de las poblaciones. La edad podría ser otro factor para considerar, ya que el resto de los estudios incluyeron pacientes en su mayoría escolares y adolescentes, mientras que el nuestro solo evaluó pacientes preescolares, quienes podrían estar más contenidos en el hogar.

Al igual que en la bibliografía,^{8,13,14} encontramos que no hubo diferencias en el funcionamiento emocional al comparar ambos grupos estudiados. Los pacientes con SD tuvieron más dificultades en la esfera psicosocial. El funcionamiento social y el escolar fueron los más afectados, posiblemente debido a los trastornos de conducta y discapacidad intelectual de la población con SD. Por otra parte, nuevas perspectivas sobre discapacidad psicosocial sugieren que la discapacidad está construida por barreras impuestas en una sociedad con dificultades para comprender la diversidad funcional. Un entorno inclusivo adaptado a las necesidades particulares de esta población podría contribuir a su mejor desarrollo.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de pacientes con síndrome de Down



PCR: paro cardiorrespiratorio.

Tabla 1. Características demográficas de los niños y niñas con síndrome de Down y en controles sin síndrome de Down

	Niños sin SD (n = 51)	Niños con SD (n = 51)	Valor de p
Sexo, n (%)			
Femenino	29 (56,9)	30 (58,8)	0,8
Masculino	22 (43,1)	21 (41,2)	
Edad, mediana (RIC)	3,1 (2,5-3,9)	3,9 (2,8-4,2)	0,01
Lugar de residencia, n (%)			
CABA	37 (72,5)	18 (35,3)	< 0,0001
Gran Buenos Aires	14 (27,5)	15 (29,4)	
Otra provincia	-	18 (35,3)	
Hermanos, n (%)	27 (52,9)	38 (74,5)	0,02
Número de hermanos, n (%)			
1	20 (74,1)	22 (57,9)	0,4
2	5 (18,5)	12 (32,4)	
3 o más	2 (7,4)	4 (10,8)	
Número de cuidadores, n (%)			
1	3 (5,9)	6 (11,8)	0,4
2	30 (58,8)	31 (60,8)	
3 o más	18 (35,3)	14 (27,5)	
Vínculo del cuidador, n (%)			
Madre	44 (86,3)	45 (88,2)	0,5
Padre	6 (11,8)	5 (9,8)	
Abuelo/a	-	1 (2)	
Otro cuidador/a	1 (2)	-	
Máximo nivel educativo alcanzado del cuidador, n (%)			
Secundario incompleto	-	3 (5,9)	0,2
Secundario completo	2 (3,9)	2 (3,9)	
Terciario incompleto	2 (3,9)	1 (1,9)	
Terciario completo	5 (9,8)	8 (15,7)	
Universitario incompleto	6 (11,8)	11 (21,5)	
Universitario completo	36 (70,6)	26 (50,9)	
Situación laboral del cuidador, n (%)			
Empleo tiempo completo	33 (64,7)	16 (31,4)	0,02
Empleo tiempo parcial	11 (21,6)	22 (43,1)	
Empleo temporal	3 (5,9)	1 (1,9)	
Desempleado	1 (1,9)	2 (3,9)	
Trabajo no remunerado (hogar y familia)	1 (1,9)	5 (9,8)	
Jubilado/pensionado	-	1 (1,9)	
Otro	2 (3,9)	4 (7,8)	
Concurrencia al jardín de infantes, n (%)	44 (86,3)	40 (78,4)	0,3
Tipo de jardín, n (%)			
Regular	-	21 (41,1)	
Regular con maestra integradora	-	16 (31,3)	
Especial	-	1 (1,9)	
De educación no formal	-	2 (3,9)	

RIC: rango intercuartílico.

SD: síndrome de Down.

n: número.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TABLA 2. Calidad de vida relacionada con la salud en niños y niñas con síndrome de Down y sin síndrome de Down según el cuestionario PedsQL

	Sin síndrome de Down (n = 51)	Con síndrome de Down (n = 51)	*Valor de p
Total	88 (82,1-94)	82,1 (75-91,6)	0,003
Salud física	87,5 (81,2-93,7)	84,4 (71,8-93,7)	0,08
Salud psicosocial	88,4 (82,7-94,2)	82,7 (73,07-92,3)	0,007
Funcionamiento emocional	80 (70-90)	85 (75-90)	0,47
Funcionamiento social	100 (90-100)	85 (65-95)	0,0001
Funcionamiento escolar	100 (91,6-100)	91,6 (75-91,6)	0,0001

Puntajes de calidad de vida relacionada con la salud expresados en mediana y rango intercuartílico.

*Prueba de Wilcoxon.

n: número.

En la salud física no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos estudiados, resultado que difiere con estudios previos, donde niños/as con SD tenían esta área francamente más afectada, probablemente secundario al retraso motor.^{8,13,14}

Es probable que los resultados de CVRS pudieran verse influenciados por la situación epidemiológica secundaria a la pandemia por COVID-19 en ambas poblaciones estudiadas, debido al confinamiento, suspensión de clases presenciales y dificultades producto de las actividades virtuales.¹⁵ Puede ser que la salud física en niños/as con SD haya sido favorecida por el estímulo familiar durante el aislamiento domiciliario.

En los últimos años ha aumentado la esperanza de vida en las personas con SD; es fundamental que la CVRS sea un indicador más para evaluar la salud en esta población.⁵ Resulta indispensable conocer los aspectos que influyen en la calidad de vida para contribuir y promover políticas de salud, y capacitar a los profesionales de la salud para mejorar las necesidades de niños/as con SD. Por otra parte, todavía queda pendiente en nuestra sociedad un profundo debate sobre los alcances de la integración de las personas con diversidad funcional.

Nuestro estudio presenta distintas limitaciones: estudio unicéntrico con número de participantes limitado, realizado mediante cuestionario genérico de forma electrónica, desde la perspectiva de los padres; los controles no fueron apareados por procedencias ni sexo. Podría haber existido un sesgo de selección, ya que los cuidadores que no respondieron podrían haber tenido una percepción negativa sobre CVRS.

Sin embargo, consideramos que nuestro estudio aporta información valiosa que permite

describir la CVRS en niños/as con SD en Argentina.

CONCLUSIÓN

Se observó que los niños y niñas con SD de 2 a 4 años tuvieron menor CVRS. La escala de salud psicosocial fue la más afectada, especialmente, el funcionamiento social y el escolar. ■

Agradecimientos

A las doctoras Melina Saavedra por su apoyo metodológico y Victoria Ardiles por su asesoramiento estadístico.

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2756_CB_Fernandez-Scotto_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson J. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. 2007; 17(2):221-5.
2. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili JA, Liascovich R. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(6):484-94.
3. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015; 58(12):674-80.
4. Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, et al. Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. 2013; 131(1):e27-36.
5. Miller DM. Health-related quality of life. *Mult Scler*. 2002; 8(4):269-70.
6. Bauer G, Berra S, De Cunto C, Eyman A, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en pediatría. Instrumentos utilizados para su evaluación. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(6):571-6.
7. Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life*

- Outcomes*. 2008; 6:59.
8. Xanthopoulos MS, Walega R, Xiao R, Prasad D, et al. Caregiver-Reported Quality of Life in Youth with Down Syndrome. *J Pediatr*. 2017; 189:98-104.
9. Lee A, Knafl G, Knafl K, van Riper M. Quality of life in individuals with Down syndrome aged 4 to 21 years. *Child Care Health Dev*. 2021; 47(1):85-93.
10. Van Gameren-Oosterom HBM, Fekkes M, Buitendijk SE, Mohangoo AD, et al. Development, problem behavior, and quality of life in a population based sample of eight-year-old children with Down syndrome. *PLoS One*. 2011; 6(7):e21879.
11. Shields N, Leonard H, Munteanu S, Bourke J, et al. Parent-reported health-related quality of life of children with Down syndrome: a descriptive study. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(4):402-8.
12. Mok WKY, Wong WH-S, Mok GTK, Chu YWY, et al. Validation and application of health utilities index in Chinese subjects with Down syndrome. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12:144.
13. Rojnueangnit K, Khaosamlee P, Chunsuwan I, Vorravanpreecha N, et al. Quality of life and comprehensive health supervision for children with Down syndrome in Thailand. *J Community Genet*. 2020; 11(3):351-8.
14. Katsiana A, Strimpakos N, Ioannis V, Kapreli E, et al. Health-related Quality of Life in Children with Autism Spectrum Disorder and Children with Down Syndrome. *Mater Sociomed*. 2020; 32(2):93-8.
15. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Rahim KA, et al. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(7):3432.

Health-related quality of life in children with Down syndrome

Eugenia Fernández Scotto^a , Alfredo Eymann^a 

ABSTRACT

Introduction. The characteristics of patients with Down syndrome (DS) may affect their quality of life. The objective of this study was to assess the health-related quality of life (HRQoL) in patients with DS.

Population and methods. This was a cross-sectional study to assess the HRQoL with the PedsQL 4.0 questionnaire administered to patients with DS and healthy patients aged 2 to 4 years in 2020–2021 at a teaching hospital.

Results. Each study group included 51 patients. The HRQoL score in children with DS was 82.1 compared to 88 ($p = 0.003$) in the population without DS. Psychosocial health was impacted the most ($p = 0.007$), especially in terms of social and school functioning ($p = 0.0001$).

Conclusion. Children with DS aged 2 to 4 years were observed to have a lower HRQoL. The psychosocial health scale was affected the most, especially in terms of social and school functioning.

Key words: health-related quality of life; Down syndrome; chronic conditions.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02756>.eng

To cite: Fernández Scotto E, Eymann A. Health-related quality of life in children with Down syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202756.

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

Correspondence to Eugenia Fernández Scotto: mariae.fernandez@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-28-2022

Accepted: 10-8-2022



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

Down syndrome (DS) is the most common known genetic cause of intellectual disability, with an estimated worldwide prevalence of 1 in 1000¹ live births and a national prevalence of 19.2 per 10 000 live births.²

Children with DS have multiple comorbidities and associated diseases, such as various congenital malformations, oncohematological diseases, hearing and/or visual impairment, and growth retardation. In addition, they have developmental disorders with cognitive and motor delays and certain social and behavioral aspects that may affect their quality of life.³ With the advances in medicine, the life expectancy of individuals with DS has increased, with an 88% survival rate at 20 years old.⁴

Health-related quality of life (HRQoL) describes the impact of health status and/or treatments received on a person's quality of life.⁵ The measurement of HRQoL is an attempt to quantify the perspectives of individuals and/or caregivers through different domains, such as physical, emotional, and social well-being, considering the interaction of personal and environmental factors.

Different instruments have been validated in Argentina to measure the HRQoL.⁶ One of them is the generic Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 scale, used to assess the HRQoL of healthy or ill children.⁷

According to published studies, patients with DS have a lower HRQoL compared to children without DS; physical and social functioning are the most affected domains. No significant differences were observed in emotional functioning when compared to the population without DS.^{8–10}

We have not found information regarding HRQoL in children with DS in Argentina; therefore, the objective of our study was to assess the HRQoL of children with DS seen at a teaching hospital compared to that of children without DS.

POPULATION AND METHODS

A cross-sectional study was carried out in children aged 2 to 4 years with DS seen at our hospital, a tertiary care teaching hospital, where the Department of Clinical Pediatrics consists of hospitalization wards, an intensive care unit, and multiple outpatient specialty clinics. Cases were identified in the electronic medical record, and healthy patients receiving outpatient follow-up were defined as controls.

The exclusion criteria for the population with DS were cancer treatment in the past year or hospitalization in the past month. In the case of patients without DS, those with chronic diseases or requiring hospitalization during the past year were excluded.

Families were invited to participate by e-mail between November 2020 and September 2021, and 3 reminders were sent. The control group was selected by convenience in a 1:1 ratio matched by sex, and were recruited in the same way. The informed consent of all participants was obtained.

The generic version of the PedsQL 4.0 questionnaire was used for the population aged 2 to 4 years and was completed by caregivers in a self-administered manner using Google Forms. The PedsQL includes 4 domains: physical, emotional, social, school functioning, and summary scores (total, physical, and psychosocial). The scale obtained ranges from 0 to 100; the higher the score, the better the HRQoL.⁷

The variables assessed were age, sex, place of residence, siblings, number of caregivers, relationship between the respondent and the child, caregiver's level of education and employment status, and attendance to the kindergarten. The type of kindergarten and comorbidities were also recorded in the population with DS (*Supplementary material 1 and 2*).

The sample size was estimated based on the mean number of patients with and without chronic conditions, 73.3 (SD: 16.1) versus 82.1 (SD: 12.9), respectively. For a 95% confidence interval, an 80% power for a two-tailed test with a 1:1 ratio, 43 patients were required in each group.⁷

Categorical variables were described as absolute numbers and percentages. Continuous variables were reported as median and interquartile range. Categorical outcome measures were compared using the χ^2 test, whereas the populations with and without DS were compared using the Wilcoxon test. Data were analyzed using the Stata software, version 15.

The protocol was approved by our hospital's Ethics Committee for Research Protocols (protocol number 5910, PRIISA [Platform for Electronical Registration of Health Research in Buenos Aires] file number 3725).

RESULTS

The electronic medical records of 80 patients with DS were reviewed. A total of

58 questionnaires were sent; 51 were completed, with a response rate of 87.9% (Figure 1). A total of 51 questionnaires in children without DS were completed.

The demographic characteristics of patients and caregivers are described in Table 1.

Our study found that children with DS had a worse HRQoL score compared to the population without DS in a statistically significant manner: 82.1 versus 88 ($p = 0.003$). Psychosocial health was the most affected domain ($p = 0.007$), especially in terms of social and school functioning ($p = 0.0001$) (Table 2).

DISCUSSION

This study found that children aged 2 to 4 years with DS have worse HRQoL compared to their peers without DS. The scores in the psychosocial health scale were poor; social and school functioning were affected the most.

To date, investigations on HRQoL in individuals with DS are limited. Although they were conducted using various measurement instruments, they all agreed that patients with DS have a worse HRQoL compared to patients without DS.^{9–12}

In our study, the overall HRQoL score in children with DS was lower compared to the population without DS, and this is consistent with other studies using the same questionnaire.^{8,13,14} We found that our patients with DS have higher

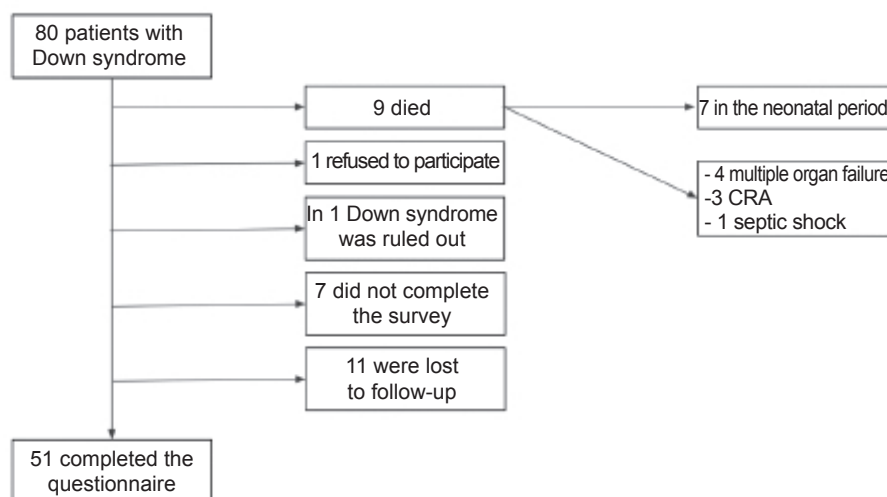
total score values compared to patients with DS from other studies published in Thailand, the United States, and Greece. This could be due to population cultural differences and expectations. Age may be another factor to take into consideration, because the rest of the studies included mostly school-aged and adolescent patients, while ours only assessed preschool patients, who might be more contained at home.

Consistent with the bibliography,^{8,13,14} we found that there were no differences in emotional functioning when comparing both study groups. Patients with DS had more difficulties in the psychosocial domain. Social and school functioning were the most affected domains, possibly due to the behavioral disorders and the intellectual disability in the population with DS. In addition, new perspectives on psychosocial disability suggest that disability is constructed by barriers imposed in a society with difficulties in understanding functional diversity. An environment that is inclusive and adapted to the particular needs of this population could contribute to their better development.

In terms of physical health, we found no statistically significant differences between both study groups, a result that differs from previous studies, where children with DS showed a higher impact on this area, probably secondary to motor retardation.^{8,13,14}

Most likely, HRQoL results may have been

FIGURE 1. Flowchart of patients with Down syndrome



CRA: cardiorespiratory arrest.

TABLE 1. Demographic characteristics of children with Down syndrome and control children without Down syndrome

	Children without DS (n = 51)	Children with DS (n = 51)	p value
Sex, n (%)			
Female	29 (56.9)	30 (58.8)	0.8
Male	22 (43.1)	21 (41.2)	
Age, median (IQR)	3.1 (2.5–3.9)	3.9 (2.8–4.2)	0.01
Place of residence, n (%)			
CABA	37 (72.5)	18 (35.3)	< 0.0001
Greater Buenos Aires	14 (27.5)	15 (29.4)	
Other provinces	-	18 (35.3)	
Siblings, n (%)	27 (52.9)	38 (74.5)	0.02
Number of siblings, n (%)			
1	20 (74.1)	22 (57.9)	0.4
2	5 (18.5)	12 (32.4)	
3 or more	2 (7.4)	4 (10.8)	
Number of caregivers, n (%)			
1	3 (5.9)	6 (11.8)	0.4
2	30 (58.8)	31 (60.8)	
3 or more	18 (35.3)	14 (27.5)	
Relationship to caregiver, n (%)			
Mother	44 (86.3)	45 (88.2)	0.5
Father	6 (11.8)	5 (9.8)	
Grandparent	-	1 (2)	
Other type of caregiver	1 (2)	-	
Maximum level of education completed by caregiver, n (%)			
Incomplete secondary education	-	3 (5.9)	0.2
Complete secondary education	2 (3.9)	2 (3.9)	
Incomplete tertiary education	2 (3.9)	1 (1.9)	
Complete tertiary education	5 (9.8)	8 (15.7)	
Incomplete university education	6 (11.8)	11 (21.5)	
Complete university education	36 (70.6)	26 (50.9)	
Caregiver's employment status, n (%)			
Full-time employment	33 (64.7)	16 (31.4)	0.02
Part-time employment	11 (21.6)	22 (43.1)	
Temporary employment	3 (5.9)	1 (1.9)	
Unemployed	1 (1.9)	2 (3.9)	
Unpaid care work (household and family)	1 (1.9)	5 (9.8)	
Retired	-	1 (1.9)	
Other	2 (3.9)	4 (7.8)	
Attendance to kindergarten, n (%)	44 (86.3)	40 (78.4)	0.3
Type of kindergarten, n (%)			
Regular	-	21 (41.1)	
Regular with special education aide	-	16 (31.3)	
Special education	-	1 (1.9)	
Informal education	-	2 (3.9)	

QR: interquartile range.

DS: Down syndrome.

n: number.

CABA: the City of Buenos Aires.

Table 2. Health-related quality of life in children with and without Down syndrome according to the PedsQL questionnaire

	Without Down syndrome (n = 51)	With Down syndrome (n = 51)	*p value
Total	88 (82.1–94)	82.1 (75–91.6)	0.003
Physical health	87.5 (81.2–93.7)	84.4 (71.8–93.7)	0.08
Psychosocial health	88.4 (82.7–94.2)	82.7 (73.07–92.3)	0.007
Emotional functioning	80 (70–90)	85 (75–90)	0.47
Social functioning	100 (90–100)	85 (65–95)	0.0001
School functioning	100 (91.6–100)	91.6 (75–91.6)	0.0001

Health-related quality of life scores are expressed as median and interquartile range.

*Wilcoxon test.

n: number.

influenced by the epidemiological situation secondary to the COVID-19 pandemic in both study populations, due to the lockdown, the suspension of in-person classes, and the barriers resulting from online activities.¹⁵ It is possible that physical health in children with DS was favored by family stimulation during the lockdown.

In recent years, the life expectancy of individuals with DS has increased; it is essential to have HRQoL serve as another indicator to assess health in this population.⁵ It is critical to know the aspects that influence the quality of life to contribute to and promote hospital health policies, and to train health care providers to improve the needs of children with DS. In addition, a profound debate on the scope of integration of individuals with functional diversity is still pending in our society.

Our study has several limitations: it was a single-center study with a limited number of participants, conducted using a generic electronic questionnaire based on the perspective of parents; the controls were not matched by origin or sex. There could have been a selection bias, as caregivers who did not complete the questionnaire could have had a negative perception of HRQoL.

However, we believe that our study provides valuable information useful to describe the HRQoL in children with DS in Argentina.

CONCLUSION

Children with DS aged 2 to 4 years were observed to have a lower HRQoL. The psychosocial health scale was affected the most, especially in terms of social and school functioning. ■

Acknowledgments

We would like to thank Melina Saavedra, M.D., for her support with methodologies and Victoria Ardiles, M.D., for her advice on statistics. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2756_CB_Fernandez-Scotto_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson J. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. 2007; 17(2):221-5.
2. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili JA, Liascovich R. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(6):484-94.
3. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015; 58(12):674-80.
4. Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, et al. Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. 2013; 131(1):e27-36.
5. Miller DM. Health-related quality of life. *Mult Scler*. 2002; 8(4):269-70.
6. Bauer G, Berra S, De Cunto C, Eyman A, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en pediatría. Instrumentos utilizados para su evaluación. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(6):571-6.
7. Roizen M, Rodríguez S, Bauer G, Medin G, et al. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6:59.
8. Xanthopoulos MS, Walega R, Xiao R, Prasad D, et al. Caregiver-Reported Quality of Life in Youth with Down Syndrome. *J Pediatr*. 2017; 189:98-104.
9. Lee A, Knafl G, Knafl K, van Riper M. Quality of life in individuals with Down syndrome aged 4 to 21 years. *Child Care Health Dev*. 2021; 47(1):85-93.
10. Van Gasteren-Oosterom HBM, Fekkes M, Buitendijk SE, Mohangoo AD, et al. Development, problem behavior, and quality of life in a population based sample of eight-year-old children with Down syndrome. *PLoS One*. 2011; 6(7):e21879.

11. Shields N, Leonard H, Munteanu S, Bourke J, et al. Parent-reported health-related quality of life of children with Down syndrome: a descriptive study. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(4):402-8.
12. Mok WKY, Wong WH-S, Mok GTK, Chu YWY, et al. Validation and application of health utilities index in Chinese subjects with Down syndrome. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12:144.
13. Rojnueangnit K, Khaosamlee P, Chunsuwan I, Vorravanpreecha N, et al. Quality of life and comprehensive health supervision for children with Down syndrome in Thailand. *J Community Genet*. 2020; 11(3):351-8.
14. Katsiana A, Strimpakos N, Ioannis V, Kapreli E, et al. Health-related Quality of Life in Children with Autism Spectrum Disorder and Children with Down Syndrome. *Mater Sociomed*. 2020; 32(2):93-8.
15. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Rahim KA, et al. Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(7):3432.

Hiperconectados: las niñas, los niños y los adolescentes en las redes sociales. El fenómeno de *TikTok*

Silvina B. Pedrouzo^a , Laura Krynski^a 

RESUMEN

Las plataformas digitales de comunicación en red revolucionaron el modo de comunicarnos, informarnos y entretenernos; impactaron principalmente en las nuevas generaciones.

La pandemia incrementó los patrones de consumo en todas las edades y sus consecuencias: sedentarismo; obesidad; alteraciones del sueño, psicológicas, cognitivas, de la memoria/atención, del rendimiento académico; comportamientos problemáticos y riesgos de ciberacoso.

La actividad de las nuevas generaciones en *TikTok* —una plataforma donde pueden crear, visualizar, compartir videos y retos virales— tiene impacto en su comportamiento. Sus publicaciones generan aprobaciones, comentarios y seguidores; esto estimula el circuito dopaminérgico de recompensa, que es la base de los comportamientos adictivos. El pediatra debe conocer estas conductas para recomendar buenas prácticas de uso.

Esta revisión narrativa, basada en bibliografía de PubMed Central, SciELO, recomendaciones nacionales e internacionales, tiene como objetivo informar y actualizar a los profesionales sobre la plataforma, sus características y sus recomendaciones de uso seguro.

Palabras clave: redes sociales; adolescente; problema de conducta; comportamiento adictivo.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02674>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02674.eng>

Cómo citar: Pedrouzo SB, Krynski L. Hiperconectados: las niñas, los niños y los adolescentes en las redes sociales. El fenómeno de *TikTok*. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202674.

^a Sociedad Argentina de Pediatría. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Silvina B. Pedrouzo: silvipedrouzo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 4-4-2022

Aceptado: 16-6-2022



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

El ser humano desde que nace forma parte de una red o agrupación llamada sociedad. Dentro de esa estructura, se comunica y comparte vínculos, y en esas relaciones con el otro puede nutrirse y desarrollarse. La socialización está en su naturaleza: conforma redes, busca grupos de pertenencia de acuerdo a sus emociones, necesidades e intereses.

En el año 1997 con la irrupción de Six Degrees –considerada la primera red social del mundo–, se produjo un cambio trascendental en el modo de relación entre las personas. A través de un listado de amigos, este sitio permitía localizar a otros miembros de la red, basándose en la teoría de los seis grados de separación, que afirma la posibilidad de conectar con cualquier otra persona del mundo en tan solo seis pasos.

Desde sus comienzos, las plataformas digitales de comunicación en red (servicios de red social) han revolucionado el modo de comunicarnos, relacionarnos, informarnos y entretenernos, desde los vínculos familiares hasta los sociales y laborales.

Si bien cada una tiene sus particularidades, todas ellas están basadas en la distribución de información por medio de redes de contactos y en la interacción por medio de identidades digitales, donde el usuario se encuentra en el centro de la generación y difusión de contenidos en distintos formatos.¹

El advenimiento de la web 2.0 en el año 2004 introdujo la posibilidad de interactuar, generar contenido y, principalmente, de formar parte de comunidades virtuales convirtiendo por primera vez al usuario en un integrante activo y protagonista. Este fenómeno impactó en las nuevas generaciones, especialmente en las más recientes, denominadas Z y Alpha (puramente digital).²

Los nativos digitales pueden desarrollar sus competencias tecnológicas tanto como sus habilidades analógicas. Para ellos, es difícil establecer un límite entre el mundo físico y el virtual. Los niños y niñas juegan en red, mientras los adolescentes se entretienen, se expresan y se relacionan en el universo virtual. Así definen y refuerzan su identidad, intercambian información (datos personales, imágenes, noticias, comentarios, preferencias, amistades, opiniones y datos sensibles), van dejando una huella digital indeleble, que delinea su reputación.³

Una encuesta realizada en varios países por AVG Internet Security (2010) a 2000 madres, reveló que “el nacimiento digital” de los bebés

ocurre alrededor de los 6 meses; descubrió que el 81 % de los niños menores de dos años tienen algún tipo de perfil o huella digital, con sus imágenes publicadas en línea, y una cuarta parte de ellos inicia su huella con la imagen del ultrasonido prenatal subida por sus progenitores.⁴

En tiempos de pandemia, las herramientas digitales y las redes sociales nos han permitido mantener las comunicaciones, el entretenimiento, la educación y el trabajo. Esto cambió definitivamente los patrones de consumo en todas las edades.⁵

A su vez, el uso excesivo de pantallas puede tener importantes efectos colaterales: sedentarismo digital o inactividad física; sobrepeso u obesidad (exposición a comerciales de alimentos no saludables); alteraciones del sueño (por efectos negativos de la luz azul sobre la secreción de melatonina); afectación de la cognición, de la memoria, de la atención, y bajo rendimiento académico en relación con la privación del sueño y la multitarea.⁶ Sumado a esto, se pueden facilitar situaciones de ciberacoso y comportamientos problemáticos.⁷ Esto repercute fuertemente en las tareas cotidianas con marcado deterioro en los ámbitos personal, familiar, social y académico.

Los pediatras tenemos un lugar privilegiado en el contacto periódico con las familias, que representa una gran oportunidad de intervenir en la prevención de los efectos nocivos.

La actividad de las nuevas generaciones en *TikTok* –una plataforma donde pueden crear, visualizar, compartir videos y retos virales– tiene impacto en su comportamiento. Sus publicaciones generan aprobaciones, comentarios y seguidores; esto estimula el circuito dopaminérgico de recompensa, que es la base de los comportamientos adictivos. El pediatra debe conocer estas conductas para poder recomendar buenas prácticas de uso.

El objetivo de esta revisión narrativa es informar y actualizar a los profesionales sobre la plataforma *TikTok*, sus características y sus recomendaciones de uso seguro en niños, niñas, adolescentes y adultos con menores a cargo.

La metodología utilizada consistió en la consulta de bases de datos como *PubMed Central*, *Scielo*, recomendaciones nacionales e internacionales, y bases estadísticas sobre uso de redes sociales y tendencias de los últimos 5 años. Palabras claves para la búsqueda: tik tok, adolescentes, redes sociales, comportamientos adictivos, efectos.

USO DE LAS REDES SOCIALES EN LA ACTUALIDAD: UN CAMBIO DE PARADIGMAS

Según el informe Digital 2022, existen 4620 millones de usuarios de redes sociales a nivel mundial (el 58 % de la población), lo que representa un crecimiento de más del 10 % con respecto al año previo a la pandemia.⁸ Las redes sociales ocuparon la mayor parte del tiempo de conexión durante 2021; en promedio 2 horas y 27 minutos más por día que el año anterior.⁸

Facebook es la plataforma social más utilizada del mundo, seguida por *YouTube* (con un crecimiento dos veces más rápido que el de *Facebook*); la tercera es *WhatsApp*. Las siguen *Instagram*, *WeChat* y *TikTok* (en quinta posición con 1000 millones de usuarios en el mundo), un 45 % más que en 2021.⁸

TikTok es la versión internacional de la aplicación Douyin creada en 2016 en China, lanzada para iOS y Android en 2017. Está disponible a partir de su fusión con Musical.ly en 2018 en más de 150 países.⁹ Según *Cocktail Marketing*, el 20 % de los usuarios tienen menos de 19 años y principalmente los jóvenes entre 13 y 18 años son los más activos en esta plataforma.¹⁰ De acuerdo al pronóstico de *eMarketer* e *Insider Intelligence*, durante 2022 *TikTok* se posicionará como la tercera red social detrás de *Facebook* e *Instagram*.¹¹

EL FENÓMENO DE TIKTOK

Las motivaciones de uso de esta aplicación en crecimiento vertiginoso son el entretenimiento, la comunicación y la autoexpresión. En ella se pueden visualizar, crear y compartir videos de temática libre, de corta duración (de 15 segundos a 3 minutos), recientemente este límite se elevó hasta 10 minutos. También permite diseñar retos virales o *challenges* (bailes, canciones, desafíos, bromas), que son compartidos con otros usuarios.⁸

Estas publicaciones generan gran cantidad de aprobaciones o “me gusta”, comentarios y seguidores que ayuda a los usuarios, o *tiktokers*, a sentirse valorados y aceptados.¹² Como ejemplo, podemos citar el de una joven filipina de 19 años, que usó la función de sincronización de labios con una canción de Jvke y con este posteo superó los 52 millones de “me gusta”.

Este reconocimiento social estimula el circuito dopaminérgico de recompensa (placentero), que es la base de los comportamientos adictivos y es lo que genera un fuerte incentivo para repetir estas acciones.^{12,13}

Como característica distintiva, la plataforma está desarrollada para que sus contenidos sean descargados y/o compartidos en todo el ecosistema virtual.

Su algoritmo de inteligencia artificial (IA) está especialmente desarrollado para ser adictivo, debido a que es capaz de obtener más información que otras aplicaciones en muy poco tiempo de acuerdo a la actividad del usuario y así recomendar eficazmente contenido y personalizar anuncios.¹⁴ Los permisos que requiere *TikTok* en los dispositivos incluyen acceder a la cámara, al micrófono, a la conexión wifi, a la lista de contactos y a la ubicación del usuario, por lo que puede obtener información de múltiples fuentes y aplicaciones.

La dinámica de la plataforma, su despliegue de navegación vertical hacia abajo, genera curiosidad y entonces, con un deslizamiento o *scroll* del *ticktoker*, se produce la reproducción sucesiva pero no automática de contenidos breves ajustados a sus intereses por IA.^{9,13} De este modo, el usuario permanece retenido en la aplicación e interactúa activa y pasivamente con una versión algoritmizada de él mismo y a su vez con otros usuarios, lo que genera que sea cada vez más atractiva.

En su interfaz aparecen dos opciones, una es la sección Para ti, con videos de desconocidos (seleccionados por IA de acuerdo a la actividad del usuario), disponible para mayores de 16 años, y la otra es la sección de los videos de los seguidores.

A su vez, la IA contribuye al marketing aportando continuamente información de acuerdo a los intereses del usuario.⁹

Es habitual que los niños, niñas y adolescentes configuren sus perfiles públicos como mayores de 16 años (la cuenta para menores es privada, de forma predeterminada) para así lograr el acceso irrestricto a todos los contenidos de la plataforma.¹⁵ De esta manera quedan expuestos a contenidos y lenguaje inapropiados, y a su vez exhiben su privacidad, lo que aumenta el riesgo de sufrir ciberacoso.

Una práctica habitual es compartir contenidos sin verificar o editar con la finalidad de conseguir más seguidores.⁷ También pueden exponerse a retos peligrosos, como, por ejemplo: el “*blackout challenge*” (contener la respiración hasta la pérdida de conocimiento), el “*benadryl challenge*” (luego de ingerir el antihistamínico, suben un video bajo sus efectos) o el “*coronavirus challenge*” (el desafío es lamer un retrete público).

INTELIGENCIA ARTIFICIAL, MECANISMOS, EFECTOS Y ALTO PODER ADICTIVO

TikTok le ofrece contenido personalizado al usuario, lo retiene y así retroalimenta su motor de recomendaciones; esto contribuye al comportamiento problemático.¹⁸

La noción de adicción no puede limitarse solamente a las sustancias químicas, ya que existen hábitos de comportamiento que pueden generar dependencia e interferir gravemente en la vida cotidiana de las personas: son las llamadas adicciones comportamentales.^{12,13}

Un estudio realizado con 3036 adolescentes en China reveló que el uso excesivo de esta plataforma puede generar daño en la memoria, aumento de los síntomas de depresión y ansiedad. Entre los jóvenes que presentaban uso problemático, se registró peor rendimiento al recordar secuencias de números y déficit en la memoria de trabajo.¹⁷

Otro estudio longitudinal examinó los efectos del tiempo excesivo de uso de las redes sociales en los adolescentes y la calidad del sueño; en relación con el rol moderador de los padres en limitar el uso de internet una hora antes de dormir y la presencia de dispositivos en la habitación. Estas reglas contribuyeron a mejorar la calidad del sueño, principalmente en los jóvenes que no presentaban uso problemático de las redes.⁸

En otro estudio, se comprobó la aparición de tics motores o verbales luego de visualizar videos de *influencers* que sufren o imitan el síndrome de Tourette. Son los llamados *TikTok tics*, que podrían ser una señal de alerta sobre el uso y su efecto en el comportamiento, que se propaga entre los jóvenes *tiktokers*. Muchos de los adolescentes diagnosticados con tics durante la pandemia tenían antecedentes de ansiedad o depresión, y el aislamiento podría haber actuado como desencadenante.¹⁸

La elección de la plataforma podría explicarse mediante la teoría de usos y gratificaciones, donde el usuario busca satisfacer sus necesidades: entretenimiento, relaciones interpersonales (compañía sustituta), identidad personal y vigilancia del entorno, en referencia a mantenerse actualizado e informado y “a no perderse nada”.^{12,19}

En *TikTok* los motores de búsqueda poseen una gran capacidad de filtrado y recopilación en función de los objetivos propios de la plataforma y de las marcas que generan publicidad en ella.¹⁶ Este filtrado de información provoca lo que se llama burbujas de filtro, donde el usuario solo

visualiza contenidos de su interés y pierde el poder de elección o autonomía; la información que recibe capta cada vez más su atención, genera más estímulo dopaminérgico y, en consecuencia, le impide discontinuar el uso.¹⁶ Como resultado, se produce una cámara de eco, donde solo se replica una fracción filtrada de contenidos y las visiones diferentes no están representadas. Entonces, sus interacciones solo se producen y viralizan entre usuarios con las mismas preferencias.¹⁶

Con respecto a los contenidos inapropiados, este motor puede reconocerlos y analizarlos, pero no tiene la habilidad para justificar su análisis.¹⁶ Entonces, se producen fallas en el filtrado y pueden aparecer contenidos extremos con discursos de odio, racismo, discriminación, promoción de anorexia.¹⁶

En cuanto a los temas de protección de datos, privacidad, seguridad y moderación de contenidos, los alcances de los algoritmos de esta plataforma no son claros. Esto ha despertado sospechas en algunos países como India, Australia y Estados Unidos, por la forma en que utiliza los datos, sumado a que es la red elegida por los más jóvenes.

En medio de estas controversias, *TikTok* actualizó sus políticas de privacidad y seguridad con respecto a la protección de menores en junio 2021.⁹

- Los menores de 13 años no pueden publicar ni comentar videos y el contenido es seleccionado para esta edad.⁹
- En niños y niñas de 13 a 15 años, las cuentas son privadas en forma predeterminada. Solo sus amigos pueden hacer comentarios y no pueden hacer dúos con otros usuarios. La función dúo solo está habilitada para las cuentas públicas y les permite publicar un video en la parte lateral de un video de otro usuario y luego reproducir ambos en forma simultánea.⁹
- *TikTok* también ofrece controles parentales, que se pueden activar desde la cuenta del menor o desde la cuenta del adulto con la función de sincronización familiar.⁹

Estas son las reglas vigentes, aunque el problema reside en que, generalmente, los menores de 16 años pueden abrir sus cuentas con datos inexactos, como la fecha de nacimiento, porque no existe un sistema que los verifique. De esta manera, acceden a la opción de cuentas para mayores sin el consentimiento de sus padres y sin restricciones.¹⁵

Como dato relevante, *Common Sense Media* recomienda esta aplicación para adolescentes mayores de 15 años, debido a cuestiones de preservar la privacidad y evitar el contenido para adultos.¹⁵

RECOMENDACIONES DE USO SEGURO DE TIKTOK

Si bien estas recomendaciones están realizadas basadas en *TikTok*, pueden hacerse extensivas a otras redes con el objetivo de navegar en forma segura.

- No se recomienda su uso antes de los 13 años (términos y condiciones).⁹
 - Acompañar a los niños, niñas y adolescentes en la configuración de la privacidad y seguridad (configuración de usuario y contraseñas seguras).²⁰
 - Limitar el acceso a imágenes e información a las personas más cercanas.²⁰
 - Evitar revelar datos sensibles en publicaciones y comentarios, sobre todo los concernientes a origen racial, étnico, opiniones religiosas y/o políticas, información sobre su salud y su sexualidad. En Argentina, la Ley 25326 de Protección de los Datos Personales reconoce y garantiza estos derechos.²⁰
 - Educar acerca de la huella digital en las redes, ya que esta configura su identidad digital, es indeleble y es pública.²⁰
 - Ayudar a construir una opinión crítica sobre la información recibida por este medio, ya que circula publicidad engañosa, así como también evitar exposición a contenidos inapropiados y ciberacoso.²⁰
 - Brindar apoyo, educación y herramientas de protección frente a estos riesgos. Reconocer estas situaciones puede colaborar en reportar y bloquear a los usuarios malintencionados, o en pedir ayuda a un adulto.²⁰
 - Activar los controles parentales de la plataforma. De esta forma, los padres y representantes legales pueden abrir una cuenta en *TikTok* y vincularla con la de los menores a través del modo de seguridad familiar, que ofrece múltiples opciones (dentro del modo Bienestar Digital).⁹
- Entre las opciones, se puede gestionar el tiempo de uso máximo hasta 2 horas al día. Al transcurrir este lapso, el sistema solicita un código para poder reiniciarlo. Esta clave solo la debe conocer el adulto responsable para permitir el acceso.
- Explorar otras opciones para configurar

controles desde el celular, como el *Family Link* de Google. Entre sus funciones, se puede controlar la actividad, administrar aplicaciones, establecer límites de tiempo, bloquear el dispositivo y conocer su ubicación. (https://families.google.com/intl/es-419_ALL/familylink/)

- Promover el equilibrio entre las horas del sueño, la actividad física y el uso de las redes, de acuerdo a directrices propuestas por la Organización Mundial de la Salud sobre actividad física y hábitos sedentarios. (*WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior: at a glance*).
- Evitar el uso una hora antes de ir a dormir y durante las comidas principales, alejar los dispositivos de la habitación durante la noche. Los adultos deben dar el ejemplo y crear espacios libres de tecnología en el hogar. Las familias pueden consultar el *Family Media Use Plan* como herramienta para lograr un uso adecuado: (<https://www.healthychildren.org/Spanish/media/Paginas/default.aspx>).
- Estimular las actividades al aire libre y los encuentros sociales.
- Priorizar los contenidos educativos y las comunicaciones con familiares y amigos al utilizar redes sociales.

Es aconsejable que las reglas de uso de *TikTok* y otras redes sociales sean consensuadas en familia priorizando y comprendiendo los intereses y características del niño, niña y adolescente; el contexto en que se usa y, principalmente, los contenidos a los que accede y comparte.²¹ Es fundamental establecer acuerdos hasta lograr la autonomía, para evitar que abran cuentas ocultas, lo que implica mayores riesgos.

Debemos reconocer los beneficios potenciales de esta red social: se puede utilizar con fines didácticos y educativos para alcanzar una gran cantidad de usuarios en poco tiempo. En plena pandemia, por ejemplo, se viralizaron videos sobre lavado de manos o uso de barbijo con la finalidad de mitigar la propagación del coronavirus.

Por último, Unicef ha realizado recomendaciones generales en *El estado mundial de la infancia 2017: Niños en un mundo digital* para proteger a los niños y niñas, donde manifiesta que debemos proporcionarles un acceso de alta calidad, proteger su privacidad e identidad, y evitar los daños en línea, así como también brindar alfabetización digital y ponerlos en el centro de la política digital.

CONCLUSIONES

Esta actualización brinda al pediatra herramientas para acompañar a los niños, niñas y adolescentes a navegar en forma segura en *TikTok*, una de las redes más utilizadas, con alto poder adictivo y que, a pesar de sus políticas de privacidad y protección de menores, requiere la supervisión de los adultos para el uso.

Podemos concluir que la exposición a determinados contenidos en las redes sociales y sus consecuencias forman parte de un fenómeno de alto impacto en la edad pediátrica que requiere seguir siendo investigado. ■

Agradecimiento

Al Dr. Ariel Melamud y a la Dra. Paula Otero por la lectura preliminar del manuscrito y sus valiosos aportes.

REFERENCIAS

- De Rivera J. Introducción. En La socialización tecnológica: La expresión de la identidad personal y nuevas formas de relación social en las redes sociales de internet. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2010. Págs.5-11.
- Prensky M. Digital Natives, Digital Immigrants Part 1. *Horizon*. 2001; 9(5):1-6.
- Alonso J. Identidad y reputación digital. *Evoca*. 2011; 5:5-10.
- Los riesgos del nacimiento digital. BBC NEWS Mundo. 8 de octubre de 2010. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias/2010/10/101008_1010_redes_sociales_vida_digital_ninos_bebes_dc
- Gavoto L, Terceiro D, Terrasa S. Pantallas, niños y confinamiento en pandemia: ¿debemos limitar su exposición? *Evid ActualPráct Ambul*. 2020; 23(4):e002097.
- van den Eijnden RJJM, Geurts SM, Ter Bogt TFM, van der Rijst VG, Koning IM. Social Media Use and Adolescents' Sleep: A Longitudinal Study on the Protective Role of Parental Rules Regarding Internet Use Before Sleep. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3):1346.
- Kumar VL, Goldstein MA. Cyberbullying and Adolescents. *Curr Pediatr Rep*. 2020; 8(3):86-92.
- Digital report 2022: el informe sobre las tendencias digitales, redes sociales y mobile. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: <https://wearesocial.com/es/blog/2022/01/digital-report-2022-el-informe-sobre-las-tendencias-digitales-redes-sociales-y-mobile/>
- Tik tok [Internet]. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.tiktok.com/following?lang=es>
- Estadísticas de Tik Tok. 2021. [Consulta: 1 de marzo 2022]. Disponible en: <https://cocktailmarketing.com.mx/estadisticas-de-tiktok/>
- Mad Latam. Pronósticos posicionan a TikTok como la tercera red social más grande del mundo. We are social. 2021. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: <https://madlatam.com/plataformas/pronosticos-posicionan-a-tiktok-como-la-tercera-red-social-mas-grande-del-mundo/>
- Montag C, Yang H, Elhai JD. On the psychology of TikTok use: a first glimpse from empirical findings. *Front Public Health*. 2021; 9:641673.
- Koetsier J. Digital Crack Cocaine: The science behind Tik Tok 's Success. *Forbes*. 2020 Jan 18. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: <https://www.forbes.com/sites/johnkoetsier/2020/01/18/digital-crack-cocaine-the-science-behind-tiktoks-success/?sh=246a7bb378be>
- Brennan M. Attention Factory: The story of Tik Tok and China 's Byte Dance. 2020.
- Ucciferri F. Guía para padres sobre Tik Tok. San Francisco, CA: Common sense media; 2021. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: https://www.common sense media.org/espanol/blog/guia-para-padres-sobre-tiktok#que_es
- Grandinetti J. Examining embedded apparatuses of AI in Facebook and TikTok. *AI Soc*. 2021; 1-14.
- Sha P, Dong X. Research on Adolescents Regarding the Indirect Effect of Depression, Anxiety, and Stress between TikTok Use Disorder and Memory Loss. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(16):8820.
- Olvera C, Stebbins G, Goetz C, Kompoliti K. Tik Tok Tics: A Pandemic Within a Pandemic. *Mov Disord Clin Pract*. 2021; 8(8):1200-5.
- Shao J, Lee S. The Effect of Chinese Adolescents' Motivation to Use Tik Tok on Satisfaction and Continuous Use Intention. *J Convergence Cult Technol*. 2020; 6(2):107-15.
- Fundación Evolución. Redes sociales, ciberbullying, grooming, huella digital y navegación segura, entre otros: Familias a la escuela. Ciudad de Buenos Aires: Ministerio de Educación; 2022. [Acceso: 1 de marzo 2022]. Disponible en: <https://biblioteca-digital.bue.edu.ar/frontend/familias-a-la-escuela/8783/7977/download>
- Cheng E, Wilkinson T. Agonizing Over Screen Time? Follow the Three C 's. *New York Times*. 2020 Apr 13: Sect. F:5. [Acceso: 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/04/13/parenting/manage-screen-time-coronavirus.html>

Hyperconnected: children and adolescents on social media. The TikTok phenomenon

Silvina B. Pedrouzo^a , Laura Krynski^a 

ABSTRACT

Network communication digital platforms have revolutionized the way we communicate, get information, and entertain ourselves; they have had a major impact on the new generations.

The pandemic has increased consumption patterns at all ages and its consequences: a sedentary lifestyle, obesity, sleep, psychological, cognitive, memory/attention, and academic performance disorders, problematic behaviors, and risks of cyberbullying.

The activity of the new generations on TikTok –a platform that allows them to create, view, share videos and viral challenges– has affected their behavior. Their posts lead to likes, comments, and followers; this stimulates the dopaminergic reward system, which is the basis of addictive behaviors. Pediatricians should be aware of these behaviors in order to recommend good practices.

The objective of this narrative review, based on the bibliography from PubMed Central, SciELO, national and international recommendations, is to provide information and an update to health care providers on TikTok, its characteristics, and the recommendations for safe use.

Key words: social media; adolescent; behavior problem; addictive behavior.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02674>.eng

To cite: Pedrouzo SB, Krynski L. Hyperconnected: children and adolescents on social media. The TikTok phenomenon. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202674.

^a Sociedad Argentina de Pediatría. City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Silvina B. Pedrouzo: silvipedrouzo@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-4-2022

Accepted: 6-16-2022



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

From birth, human beings are part of a network or group called society. Within this structure, humans communicate and share bonds; and in these relationships with others, they become nourished and develop. Socialization is in human nature: humans form networks, seek groups of belonging according to their emotions, needs, and interests.

In 1997, with the emergence of Six Degrees—considered the world's first social networking site—, a transcendental change occurred in the way people related to each other. Through a list of friends, Six Degrees made it possible to locate other members of the network, based on the theory of the six degrees of separation, which affirms the possibility of connecting with any other person in the world in just six steps.

Since their inception, network communication digital platforms (social networking services) have revolutionized the way we communicate, relate, get information, and entertain ourselves, from family ties to social and work relationships.

Although each platform has its characteristics, all of them are based on the distribution of information through contact networks and interaction through digital identities, where the user is at the center of the creation and dissemination of content in different formats.¹

The emergence of Web 2.0 in 2004 introduced the possibility of interacting, creating content and, above all, being part of virtual communities, making the user an active member and the lead character for the first time. This phenomenon had an impact on the new generations, especially on the most recent ones, called Gen Z and Gen Alpha (purely digital natives).²

Digital natives can develop their technological competencies as well as their analog skills. For them, it is difficult to establish a boundary between the physical and virtual worlds. Children play online, whereas adolescents entertain themselves, express themselves, and interact in the virtual world. In this way, they define and reinforce their identity, exchange information (personal data, images, news, comments, preferences, friendships, opinions, and sensitive data), and leave an indelible digital footprint that outlines their reputation.³

A survey conducted in several countries by AVG Internet Security (2010) to 2000 mothers showed that the “digital birth” of babies occurs at approximately 6 months of age; it found that 81% of children under 2 years old have some kind of

profile or digital footprint, with their images posted online, and 25% of them start their footprint with the prenatal ultrasound image uploaded by their parents.⁴

In times of the pandemic, digital tools and social media have allowed us to maintain communications, entertainment, education, and work. This has definitely changed consumption patterns across all ages.⁵

In turn, excessive screen use may have important side effects: digital sedentary leisure or physical inactivity, overweight or obesity (exposure to unhealthy food advertising), sleep disturbances (due to the negative effects of blue light on melatonin secretion), impairment of cognition, memory, attention, and poor academic performance in relation to sleep deprivation and multitasking.⁶ In addition, cyberbullying and problematic behaviors may be facilitated.⁷ This has a strong impact on daily tasks with a marked deterioration in the personal, family, social, and academic settings.

Pediatricians play a privileged role in the periodic contact with families, which represents a great opportunity to intervene and prevent harmful effects.

The activity of the new generations on TikTok—a platform that allows them to create, view, share videos and viral challenges—has affected their behavior. Their posts lead to likes, comments, and followers; this stimulates the dopaminergic reward system, which is the basis of addictive behaviors. Pediatricians should be aware of these behaviors in order to recommend good practices.

The objective of this narrative review is to provide information and an update to health care providers on TikTok, its characteristics, and the recommendations for safe use among children, adolescents, and adult caregivers.

The methodology consisted in searching the PubMed Central and SciELO databases, national and international recommendations, and the statistics of social media use and tendencies for the past 5 years. The search key words included tiktok, adolescents, social media, addictive behaviors, effects.

SOCIAL MEDIA USE AT PRESENT: A PARADIGM SHIFT

According to the Digital Report 2022, there are 4620 million social media users worldwide (58% of the population), which accounts for a growth of more than 10% compared to the year before the pandemic.⁸ Social media took up most of

online time during 2021; on average 2 hours and 27 minutes more per day than the previous year.⁸

Facebook is the most used social platform worldwide, followed by YouTube (growing twice as fast as Facebook) and WhatsApp in the third place. They are followed by Instagram, WeChat, and TikTok (fifth with 1 billion users worldwide), 45% more than in 2021.⁸

TikTok is the international version of the Douyin app created in 2016 in China and launched for iOS and Android in 2017. After Musical.ly merged with Douyin in 2018, TikTok is now available in more than 150 countries.⁹ According to Cocktail Marketing, 20% of users are under 19 years, and mainly young people between 13 and 18 years are the most active on this platform.¹⁰ According to a forecast by eMarketer and Insider Intelligence, during 2022, TikTok will position itself as the third social media behind Facebook and Instagram.¹¹

THE TIKTOK PHENOMENON

The reasons for using this rapidly growing app include entertainment, communication, and self-expression. It allows people to view, create, and share videos about any topic with a short duration (from 15 seconds to 3 minutes), which has recently been extended to 10 minutes. It also allows designing viral challenges (dances, songs, challenges, pranks), which are shared with other users.⁸

These posts generate a large number of likes, comments, and followers that help users, or tiktokers, feel valued and accepted.¹² For example, a 19-year-old Filipina girl lip-syncing to a Jvke song surpassed 52 million likes.

Such social recognition stimulates the dopaminergic reward (pleasure) system, which is the basis of addictive behaviors and is what creates a strong incentive to repeat these actions.^{12,13}

As a distinctive feature of its development, TikTok contents can be downloaded and/or shared throughout the digital ecosystem.

Its artificial intelligence (AI) algorithm is specially developed to be addictive because it is able to obtain more information than other apps in a very short time according to the user's activity and thus effectively recommend content and personalize ads.¹⁴ The device permissions required by TikTok include access to the camera, microphone, Wi-Fi connection, contact list, and user location, so it can obtain information from multiple sources and apps.

The platform's dynamics, its vertical swipe navigation, is a curiosity trap and, then, tiktokers scroll down to find the successive but not automatic reproduction of short videos adjusted to their interests by AI.^{9,13} In this way, TikTok retains users, who interact actively and passively with an algorithmized version of themselves and in turn with other users, which makes it increasingly attractive.

TikTok's interface offers 2 options: the For You feed, with videos posted by strangers (selected by AI according to the user's activity), available for people older than 16 years, and the section with a feed of videos posted by followers.

In turn, the AI contributes to marketing by continuously providing information according to the user's interests.⁹

It is common for children and adolescents to set up their public profiles as older than 16 years (the account for minors is private by default) in order to gain unrestricted access to all content on the platform.¹⁵ In this way, they may be exposed to inappropriate content and language and, in turn, display their privacy, which increases the risk of cyberbullying.

It is a common practice to share unverified or unedited content in order to get more followers.⁷ User may also expose themselves to dangerous challenges, such as the "blackout challenge" (holding their breath until they lose consciousness), the "Benadryl challenge" (uploading a video under the effects of this antihistamine), or the "coronavirus challenge" (licking a public toilet).

ARTIFICIAL INTELLIGENCE, MECHANISMS, EFFECTS, AND HIGH ADDICTIVE POWER

TikTok delivers personalized content to users, retains them and thus provides feedback to its recommendation engine; this contributes to problematic behavior.¹⁸

The notion of addiction cannot be restricted only to chemical substances, since there are behavioral habits that may generate dependence and seriously interfere with people's daily lives: these are called behavioral addictions.^{12,13}

A study conducted in China in 3036 adolescents revealed that excessive TikTok use may lead to memory impairment, increased symptoms of depression, and anxiety. Among young people with problematic use, a poorer performance in remembering sequences of numbers and deficit in working memory were recorded.¹⁷

Another longitudinal study examined the effects of excessive time using social media among adolescents and sleep quality; and this in relation to the moderating role played by parents in limiting Internet use 1 hour before bedtime and the presence of devices in the bedroom. These rules contributed to improving sleep quality, mainly among youth who did not show a problematic social media use.⁸

Another study verified the onset of motor or vocal tics after watching videos of influencers suffering from or mimicking Tourette syndrome. These are the so-called TikTok tics, which could be a warning sign about its use and its effects on behavior, increasingly common among young tiktokers. Many of the adolescents diagnosed with tics during the pandemic had a history of anxiety or depression, and isolation could have acted as a triggering factor.¹⁸

The choice of TikTok may be explained by the use and rewards theory, where users seek to satisfy their needs: entertainment, interpersonal relationships (surrogate companionship), personal identity, and surveillance of the environment, in reference to keeping updated and informed and the “fear of missing out.”^{12,19}

The TikTok search engines have a great filtering and compiling capacity based on the platform’s own objectives and those of the brands that advertise on it.¹⁶ Such information filtering causes what are known as filter bubbles, where users see only content of interest to them and lose the power of choice or autonomy; the information they receive increasingly captures their attention, generates more dopaminergic stimulation and, consequently, prevents them from discontinuing the app use.¹⁶ As a result, an echo chamber is produced, where only a filtered fraction of content is replicated and different views are not represented. Therefore, interactions and viralizations occur only among users with the same preferences.¹⁶

In relation to inappropriate content, the TikTok engine can recognize and analyze it, but lacks the ability to justify its analysis.¹⁶ So, filtering failures occur and extreme content of hate speech, racism, discrimination, and promotion of anorexia may be displayed.¹⁶

Regarding the issues of data protection, privacy, security, and content moderation, the scope of the algorithms of this platform is not clear. This has aroused suspicions in some countries –including India, Australia, and the United States– due to the way TikTok uses data,

in addition to the fact that it is the social media of choice for the youngest users.

In the midst of these controversies, TikTok updated its privacy and security policies regarding the protection of minors in June 2021.⁹

- Children under 13 years of age cannot post or comment on videos, and content is selected for this age group.⁹
- Default privacy setting for accounts of children aged 13-15 years. Only their friends can comment and they cannot duet with other users. The duet feature is only enabled for public accounts and allows users to post their video side-by-side with a video from another user.⁹
- TikTok also offers parental controls, which can be activated from the child’s account or from the adult’s account with the family pairing feature.⁹

These are the current rules, although the problem lies in the fact that, generally, children younger than 16 years open their accounts providing false data, such as date of birth, because there is no system in place to verify them. In this way, they access the adult account option without asking for their parents’ consent and without restrictions.¹⁵

As a relevant fact, Common Sense Media recommends this application for teenagers as of 15 years old due to privacy concerns and to avoid adult content.¹⁵

RECOMMENDATIONS FOR SAFE TIKTOK USE

Although these recommendations are based on TikTok, they may be extended to other social media for the purpose of safe browsing.

- Avoid social media use before the age of 13 years (terms and conditions).⁹
- Accompany children and adolescents in the setting of privacy and security (user settings and secure passwords).²⁰
- Limit access to images and information to users closest to children.²⁰
- Avoid disclosing sensitive data in posts and comments, especially those concerning racial, ethnicity, religious and/or political opinions, health information, and sexuality. In Argentina, Law no. 25326 for the Protection of Personal Data recognizes and guarantees these rights.²⁰
- Educate children about their digital footprint in social media, since it shapes their digital identity and is public and permanent.²⁰
- Help children develop a critical opinion about

the information received through this platform due to the circulation of misleading advertising and avoid exposure to inappropriate content and cyberbullying.²⁰

- Provide support, education, and tools to protect them from these risks. Recognizing these situations may help with reporting and blocking malicious users or asking for help from an adult.²⁰
- Activate the platform's parental controls. In this way, parents and legal guardians may open an account on TikTok and link it with that of children through the family safety mode, which offers multiple options (within the Digital Wellbeing feature).⁹ Options include the possibility of establishing a maximum of 2 hours of use per day. At the end of this period, the system requests a code to be able to restart it. This code must only be known by the responsible adult to allow access.
- Explore other options for setting up controls from your mobile device, such as Google Family Link. Its features allow to monitor activity, manage apps, set time limits, lock your device, and know your location (https://families.google.com/intl/es-419_ALL_familylink/).
- Promote a balance between sleeping hours, physical activity, and social media use according to the guidelines proposed by the World Health Organization on physical activity and sedentary habits (WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior: at a glance).
- Avoid use 1 hour before bedtime and during lunch or dinner, keep devices away from the bedroom during the night. Adults should lead by example and create technology-free spaces at home. Families may check the Family Media Use Plan, a tool to achieve appropriate use (<https://www.healthychildren.org/Spanish/media/Paginas/default.aspx>).
- Encourage outdoor activities and social gatherings.
- Prioritize educational content and communication with the family and friends when using social media.

It is advisable that the rules for using TikTok and other social media be agreed upon as a family, prioritizing and understanding the interests and characteristics of children and adolescents, the context in which they are used and, above all, the content they access and share.²¹ It is

essential to establish agreements until they reach autonomy so as to prevent them from opening hidden accounts, which implies greater risks.

We must recognize the potential benefits of TikTok: it can be used for educational and teaching purposes to reach a large number of users in a short time. In the midst of the pandemic, for example, videos on hand washing or mask use went viral to mitigate the spread of COVID-19.

Lastly, the UNICEF's report *The State of the World's Children 2017: Children in a Digital World* includes recommendations to protect children and states that we must provide them with high-quality access, protect their privacy and identity, prevent online harm, provide digital literacy, and put them at the center of digital policy.

CONCLUSIONS

This update provides pediatricians with tools to help children and adolescents safely use TikTok, one of the most widely used social media, with a high addictive power and which, despite its privacy and child protection policies, still requires adult supervision.

We can conclude that exposure to certain content on social media and its consequences are part of a high-impact phenomenon in the pediatric population that requires further research. ■

Acknowledgments

We would like to thank Ariel Melamud, M.D., and Paula Otero, M.D., for reading the manuscript and their valuable suggestions.

REFERENCES

1. De Rivera J. Introducción. In La socialización tecnológica: La expresión de la identidad personal y nuevas formas de relación social en las redes sociales de internet. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2010. Pages.5-11.
2. Prensky M. Digital Natives, Digital Immigrants Part 1. *Horizon*. 2001; 9(5):1-6.
3. Alonso J. Identidad y reputación digital. *Evoca*. 2011; 5:5-10.
4. Los riesgos del nacimiento digital. BBC NEWS Mundo. 8 de octubre de 2010. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: https://www.bbc.com/mundo/noticias/2010/10/101008_1010_redes_sociales_vida_digital_ninos_bebes_dc
5. Gavoto L, Terceiro D, Terrasa S. Pantallas, niños y confinamiento en pandemia: ¿debemos limitar su exposición? *Evid Actual Práct Ambul*. 2020; 23(4):e002097.
6. van den Eijnden RJJM, Geurts SM, Ter Bogt TFM, van der Rijst VG, Koning IM. Social Media Use and Adolescents' Sleep: A Longitudinal Study on the Protective Role of Parental Rules Regarding Internet Use Before Sleep. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3):1346.
7. Kumar VL, Goldstein MA. Cyberbullying and Adolescents. *Curr Pediatr Rep*. 2020; 8(3):86-92.
8. Digital report 2022: el informe sobre las tendencias digitales,

- redes sociales y mobile. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://wearesocial.com/es/blog/2022/01/digital-report-2022-el-informe-sobre-las-tendencias-digitales-redes-sociales-y-mobile/>
9. Tik tok [Internet]. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://www.tiktok.com/following?lang=es>
 10. Estadísticas de Tik Tok. 2021. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://cocktailmarketing.com.mx/estadisticas-de-tiktok/>
 11. Mad Latam. Pronósticos posicionan a TikTok como la tercera red social más grande del mundo. We are social. 2021. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://madlatam.com/plataformas/pronosticos-posicionan-a-tiktok-como-la-tercera-red-social-mas-grande-del-mundo/>
 12. Montag C, Yang H, Elhai JD. On the psychology of TikTok use: a first glimpse from empirical findings. *Front Public Health*. 2021; 9:641673.
 13. Koetsier J. Digital Crack Cocaine: The science behind Tik Tok's Success. *Forbes*. 2020 Jan 18. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://www.forbes.com/sites/johnkoetsier/2020/01/18/digital-crack-cocaine-the-science-behind-tiktoks-success/?sh=246a7bb378be>
 14. Brennan M. Attention Factory: The story of Tik Tok and China's Byte Dance. 2020.
 15. Ucciferri F. Guía para padres sobre Tik Tok. San Francisco, CA: Common sense media; 2021. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: https://www.common sense media.org/espanol/blog/guia-para-padres-sobre-tiktok#que_es
 16. Grandinetti J. Examining embedded apparatuses of AI in Facebook and TikTok. *AI Soc*. 2021; 1-14.
 17. Sha P, Dong X. Research on Adolescents Regarding the Indirect Effect of Depression, Anxiety, and Stress between TikTok Use Disorder and Memory Loss. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(16):8820.
 18. Olvera C, Stebbins G, Goetz C, Kompolti K. Tik Tok Tics: A Pandemic Within a Pandemic. *Mov Disord Clin Pract*. 2021; 8(8):1200-5.
 19. Shao J, Lee S. The Effect of Chinese Adolescents' Motivation to Use Tik Tok on Satisfaction and Continuous Use Intention. *J Convergence Cult Technol*. 2020; 6(2):107-15.
 20. Fundación Evolución. Redes sociales, ciberbullying, grooming, huella digital y navegación segura, entre otros: Familias a la escuela. Ciudad de Buenos Aires: Ministerio de Educación; 2022. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://biblioteca-digital.bue.edu.ar/frontend/familias-a-la-escuela/8783/7977/download>
 21. Cheng E, Wilkinson T. Agonizing Over Screen Time? Follow the Three C's. *New York Times*. 2020 Apr 13: Sect. F:5. [Accessed on: March 1st, 2022]. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/04/13/parenting/manage-screen-time-coronavirus.html>

Enfermedad hepática en la fibrosis quística pediátrica. Una revisión de los conocimientos actuales

Guillermo Costaguta^a , Natalie Patey^b, Fernando Álvarez^{a,c}

RESUMEN

La fibrosis quística, la segunda enfermedad genética más frecuente, es el resultado de una proteína de canal mutada, la CFTR, que secreta iones de cloro que fluidifican las secreciones.

La esperanza de vida en los pacientes ha aumentado en años recientes gracias a mejoras en el tratamiento. No obstante, las complicaciones hepáticas son la tercera causa de muerte y la comprensión de su fisiopatología es aún deficiente.

Se considera que la obstrucción biliar secundaria a la presencia de secreciones espesas conduce a la cirrosis. Sin embargo, el ácido ursodesoxicólico no ha modificado la historia natural. Además, la presencia de hipertensión portal en ausencia de cirrosis no puede ser explicada.

Se ha propuesto el rol de la CFTR como modulador de tolerancia inmune, que explica la presencia de una inflamación portal persistente que culmina en fibrosis. El eje intestino-hígado tendría un rol importante en la presentación y la progresión de esta enfermedad.

Palabras clave: hepatopatías; fibrosis quística; regulador de conductancia de transmembrana de fibrosis quística; vena porta/patología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02905>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02905.eng>

Cómo citar: Costaguta G, Patey N, Álvarez F. Enfermedad hepática en la fibrosis quística pediátrica. Una revisión de los conocimientos actuales. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202905.

^a Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Centre Hospitalier Universitaire Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal, Montreal, Canadá; ^b Departamento de Anatomía Patológica, Centre Hospitalier Universitaire Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal, Montreal, Canadá; ^c Departamento de Pediatría, Université de Montréal, Montreal, Canadá.

Correspondencia para Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3-11-2022

Aceptado: 9-1-2023



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 fibrosis quística (FQ) es la segunda enfermedad genética más frecuente en la infancia, afecta a 1 de 2500 recién nacidos vivos. Compleja, heterogénea y multiorgánica, afecta todos los epitelios secretores, predominantemente los pulmones, el páncreas y el tracto gastrointestinal.¹

Es la consecuencia de mutaciones en el gen de la proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR* por sus siglas en inglés), ubicado en el cromosoma 7, que codifica para un canal transportador de iones de cloro e intercambia bicarbonato.²⁻⁵

Los compromisos pancreático y pulmonar son los principales responsables de la morbimortalidad, pero la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística es la tercera causa de muerte. Las nuevas terapias han mejorado la esperanza de vida, que era de 20 años en 1980, hasta más de 45 años en 2017. Estos cambios han provocado la aparición de nuevos desafíos en el seguimiento de estos pacientes.^{6,7}

Aún existen numerosas preguntas por responder sobre la enfermedad hepática, pero nosotros intentaremos resumir los conocimientos actuales de la fisiopatología.

LA CFTR EN EL HÍGADO

La CFTR se encuentra expresada en altos niveles en las membranas apicales de las células epiteliales de los ductos biliares. La disminución de la secreción de bicarbonato por parte de los colangiocitos los expone al efecto tóxico de los ácidos biliares y este podría ser uno de los mecanismos de la enfermedad hepática en la FQ.⁸ En las últimas dos décadas, ha surgido nueva evidencia que sugiere que la distribución de la CFTR es más ubicua que lo pensado,⁹⁻¹² y, en un artículo reciente, investigadores han usado la reconstrucción en 3D para demostrar su presencia en los autofagosomas de macrófagos humanos utilizando LC3, una proteína asociada a los microtúbulos.¹³

La función de la CFTR en estas células es motivo de debate, pero, dado que el 80 % de los macrófagos fijos del cuerpo humano se encuentra en el hígado, su presencia en dichas células es importante. Los macrófagos tienen un rol central en las respuestas inmunes, la eliminación de restos celulares y el depósito de colágeno, por lo que es posible que mutaciones en la CFTR modifiquen su capacidad de responder a diferentes estímulos, o lo hagan de manera

anormal a estímulos no-patogénicos.^{2,3,14,15}

ENFERMEDAD HEPÁTICA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

La enfermedad hepática en la FQ (CFLD por sus siglas en inglés) es heterogénea y definida en diferentes guías como la presencia de cirrosis, hipertensión portal o compromiso hepático demostrado por anomalías intermitentes o persistentes de las enzimas hepáticas, esteatosis, fibrosis, colangiopatía y/o la presencia de anomalías en las ecografías.^{7,16,17} Las guías europeas consideran el diagnóstico de CFLD con al menos dos de los siguientes hallazgos: 1) hepatomegalia y/o esplenomegalia; 2) enzimas hepáticas anormales; 3) compromiso hepático al examen ecográfico (hígado heterogéneo, nodularidad, hipertensión portal o anomalías biliares).^{7,18-20} Es importante notar que menos del 50 % tiene signos clínicos y bioquímicos de compromiso hepático, y solo el 25 % de ellos posee signos clínicos y ecográficos, o bioquímicos y ecográficos.²⁰

Usando los criterios europeos, Boëlle y col.,²⁰ encontraron que la enfermedad hepática es la tercera causa de muerte en la FQ: el 3 % de ellas. La CFLD grave es diagnosticada antes de la pubertad, en el 40 % de los casos antes de los 12 años de vida. La incidencia se incrementa hasta la tercera década y se estabiliza a los 25 años.

Colestasis neonatal

A pesar de ser infrecuente, la FQ es parte de los diagnósticos diferenciales de colestasis neonatal, que explica menos del 2 % de los casos.^{1,3,21} La colestasis parece ser un hallazgo común en aquellos pacientes que presentaron íleo meconial, pero no existen diferencias significativas en el desarrollo de cirrosis entre los pacientes con antecedentes de colestasis y aquellos sin.²²⁻²⁴ Por otro lado, la mayoría de los pacientes que cursaron una colestasis neonatal sin otras complicaciones tienen un buen pronóstico a futuro con rápida resolución de los síntomas.^{23,25-27}

Cirrosis biliar focal

La cirrosis biliar focal (CBF) se caracteriza por la presencia de espacios portales engrosados con inflamación y fibrosis, colestasis con reacción ductular y la presencia de tapones de material eosinofílico en los ductos biliares afectados.^{1,27}

Desafortunadamente, la CBF es un diagnóstico histológico que se encuentra en el

11 % de los lactantes, en el 26 % de los pacientes al año de vida y en hasta el 70 % de los adultos. A pesar de que una resonancia magnética puede mostrar hallazgos compatibles, la CBF es silente en la mayoría de los pacientes, sin ninguna evidencia en las pruebas bioquímicas.^{1,7,20,27} La CBF es considerada como el primer paso en la progresión de la enfermedad hacia la siempre sintomática cirrosis multilobular. Sin embargo, los pocos estudios prospectivos existentes permiten estimar el riesgo entre el 0,8 % y el 8 %.^{7,23,27}

Cirrosis multilobular

La cirrosis multilobular se encuentra presente en aproximadamente el 10 % de los pacientes y es una entidad diferente a la CBF: mientras que esta última es un hallazgo histológico, la cirrosis multilobular puede detectarse durante el examen físico como un hígado aumentado de tamaño, firme y nodular, o en estadios más tardíos con signos de hipertensión portal.^{3,27,28} Sin embargo, a diferencia de otras formas de cirrosis, existe una notable ausencia de hallazgos clínicos previo a la aparición de la hipertensión portal o sus complicaciones, y no es inusual que un episodio de hemorragia variceal sea el primer signo de enfermedad hepática avanzada.^{20,29} En la histología, se observa depósito difuso de colágeno que se extiende entre los tractos portales, que delimita múltiples nódulos de regeneración con parénquima sano entre ellos. Desafortunadamente, la biopsia hepática tiene sus limitaciones debido a la distribución heterogénea de los hallazgos.^{1,22,30} Además, incluso con dichos hallazgos, es difícil diferenciar esta entidad de una hiperplasia nodular regenerativa.

A diferencia de la CBF, la cirrosis multilobular se observa principalmente en los pacientes pediátricos; la mayoría de los diagnósticos se confirman entre la primera y la segunda década, sin un aumento significativo de la prevalencia en años posteriores.^{30,31}

Los estudios de función hepática suelen permanecer normales o tal vez discretamente alterados, lo cual sugiere una baja sensibilidad para ser utilizados como despistaje. Sin embargo, la esplenomegalia y el hiperesplenismo son constantes.^{22,31-33}

La cirrosis multilobular puede detectarse en estudios por imágenes como un hígado con parénquima heterogéneo con atenuación de la transmisión del ultrasonido. La presencia de nodularidad, compatible también con

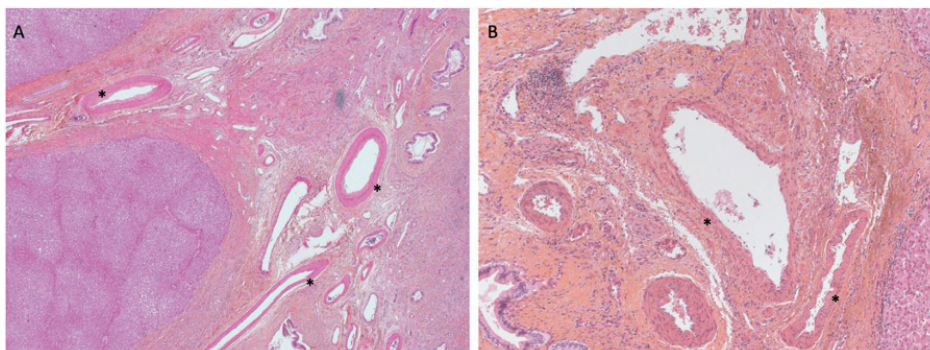
regeneración nodular, es un hallazgo común.^{22,33} A pesar de que la cirrosis multilobular se considera la última etapa de la enfermedad hepática, la insuficiencia hepática es relativamente infrecuente, estimada en aproximadamente el 0,4 %.³⁴ A pesar de que la hemorragia variceal tiene una tasa de mortalidad a diez años del 39 %, continúa siendo un evento infrecuente en comparación con otros tipos de cirrosis, con un riesgo acumulativo del 6,6 % a diez años. Por otro lado, se ha encontrado que las hemorragias ocurren de manera casi exclusiva en adolescentes, siendo extremadamente raras antes de los 9 o después de los 30 años de vida.²⁹

Hipertensión portal sin cirrosis

El desarrollo de hipertensión portal puede ser secundario a la cirrosis, o lo que parece ser más frecuente, precederla o incluso encontrarse presente en ausencia de cirrosis.¹ Existe suficiente evidencia de la presencia de una venopatía portal como causa de su desarrollo y el estudio de explantes de pacientes con FQ ha evidenciado anomalías de la vena porta con músculo liso que rodea vénulas portales de tamaño anormal.³⁵

Algunos autores plantean que esta presentación es más frecuente en adultos,³⁶⁻³⁸ mientras que la cirrosis multilobular sería la predominante en pediatría. Witters y col.,³⁹ estudiaron a ocho pacientes con hipertensión portal y midieron el gradiente de presión de la vena hepática en cuatro de ellos. Todos los pacientes presentaban hipertensión portal clínicamente evidente con bilirrubina normal, pero ninguno mostraba signos de enfermedad hepática terminal. La hipertensión portal era de origen presinusoidal y las biopsias no presentaban obstrucción de los ductos biliares, sino ramas de la vena porta estructuralmente anormales. Estos cambios vasculares eran evidentes en todos los ejemplares y se observaba fibrosis densa alrededor de los espacios porta con obliteración casi completa de las estructuras vasculares.

Nosotros recuperamos la histología de los cinco pacientes con CFLD trasplantados en nuestra institución con una media de edad de 16,5 años. Todos mostraban cirrosis, hipertensión portal y falla hepática. Sin embargo, encontramos características similares a las descritas previamente: expansión de los espacios porta con capas gruesas de músculo liso que rodeaban las ramas de la vena porta, delgados septos fibrosos que delimitaban nódulos y neoductos dismórficos (*Figura 1*).⁴⁰

FIGURA 1. Explantes de paciente con fibrosis quística que muestra ramas portales anormales

Expansión de los espacios porta con depósito de colágeno. Las ramas portales se encuentran rodeadas por una capa gruesa de músculo liso (*) en ambas fotografías. Se pueden apreciar ductos biliares dismórficos a lo largo de los tractos portales (flecha). (1.A 100x, 1.B 250x)

Esteatosis hepática

Si bien es difícil de asegurar, la esteatosis hepática puede ser el hallazgo más frecuente en la FQ; afecta entre el 14 % y el 75 % de pacientes de todas las edades y está presente en el 70 % de las biopsias en pediatría.^{1,18,41} Mientras algunos plantean que es el resultado de déficits nutricionales,^{24,36} otros la han reportado en pacientes con un estado nutricional adecuado.^{27,42} Algunas explicaciones posibles propuestas son el déficit en ácidos grasos esenciales, el déficit de carnitina, el estrés oxidativo o la resistencia periférica a la insulina.^{43,44}

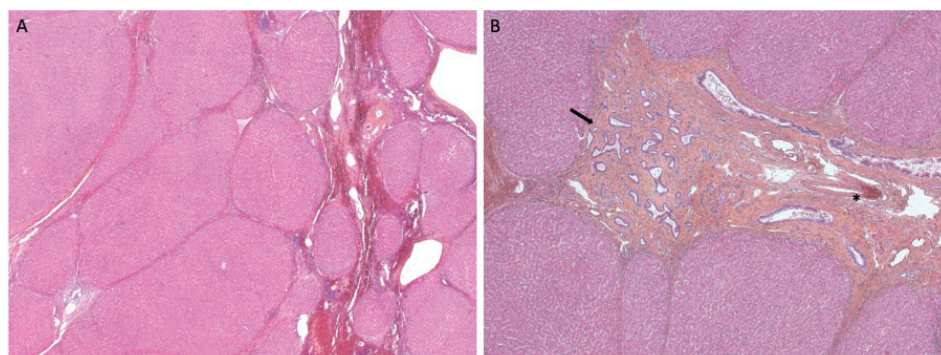
La esteatosis hepática no parece estar relacionada a la progresión de la enfermedad ni a tasas más altas de cirrosis.²⁷ Datos recientes parecen sugerir que puede ser una complicación frecuente en los pacientes trasplantados por FQ. Cortes-Santiago y col.,⁴⁵ realizaron biopsias postrasplante en trece pacientes con FQ, y seis de ellos habían desarrollado esteatosis a los dos

años postrasplante.

Normalmente silente, puede detectarse al examen físico como un hígado aumentado de tamaño, sin signos de hipertensión portal. Las ecografías muestran normalmente una hiperecogenicidad homogénea, pero pseudomasas de hasta 2 cm han sido reportadas.⁴⁶ Finalmente, la mayoría de los pacientes con cambios ecográficos compatibles con esteatosis tienen hallazgos bioquímicos anormales.^{22,33,47}

PATOFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Las mutaciones del gen *CFTR* causan una disminución de la función de la proteína, ya sea disminuyendo su síntesis, modificando su localización celular o su funcionamiento. A nivel hepático, la excreción de cloro y bicarbonato se encuentra disminuida en la secreción colangiar, así como el transporte acoplado de

FIGURA 2. Explantes de pacientes con fibrosis quística que muestran cirrosis multinodular y dismorfismo de ductos biliares

Cirrosis multinodular con septos delgados en ambas fotografías. En 2.B, expansión del espacio porta con ramas de la vena porta rodeadas de músculo liso (*) y reacción ductular con neoductulos (flecha). (2.A 100x, 2.B 100x)

agua. Se incrementa la viscosidad de la bilis y disminuye el flujo biliar, con retención de sales biliares en los ductos. Sumado a los cambios en la alcalinidad, el efecto detergente de la bilis retenida provoca daño a las membranas y, eventualmente, fibrosis y cirrosis.^{2,3,7} Esta explicación sobre la patofisiología de la CFLD surge de la extrapolación de los hallazgos en pulmón, páncreas e intestinos.

Sin embargo, la evidencia histológica de colestasis no es siempre aparente, está presente en menos del 7 % de las biopsias y no tiene relación directa con el grado de fibrosis.^{7,32,48} Esto puede deberse a la naturaleza altamente heterogénea del compromiso hepático y la afectación segmentaria de los ductos biliares. En 1996, una serie de cuarenta y cuatro cintigrafías mostró en la mayoría una captación hepática homogénea, pero con retención intrahepática focal después de 45 minutos.⁴⁹ Hallazgos similares fueron posteriormente reportados.^{50,51}

Recientemente, en un estudio de diecisiete pacientes trasplantados, ningún explante mostraba dilatación ductal ni tapones de material eosinofílico, aunque septos delgados de material fibroso eran evidentes en casi todos ellos. Todos mostraban hiperplasia nodular regenerativa sin cirrosis y todos tenían venas porta de tamaño disminuido.³⁵

Al revisar nuestros pacientes, sin embargo, encontramos que algunos explantes mostraban evidencia clara de cirrosis multilobular con septos delgados que delimitaban nódulos, así como reacción ductular y formación de neoductos (Figura 2).

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA por sus siglas en inglés) ha mostrado mejorar la colestasis y normalizar las enzimas hepáticas,^{33,34} pero no modificar el curso natural de la enfermedad. Tampoco hay diferencias entre quienes son tratados más temprana o tardíamente.^{9,20,39} Estos hallazgos sugieren que cierto grado de colestasis está presente, pero no es suficiente, siendo más bien parte de un mecanismo de lesión más amplio. Si bien el UDCA mejora el flujo biliar, no actúa sobre los otros mecanismos presentes.^{20,37,49,52,53}

La CFTR parece regular la inmunotolerancia, particularmente frente a cambios del microbioma intestinal.^{6,54} La CFTR se liga a proteínas como Csk (*C-terminal Src kinase*) y la Cbp (*Csk binding protein*) que inhiben las cinasas Src cinasa (*tyrosine kinase*), y en ausencia de CFTR pierden la capacidad de hacerlo. Las cinasas

pueden entonces fosforilar el TLR4 (*Toll-Like receptor 4*), proceso necesario para iniciar una respuesta inmune.^{6,27,55-57} En modelos animales, la fosforilación del TLR4 se encontraba ausente en colangiocitos normales en estados fisiológicos, pero no en ratones CFTR-KO (CFTR *Knock-Out*). En este modelo, los inhibidores de Src limitaban el daño hepático tras la administración de dextrano sulfato de sodio (DSS), el cual no causa daño hepático directo, sino que induce una colitis inflamatoria y, por tanto, los cambios en el hígado debían deberse a los cambios del microbioma.^{57,58}

Además, el receptor activado por el proliferador de peroxisoma-receptor activado γ (PPAR- γ), capaz de prevenir la transcripción de genes proinflamatorios, se encontró regulado al alza en colangiocitos de ratones CFTR-KO. El uso de agonistas como rosiglitazona causaba la inhibición de la expresión génica y los ratones que recibían este medicamento mostraban menos daño hepático ante la administración de DSS. En este modelo, estímulos endógenos, como un desbalance entre ácidos grasos ω -3 y ω -6, disminuía la activación de dicho receptor.⁵⁸

Esta hipótesis inmunológica podría explicar por qué las ramas de la vena porta se ven afectadas, ya que por ellas circulan las toxinas provenientes del intestino,^{24,32,35,48} que provocarían la venopatía portal y la hipertensión portal no cirrótica, ya que la pérdida de inmunotolerancia provocaría una inflamación persistente de bajo grado.^{1,32,35} Además, reconoce el papel del eje intestino-hígado en la progresión de la enfermedad, ya que estos pacientes suelen estar expuestos a múltiples tratamientos antibióticos, hospitalizaciones y déficits nutricionales, todos factores conocidos por afectar el normal desarrollo del microbioma.^{6,7} Debe considerarse también que los pacientes con FQ tienen pérdidas fecales de ácidos biliares similares a pacientes con resecciones ileales extensas y, para compensar dichas pérdidas, el hígado aumenta la producción de ácidos biliares primarios. Sin bien estos cambios no han demostrado aumentar la citotoxicidad en ratones, pueden tener un papel en la modificación del microbioma.^{7,22,27,32,58,59}

Hallazgos recientes remarcan la importancia del eje intestino-hígado; se nota una reducción significativa en marcadores de inflamación intestinal tras el tratamiento con lumacaftor (aumenta el número de proteínas CFTR en la superficie celular)/ivacaftor (favorece la apertura del canal de cloro).⁵⁹⁻⁶⁴ Otros estudios mostraron

que la disbiosis intestinal tiene un rol integral en la patología hepática de la FQ en ratones y parece ser sinérgica con la función de la CFTR.⁶⁵ La participación del microbioma explica las diferencias en la presentación y progresión de la enfermedad entre los pacientes, quienes se ven afectados por distintos eventos a lo largo de sus vidas.

Por todo esto, la combinación de espesamiento biliar y enfermedad vascular parece plausible, lo cual explica las diferencias histológicas entre los pacientes. Los espacios porta periféricos son más susceptibles a los cambios inflamatorios y la vasculitis terminaría de dañarlos.⁵⁴ Esto provocaría un compromiso heterogéneo, con formación de nódulos de regeneración y fibrosis, ocultaría la evidencia de colestasis y dejaría solo signos de reacción ductular y cambios vasculares, con un grado de hipertensión portal anormalmente grave para el grado de fibrosis.⁴⁸

CONCLUSIONES

La enfermedad hepática en la FQ tiene una fisiopatología compleja; es cada vez más evidente que el espesamiento de la bilis no explica todos los hallazgos. Por otro lado, la existencia de hipertensión portal no cirrótica no puede ser explicada por esta. Algunos autores han propuesto un rol inmunológico del CFTR y la presencia de un estado proinflamatorio cuando se encuentra mutado.

La combinación de ambas explicaciones es atractiva, donde cierto grado de obstrucción biliar se encuentra presente, pero una segunda noxa es necesaria para la progresión de la enfermedad. Algunos pacientes muestran una evolución lenta y progresiva de venopatía portal que lleva a una hipertensión portal no cirrótica.

Estas hipótesis abren un nuevo campo de investigación y la utilización de una combinación de correctores y potenciadores de la CFTR en el tratamiento de la FQ ofrece una oportunidad para comprender las complicaciones hepáticas. ■

REFERENCIAS

- Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(2):116-24.
- Debray D. Liver Disease in Cystic Fibrosis. In: D'Antiga L (ed). *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Cham: Springer; 2019. Págs.255-70.
- Feranchak AP. Cystic Fibrosis Liver Disease. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2007. Págs.572-94.
- Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane regulator

- in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993; 105(6):1857-64.
- Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, Yang Y, et al. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet*. 1992; 2(3):240-8.
- Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019; 8(2):197-207.
- Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, Colombo C, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(4):443-8.
- Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, et al. The biliary HCO₃(-)/umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010; 52(4):1489-96.
- Badr A, Eltobgy M, Krause K, Hamilton K, et al. CFTR Modulators Restore Acidification of Autophago-Lysosomes and Bacterial Clearance in Cystic Fibrosis Macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:819554.
- Zhang S, Shrestha CL, Wisniewski BL, Pham H, et al. Consequence of CRISPR-Cas9-Mediated CFTR Knockout in Human Macrophages. *Front Immunol*. 2020; 11:1871.
- Turton KB, Ingram RJ, Valvano MA. Macrophage dysfunction in cystic fibrosis: Nature or nurture? *J Leukoc Biol*. 2020; 109(3):573-82.
- Zhang S, Shrestha CL, Kopp BT. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have differential effects of cystic fibrosis macrophage function. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17066.
- Del Porto P, Cifani N, Guarnieri S, Di Domenico EG, et al. Dysfunctional CFTR Alters the Bactericidal Activity of Human Macrophages against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2011; 6(5):e19970.
- Haggie PM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-independent phagosomal acidification in macrophages. *J Biol Chem*. 2007; 282(43):31422-8.
- Haggie PM, Verkman AS. Defective organelle acidification as a cause of cystic fibrosis lung disease: reexamination of a recurring hypothesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 296(6):L859-67.
- Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(3):272-8.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(Suppl 1):S1-13.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cystic Fibros*. 2011; 10(Suppl 2):S29-36.
- Hercun J, Álvarez F, Vincent C, Bilodeau M. Cystic fibrosis liver disease: A condition in need of structured transition and continuity of care. *Can Liver J*. 2019; 2(3):71-83.
- Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, et al. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology*. 2019; 69(4):1648-56.
- Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Respir Rev*. 2014; 15(1):69-74.
- Roy C, Weber AM, Morin CL, Lepage G, et al. Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis: A Survey of Current Issues and Concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982; 1(4):469-78.
- Gaskin KJ, Waters DLM, Howman-Giles R, de Silva M, et al. Liver disease and bile duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1988; 318(6):340-6.
- Lindblad A, Gluamnn H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1991; 30(5):1151-8.
- Likavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis

- as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):67-70.
26. Valman HB, France NE, Wallis PG. prolonged neonatal jaundice in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1971; 46(250):805-9.
27. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(4):471-88.
28. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, Westabi D, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLoS One*. 2019; 14(4):e0212779.
29. Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, Karnsakul W, et al. Variceal hemorrhage and adverse liver outcomes in patients with cystic fibrosis cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(1):122-7.
30. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Korvol H, et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(8):1207-15.
31. Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-Related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(Suppl 2):S50-61.
32. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, et al. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(1):32-6.
33. Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(10):1073-8.
34. Colombo C, Chiara Russo M, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43(Suppl 1):S49-55.
35. Wu H, Vu M, Dhingra S, Ackah R, et al. Obliterative portal venopathy without cirrhosis is prevalent in pediatric cystic fibrosis liver disease with portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(10):2134-6.
36. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011; 53(1):193-201.
37. Colombo C, Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019; 69(4):1379-81.
38. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, de Boeck K, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(3):1064-5.
39. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, de Boeck K, et al. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(5):e11-3.
40. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol*. 2004; 41(6):920-5.
41. Bader RM, Jonas MM, Mitchell PD, Wiggins S, et al. Controlled attenuation parameter: A measure of hepatic steatosis in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019; 18(2):280-5.
42. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(6):529-36.
43. Kobelsaka-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014; 9(3):136-41.
44. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5):585-92.
45. Cortes-Santiago N, Leung DH, Castro E, Finegold M, et al. Hepatic steatosis is prevalent following orthotopic liver transplantation in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(1):96-103.
46. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2007; 61(1):11-7.
47. Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, et al. liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology*. 1999; 211(1):229-32.
48. Lindblad A, Hultcrantz R, Strandvik B. Bile-duct destruction and collagen deposition: a prominent ultrastructural feature of the liver in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1992; 16(2):372-81.
49. O'Connor PJ, Southern KW, Bowler IM, Irving HC, et al. The role of hepatobiliary scintigraphy in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1996; 23(2):281-7.
50. Dogan AS, Conway JJ, Lloyd-Still JD. Hepatobiliary scintigraphy in children with cystic fibrosis and liver disease. *J Nucl Med*. 1994; 35(3):432-5.
51. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM, Castalani MR, et al. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. *J Hepatol*. 1991; 31(4):672-7.
52. Palaniappan SK, Than NN, Thein AW, van Mourik I. Interventions for preventing and managing advanced liver disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3(3):CD012056.
53. Stauer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22):8586.
54. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(4 Suppl 2):S90-102.
55. Pall H, Zielenski J, Jonas MM, DaSilva DA, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr*. 2007; 151(3):255-9.
56. Fiorotto R, Villani A, Kourtidis A, Scirpo R, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator controls biliary epithelial inflammation and permeability by regulating Src tyrosine kinase activity. *Hepatology*. 2016; 64(6):2118-34.
57. Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, Fabris L, et al. Loss of CFTR affects biliary epithelium innate immunity and causes TLR4-NF- κ B-mediated inflammatory response in mice. *Gastroenterology*. 2011; 141(4):1498-508.e1-5.
58. Scirpo R, Fiorotto R, Villani A, Amenduni M, et al. Stimulation of nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ limits NF- κ B-dependent inflammation in mouse cystic fibrosis biliary epithelium. *Hepatology*. 2015; 62(5):1551-62.
59. Tétard C, Mittaine M, Bui S, Beauvils F, et al. Reduced intestinal inflammation with Lumacaftor/Ivacaftor in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(6):778-81.
60. Kutney K, Donnola SB, Flask CA, Gubitosi-Klug R, et al. Lumacaftor/Ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol*. 2019; 11(12):761-72.
61. Hayes DJr, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvements of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(5):578-9.
62. Drummond D, Dana J, Berteloot L, Schneider-Futschik EK, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescent with homozygous F508 del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2022; 21(2):212-9.
63. Paluck F, Power N, Lynch C, Cox D, et al. Liver function tests in F508del homozygous paediatric patients with cystic fibrosis taking Lumacaftor/Ivacaftor combination therapy. *Irish Med J*. 2021; 114(2):P259.
64. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12):CD010966.
65. Debray D, El Mourabit H, Merabtene F, Brot L, et al. Diet-Induced Dysbiosis and Genetic Background Synergize with Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Deficiency to Promote Cholangiopathy in Mice. *Hepatol Commun*. 2018; 2(12):1533-49.

Cystic fibrosis liver disease in children – A review of our current understanding

Guillermo Costaguta^a , Natalie Patey^b, Fernando Álvarez^{a,c}

ABSTRACT

Cystic fibrosis is the second most common genetic disease in infancy. It is the result of a mutated channel protein, the CFTR, which secretes chloride ions, fluidifying secretions.

Recent improvements in the treatment have increased life expectancy in these patients. Nevertheless, liver involvement remains the third cause of death. Unfortunately, our understating of the physiopathology is still deficient.

Biliary obstruction secondary to the presence of thick secretions is considered to lead to cirrhosis. However, treatment with ursodeoxycolic acid has not changed the natural history. Furthermore, the presence of portal hypertension in the absence of cirrhosis cannot be explained.

Recently, the role of CFTR as modulator of immune tolerance has been proposed, which could explain the presence of a persistent portal inflammation leading to fibrosis, and the gut-liver axis would also have a role in disease presentation and progression.

Key words: liver disease; cystic fibrosis; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; portal vein/pathology.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02905.eng>

To cite: Costaguta G, Patey N, Álvarez F. Cystic fibrosis liver disease in children – A review of our current understanding. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202905.

^a Department of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. CHU Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal. Montréal, QC, Canada; ^b Department of Pathology. CHU Mère-enfant Sainte-Justine de Montréal. Montréal, QC, Canada; ^c Department of pediatrics. Université de Montréal. Montréal, QC, Canada.

Correspondence to Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-3-2022

Accepted: 1-9-2023



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

Cystic fibrosis (CF) is the second most common genetic affecting 1 in 2500 living births. Complex, heterogeneous and multiorgan, it affects every secretory epithelium, predominantly the lungs, pancreas and the gastrointestinal tract.¹

It is the consequence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator (*CFTR*) gene in chromosome 7, a chloride ion transporting channel and bicarbonate exchanger.²⁻⁵

Pulmonary and pancreatic compromise are the main responsables for morbidity and mortality, but cystic fibrosis liver diseases (CFLD) is the third cause of death. Novel therapies have improved life expectancy, rising from 20 years in 1980 to more than 45 years by 2017. However, these changes came with new challenges like liver disease.^{6,7}

Much is yet to be learned about CFLD, and we intend to highlight some of the current knowledge on its pathophysiology.

CFTR IN THE LIVER

High levels of *CFTR* expression is reported in the apical membranes of bile duct epithelial cells. Decrease in bicarbonate secretion by cholangiocytes exposes them to bile acid toxicity, and the lesion of these cells could be one of the mechanisms of liver disease observed in CF patients.⁸

In the last two decades, new evidence supports a more ubiquitous distribution of *CFTR*.⁹⁻¹² In a recent paper, researchers used 3D reconstruction to demonstrate the presence of *CFTR* in the autophagosomes of human macrophages using labeled LC3, a microtubule-associated protein.¹³ Although the function of *CFTR* in macrophages is unknown, given that 80% of resident macrophages are found in the liver, its mere presence in these cells is important. Considering that macrophages play a central role in immune responses, debris clearance and collagen deposit, it is possible that *CFTR* mutations alter their capacity to adapt and respond to different stimuli or cause them to abnormally respond to otherwise non-pathogenic stimuli.^{2,3,14,15}

CYSTIC FIBROSIS LIVER DISEASE (CFLD)

Liver involvement in CF is heterogenous, defined in current guidelines as either cirrhosis or portal hypertension, liver involvement with persistently or intermittently abnormal liver enzymes, steatosis, fibrosis, cholangiopathy or ultrasound abnormalities.^{7,16,17} European

guidelines consider the presence of CFLD when at least two of the following findings are found: 1) hepatomegaly or splenomegaly; 2) abnormal serum liver enzymes; 3) liver involvement at ultrasound (heterogeneous liver, nodularity, portal hypertension, or biliary abnormalities).^{7,18-20} It is worth noting that less than 50% show clinical and biochemical signs, and only 25% has clinical and ultrasonographic findings, or biochemical and ultrasound abnormalities.²⁰

Using the European approach, Boëlle et al.,²⁰ found that CFLD is the third cause of mortality in CF accounting for 3% of deaths. Severe CFLD is usually present before puberty, with around 40% of diagnosis made before 12 years of age. Incidence increases until the third decade and stabilizes at around 25 years old.²⁰

Neonatal cholestasis

Even if infrequent, CFLD is part of the differential diagnosis of neonatal cholestasis, accounting for less than 2% of cases, being a more common finding among CF patients with meconium ileus.^{1,3,21} However, there are no differences in the development of liver cirrhosis between those with a history of cholestasis and those without.²²⁻²⁴ Furthermore, most patients with an uneventful CF neonatal cholestasis have a good long-term prognosis and complete resolution of symptoms is the norm.^{23,25-27}

Focal biliary cirrhosis

Focal biliary cirrhosis (FBC) is characterized by the presence of scattered areas of thickened periportal tissues with inflammation and fibrosis, cholestasis and ductular reaction, and the presence of an eosinophilic material plugging the affected bile ducts.^{1,27}

Unfortunately, FBC is a histologic diagnosis found in 11% of infants, 26% of children at 1 year and up to 70% of adults; and even though MRI may show compatible findings, FBC is silent in most patients, not even revealed by biochemical tests.^{1,7,20,27} FBC is believed to be the first step in disease progression towards the always symptomatic multilobular cirrhosis. However, even though there have not been many prospective studies, the best estimates put this risk between 0.8-8%.^{7,23,27}

Multilobular cirrhosis

Multilobular cirrhosis is present in about 10% of patients and is different from FBC. While the latter is usually a histological finding with

few, if any, other findings, multilobular cirrhosis can be detected on physical examination as an enlarged, hard and nodular liver, or in latter stages with evidence of portal hypertension and its complications.^{3,27,28} However, unlike in other forms of cirrhosis, there is a remarkable absence of clinical findings before the apparition of its complications, and it is not unusual for variceal bleeding to be the first sign of advanced liver disease.^{20,29} Histology shows diffuse collagen deposits extending between expanded portal tracts, delimitating multiples regeneration nodules with healthy parenchyma in-between. Unfortunately, liver biopsy has its limitations, owing to the diffuse and patchy nature of the disease.^{1,22,30} Furthermore, even with histology it is usually difficult to differentiate this complication from nodular regenerative hyperplasia.

Unlike FBC, multilobular cirrhosis seems to be predominantly diagnosed in pediatric patients, with most cases between the first and second decade and without increase in prevalence later in life.^{30,31} Unfortunately, liver function tests remain normal or only slightly altered, suggesting a low sensitivity for screening. Nonetheless, splenomegaly and hypersplenism are almost universal findings.^{22,31-33}

Multilobular cirrhosis can be detected in imaging studies as a liver with heterogenous parenchyma and attenuation of ultrasound transmission. Nodularity, also compatible with nodular regeneration, is also a common finding.^{22,33} Although multilobular cirrhosis is currently considered the last stage of liver disease, progression to liver failure is relatively infrequent, estimated around 0.4%.³⁴ Although variceal hemorrhage has a mortality rate of 39% ten years after initial presentation, it remains an uncommon occurrence when compared to other types of cirrhosis, with a 10-year cumulative risk of 6.6%. Furthermore, bleeding happens almost exclusively in adolescents, being extremely rare before 9 or after 30 years old.²⁹

Portal hypertension without cirrhosis

The development of portal hypertension may be secondary to cirrhosis progression, but what appears to be more common, precede it or even being present without cirrhosis.¹ There is enough evidence suggesting the presence of a portal venopathy, central to its development. Study of whole liver explants showed portal vein abnormalities, with smooth muscle surrounding portal veins of diminished size.^{35,36}

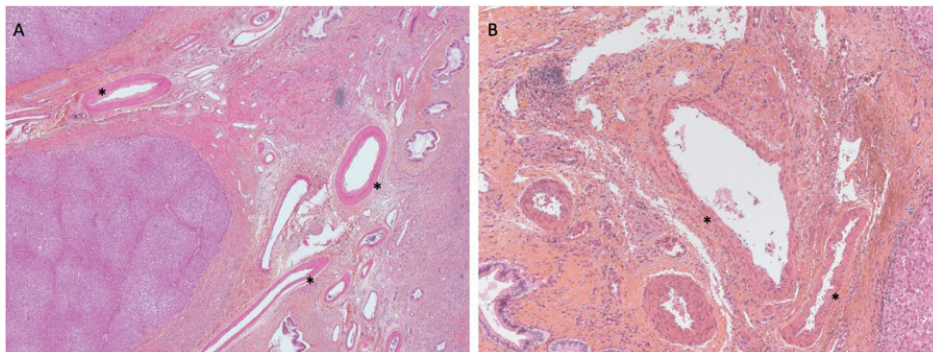
Some authors believe that this presentation is more prevalent in adult patients while multilobular cirrhosis would be the predominantly pediatric complication.³⁶⁻³⁸ In a study of 8 patients with CFLD and portal hypertension, the hepatic venous portal gradient was measured in 4 of them and was compatible with presinusoidal origin. They all had clinically apparent portal hypertension with normal bilirubin, while none of them showed signs of end-stage liver disease. Biopsies did not show bile duct obstruction, but instead structural abnormalities of the portal branches. These vascular changes were present in all the samples (including five explants), with dense fibrosis around the portal tracts and almost complete disappearance of vascular structures.³⁹

We have revised the histology of 5 patients with CFLD transplanted at our institution with a mean of 16.5 years. Everyone had clinical signs of cirrhosis, portal hypertension and liver failure. However, we found similar characteristics to those described previously: portal tract expansion with thick layers of smooth muscle surrounding portal vein branches and thin fibrous septa delimiting nodules and dysmorphic neoducts⁴⁰ (*Figure 1*).

Hepatic steatosis

Although difficult to establish, hepatic steatosis may be the most prevalent finding of CFLD, the prevalence ranges from 14 to 75% in patients of all ages and is reported in 70% of liver biopsies of children with CFLD.^{1,18,41} While some hypothesize that it is the result of nutritional deficiencies,^{24,36} other have found it in patients with adequate nutritional status.^{27,42} Some possible explanations proposed are essential fatty-acid deficiency, carnitine deficiency, oxidative stress, and even peripheral insulin resistance.^{43,44} Hepatic steatosis has not been related neither to disease progression, nor to higher rates of cirrhosis.²⁷ Recent data suggest that it might be a frequent complication after liver transplantation in CF patients. In a study of 13 post-transplantation liver biopsies in CFLD patients, 6 of them presented steatosis in as early as two years post-transplantation.⁴⁵

Normally a silent condition, it may appear as a smoothly enlarged liver on physical examination and without signs of portal hypertension. Ultrasound usually reveals a homogeneous hyper-echogenicity, but pseudo-masses of up to 2 cm have been reported.⁴⁶ Lastly, most patients with ultrasound changes compatible with steatosis, will also have abnormal liver function tests.^{22,33,47}

FIGURE 1. Liver explants of CF patients showing abnormal portal branches

Portal tract expansion with collagen deposit. Portal branches surrounded by a thick layer of smooth muscle (*) in both pictures. Dysmorphic bile ducts are evident throughout de portal tract. (1.A 100x, 1.B 250x).

PATHOPHYSIOLOGY OF CFLD

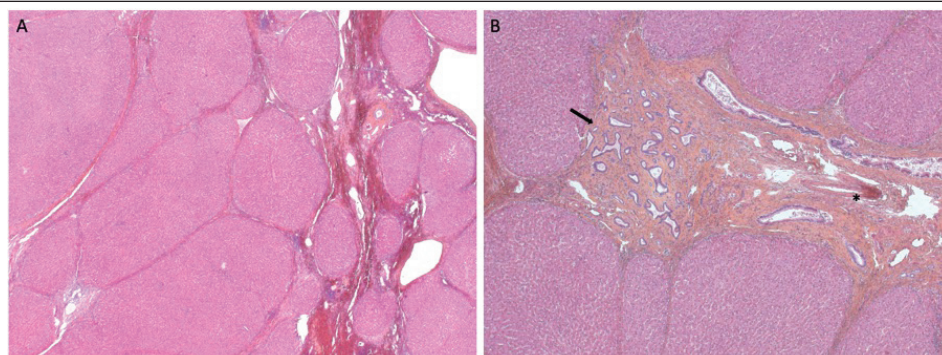
CFTR gene mutations cause a decrease in the function of the protein, either by decreasing its synthesis, modifying its cellular location or its functioning. At the hepatic level, the excretion of chlorine and bicarbonate is decreased in the cholangiolar secretion, as is the coupled transport of water. Bile viscosity increases and bile flow decreases, with retention of bile salts in the ducts. Added to the changes in alkalinity, the detergent effect of the retained bile causes damage to the membranes and eventually fibrosis and cirrhosis.^{2,3,7} This explanation of the pathophysiology of CFLD derives from the extrapolation of findings in the lung, pancreas and intestines.

However, histological findings of cholestasis are not always present, observed in less than 7% of biopsies with no direct correlation to the degree of fibrosis.^{7,32,48} This may be due to the highly heterogeneous nature of liver involvement and

the segmentary compromise of bile ducts, which may make biopsy findings somewhat random. This heterogeneity was evident in a series of 44 CF patients who underwent a scintigraphy, published in 1996; while most of them showed a homogeneous hepatic activity, focal intrahepatic retention was seen after 45 minutes. Similar findings were later reported by others.⁴⁹⁻⁵¹

More recently, 17 patients who underwent liver transplantation for CFLD were studied and no explant was found to have bile duct dilation nor plugs of eosinophilic material, but small septa of fibrous tissue was noted in almost all of them. All showed nodular regenerative hyperplasia without cirrhosis, and most had diminished portal vein diameters within portal tracts.³⁵

When reviewing the biopsies of our patients, we found that some explants showed evidence of multilobular cirrhosis with thin fibrous septa delimiting nodules and ductular reaction with neoducts formation (*Figure 2*).

Figure 2. Liver explants of CF patients showing nodular cirrhosis and bile duct dysmorphism

Multinodular cirrhosis with thin septa in both pictures. In 2.B portal tract expansion with a portal branch surrounded by smooth muscle, and ductular reaction with neoducts (arrow). (2.A 100x, 2.B 100x).

Treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) has shown to improve cholestasis when present and to normalize liver function tests, particularly γ GT and alkaline phosphatase.^{33, 34} However, it has shown to have no effect on the natural history of the disease, with no differences between the patients treated earlier or later.^{9,20,39} These findings suggest that cholestasis and bile thickening are present at some degree in CF patients, but are not enough to explain the liver disease, rather being part of wider mechanisms of injury that have yet to be elucidated. Therefore, although UDCA improves bile flow and lessens the possible damage secondary to retained bile salts, it doesn't act upon the underlying mechanisms and the disease progresses.^{20,37,49,52,53}

The possibility that CFTR may play a role in regulating immune tolerance, particularly in response to changes in gut microbiome, has been recently studied.^{6,54} CFTR interacts and stabilizes proteins like Csk (C-terminal Src kinase) and Cbp (Csk binding protein) which keep Src kinases (tyrosine kinase) in an inactive state, but in the absence of CFTR they lose the ability to negatively regulate it. The active kinase will then phosphorylate the Toll-like receptor 4 (TLR4), a process necessary for immunological signaling.^{6,27,55-57} In animal models, TLR4 phosphorylation was absent in physiological states in healthy cholangiocytes, but not in CFTR-KO (CFTR knock-out) mice's cholangiocytes. In this model, Src kinases inhibitors significantly lessened liver damage after the administration of dextran sodium sulphate (DSS). As DSS does not cause direct liver damage, but is rather used to induce an inflammatory colitis, liver damage must be explained by changes in the gut environment which is rendered more pro-inflammatory.^{57,58}

Furthermore, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) in cholangiocytes seem to prevent the transcription of proinflammatory genes and was found to be upregulated in CFTR-KO mice. The use of agonist like rosiglitazone caused inhibition of gene expressions. Mice receiving this medication had attenuated liver damage when exposed to DSS. In this model, endogenous stimuli, as an imbalance between ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty, lessened the activation of this receptor and led to persistent inflammation.⁵⁸

This immunological hypothesis could explain why disease activity appears to be predominantly found in portal branches, as these are the areas that receive the largest amounts of toxins coming from the intestines.^{24,32,35,48} In turn, this would justify

the development of obliterative portal venopathy and non-cirrhotic hypertension, as the loss of immunotolerance causes a persistent low-grade inflammation.^{1,32,35}

Furthermore, it recognizes the role that the gut-liver axis plays in disease progression. CF patients are exposed to long and repeated courses of antibiotics, undergo multiple hospitalizations from a young age, and suffer from nutritional deficits; all of which are known factors that disrupt the normal gut microbiome development.^{6,7} It should also be taken in consideration that CF patients have an increased fecal loss of bile acid at rates similar of patients with terminal ileum resections, and to compensate these losses, the liver increases primary bile acids synthesis. While these changes have failed to show an increase in bile cytotoxicity in mice models, they may very well play a role in modifying the microbiome.^{7,22,27,32,58,59} Recent findings highlight the importance of the gut-liver axis, as a significant reduction in intestinal inflammation markers was noted after treatment with lumacaftor (which increases the number of proteins CFTR in the cell surface) /lvacaftor (which favors the opening of the chloride channel).^{59,-64} Other studies have shown that diet-induced intestinal dysbiosis plays an integral role in the pathology of CF cholangiopathy in mice, which seems to be synergistic with genetic background and degree of CFTR function.⁶⁵ Microbiome participation may help explain the differences in liver disease presentation and progression between patients, as each of them is affected by different events during their lives.

A combined explanation of both bile thickening and vascular disease is plausible, accounting for the histological differences between patients. Peripheral portal tracts are more susceptible to inflammatory changes and vasculitis may further damage them.⁵⁴ This would give rise to a heterogeneous compromise, where pseudo-regenerative nodules are formed with fibrosis replacing most signs of cholestasis and leaving only ductular and vascular changes evident, and a degree of portal hypertension that is abnormally severe for the amount of fibrosis.⁴⁸ This would also explain why UDCA improves biochemical tests without having much effect on disease progression and mortality.

CONCLUSIONS

The physiopathology of CFLD is complex, becoming ever more evident that bile thickening

fails to explain the whole picture. Furthermore, the existence of a non-cirrhotic portal hypertension can't be explained by this mechanism. Some authors have proposed an immunologic regulator role of the CFTR, and a pro-inflammatory state when mutated.

The combination of both explanations seems attractive, where some degree of bile duct obstruction might be present but a "second hit" (vascular inflammation) is needed for progression. Some patients have a slow progression of portal venopathy developing non-cirrhotic portal hypertension later in life.

These hypotheses open a new field of research and the use of combinations of CFTR correctors and enhancers in CF treatment offer an opportunity to understand liver complications. ■

REFERENCES

- Flass T, Narkewicz MR. *Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis*. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(2):116-24.
- Debray D. Liver Disease in Cystic Fibrosis. In: D'Antiga L (ed). *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Cham: Springer; 2019. Págs.255-70.
- Feranchak AP. Cystic Fibrosis Liver Disease. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2007. Págs.572-94.
- Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993; 105(6):1857-64.
- Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, Yang Y, et al. Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet*. 1992; 2(3):240-8.
- Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019; 8(2):197-207.
- Debray D, Narkewicz MR, Bodewes F, Colombo C, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(4):443-8.
- Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, et al. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010; 52(4):1489-96.
- Badr A, Eltobgy M, Krause K, Hamilton K, et al. CFTR Modulators Restore Acidification of Autophago-Lysosomes and Bacterial Clearance in Cystic Fibrosis Macrophages. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:819554.
- Zhang S, Shrestha CL, Wisniewski BL, Pham H, et al. Consequence of CRISPR-Cas9-Mediated CFTR Knockout in Human Macrophages. *Front Immunol*. 2020; 11:1871.
- Turton KB, Ingram RJ, Valvano MA. Macrophage dysfunction in cystic fibrosis: Nature or nurture?. *J Leukoc Biol*. 2020; 109(3):573-82.
- Zhang S, Shrestha CL, Kopp BT. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have differential effects of cystic fibrosis macrophage function. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17066.
- Del Porto P, Cifani N, Guarnieri S, Di Domenico EG, et al. Dysfunctional CFTR Alters the Bactericidal Activity of Human Macrophages against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2011; 6(5):e19970.
- Haggie PM, Verkman AS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-independent phagosomal acidification in macrophages. *J Biol Chem*. 2007; 282(43):31422-8.
- Haggie PM, Verkman AS. Defective organellar acidification as a cause of cystic fibrosis lung disease: reexamination of a recurring hypothesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 296(6):L859-67.
- Moyer K, Balistreri W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(3):272-8.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(Suppl 1):S1-13.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cystic Fibros*. 2011; 10(Suppl 2):S29-36.
- Hercun J, Álvarez F, Vincent C, Bilodeau M. Cystic fibrosis liver disease: A condition in need of structured transition and continuity of care. *Can Liver J*. 2019; 2(3):71-83.
- Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, et al. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology*. 2019; 69(4):1648-56.
- Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Respir Rev*. 2014; 15(1):69-74.
- Roy C, Weber AM, Morin CL, Lepage G, et al. Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis: A Survey of Current Issues and Concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982; 1(4):469-78.
- Gaskin KJ, Waters DLM, Howman-Giles R, de Silva M, et al. Liver disease and bile duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1988; 318(6):340-6.
- Lindblad A, Gluamnn H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1991; 30(5):1151-8.
- Likaviers P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):67-70.
- Valman HB, France NE, Wallis PG. prolonged neonatal jaundice in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1971; 46(250):805-9.
- Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(4):471-88.
- Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, Westabi D, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLoS One*. 2019; 14(4):e0212779.
- Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, Karnsakul W, et al. Variceal hemorrhage and adverse liver outcomes in patients with cystic fibrosis cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(1):122-7.
- Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Korvol H, et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(8):1207-15.
- Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-Related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(Suppl 2):S50-61.
- Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, et al. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(1):32-6.
- Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(10):1073-8.
- Colombo C, Chiara Russo M, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr. 2006; 43(Suppl 1):S49-55.
35. Wu H, Vu M, Dhingra S, Ackah R, et al. Obliterative portal venopathy without cirrhosis is prevalent in pediatric cystic fibrosis liver disease with portal hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(10):2134-6.
 36. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011; 53(1):193-201.
 37. Colombo C, Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019; 69(4):1379-81.
 38. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, de Boeck K, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 2011; 53(3):1064-5.
 39. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, de Boeck K, et al. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(5):e11-3.
 40. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol*. 2004; 41(6):920-5.
 41. Bader RM, Jonas MM, Mitchell PD, Wiggins S, et al. Controlled attenuation parameter: A measure of hepatic steatosis in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019; 18(2):280-5.
 42. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(6):529-36.
 43. Kobelsaka-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014; 9(3):136-41.
 44. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5):585-92.
 45. Cortes-Santiago N, Leung DH, Castro E, Finegold M, et al. Hepatic steatosis is prevalent following orthotopic liver transplantation in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(1):96-103.
 46. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2007; 61(1):11-7.
 47. Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, et al. Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology*. 1999; 211(1):229-32.
 48. Lindbland A, Hultcrantz R, Strandvik B. Bile-duct destruction and collagen deposition: a prominent ultrastructural feature of the liver in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1992; 16(2):372-81.
 49. O'Connor PJ, Southern KW, Bowler IM, Irving HC, et al. The role of hepatobiliary scintigraphy in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1996; 23(2):281-7.
 50. Dogan AS, Conway JJ, Lloyd-Still JD. Hepatobiliary scintigraphy in children with cystic fibrosis and liver disease. *J Nucl Med*. 1994; 35(3):432-5.
 51. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM, Castalani MR, et al. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. *J Hepatol*. 1991; 31(4):672-7.
 52. Palaniappan SK, Than NN, Thein AW, van Mourik I. Interventions for preventing and managing advanced liver disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3(3):CD012056.
 53. Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22):8586.
 54. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39(4 Suppl 2):S90-102.
 55. Pall H, Zielenski J, Jonas MM, DaSilva DA, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr*. 2007; 151(3):255-9.
 56. Fiorotto R, Villani A, Kourtidis A, Scirpo R, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator controls biliary epithelial inflammation and permeability by regulating Src tyrosine kinase activity. *Hepatology*. 2016; 64(6):2118-34.
 57. Fiorotto R, Scirpo R, Trauner M, Fabris L, et al. Loss of CFTR affects biliary epithelium innate immunity and causes TLR4-NF- κ B-mediated inflammatory response in mice. *Gastroenterology*. 2011; 141(4):1498-508.e1-5.
 58. Scirpo R, Fiorotto R, Villani A, Amenduni M, et al. Stimulation of nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- γ limits NF- κ B-dependent inflammation in mouse cystic fibrosis biliary epithelium. *Hepatology*. 2015; 62(5):1551-62.
 59. T  tard C, Mittaine M, Bui S, Beaufr  s F, et al. Reduced intestinal inflammation with Lumacaftor/Ivacaftor in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(6):778-81.
 60. Kutney K, Donnola SB, Flask CA, Gubitosi-Klug R, et al. Lumacaftor/Ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol*. 2019; 11(12):761-72.
 61. Hayes DJr, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvements of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(5):578-9.
 62. Drummond D, Dana J, Berteloot L, Schneider-Futschik EK, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescent with homozygous F508 del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2022; 21(2):212-9.
 63. Paluck F, Power N, Lynch C, Cox D, et al. Liver function tests in F508del homozygous paediatric patients with cystic fibrosis taking Lumacaftor/Ivacaftor combination therapy. *Irish Med J*. 2021; 114(2):P259.
 64. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12):CD010966.
 65. Debray D, El Mourabit H, Merabtene F, Brot L, et al. Diet-Induced Dysbiosis and Genetic Background Synergize with Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Deficiency to Promote Cholangiopathy in Mice. *Hepatol Commun*. 2018; 2(12):1533-49.



Síndrome colestásico como forma de presentación de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso pediátrico

María V. Rojas Ortiz^a , Lucía Queizan^a , Juliana Moscato^a , Ernestina Sarmiento^b ,
Fabián Salgueiro^c

RESUMEN

La ictericia colestásica se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina conjugada; es una de las posibles causas la alteración del flujo biliar por obstrucción de la vía biliar extrahepática. El linfoma es la tercera neoplasia más frecuente en pediatría, mientras que los tumores pancreáticos son poco frecuentes y, en su mayoría, lesiones benignas. Las manifestaciones clínicas de los tumores de localización retroperitoneal son poco específicas y suelen ser tardías, por lo que la sospecha clínica debe ser alta.

El objetivo del siguiente trabajo es presentar el caso de un niño de 7 años con síndrome colestásico en el que se halló un tumor en la cabeza del páncreas que comprimía la vía biliar extrahepática. El diagnóstico del tumor fue linfoma no Hodgkin (LNH). Se destaca la infrecuencia de este tumor en esta localización en la edad pediátrica.

Palabras clave: ictericia colestásica; linfoma no Hodgkin; neoplasias retroperitoneales; neoplasias pancreáticas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02762>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02762.eng>

Cómo citar: Rojas Ortiz MV, Queizan L, Moscato J, Sarmiento E, Salgueiro F. Síndrome colestásico como forma de presentación de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202762.

^a Clínica Pediátrica; ^b Departamento de Emergencia y Comité de Docencia e Investigación; ^c Departamento de Cirugía. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María V. Rojas Ortiz: vrojasortiz@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2022

Aceptado: 21-9-2022



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 colestásico se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina conjugada por enfermedad hepatocelular o a una alteración del flujo biliar dentro de la vía biliar. Fuera de la etapa neonatal, las causas de ictericia secundaria a afección de la vía biliar son atresia de vía biliar, dilatación congénita de la vía biliar, litiasis vesicular y, menos frecuentemente, los tumores intrínsecos de la vía biliar o los que producen compresión de esta, como linfomas o tumores pancreáticos, entre otros.¹

Los linfomas corresponden a la tercera neoplasia más frecuente en pediatría.² En la mayoría de los casos, se originan en los nódulos linfáticos; sin embargo, pueden aparecer en tejidos linfoides primarios (médula ósea, timo), secundarios (bazo) o en órganos no linfoides (piel, huesos, páncreas, etc.).² Los tumores pancreáticos son poco frecuentes en la edad pediátrica y suelen ser lesiones benignas, como ampulomas o adenomas.³

Las manifestaciones clínicas de los tumores retroperitoneales son poco específicas: dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia o ictericia. Por su localización, las manifestaciones suelen ser tardías,⁴ por lo que la sospecha clínica debe ser alta para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

Se presenta el caso de un niño de 7 años con síndrome colestásico que consultó por anorexia, dolor abdominal e ictericia. Durante la internación, se halló un tumor en la cabeza del páncreas que comprimía la vía biliar extrahepática. El resultado de la biopsia confirmó el diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH). Dicha forma de presentación solo se encuentra en reportes de casos aislados en la población pediátrica.

CASO CLÍNICO

Niño de 7 años, sin antecedentes patológicos de relevancia, comenzó 10 días antes de la consulta con anorexia, descenso de peso y dolor abdominal intermitente, agregando en las

Tabla 1. Resultados de laboratorio de sangre al ingreso

Exámen de laboratorio	Valor del paciente	Valor de referencia
Leucocitos	8900/mm ³	4,5-13,5
Hemoglobina	5 mg/dl	11,5-15,5
VCM	78 fl	77-86
CHCM	33,5 g/dl	29,6-35
HCM	26 pg	25,5-28,8
Plaquetas	461 000/mm ³	150 000-450 000
TP	25 %	70-120
aPTT	28 seg	26-45
Bilirrubina total	6,10 mg/dl	<1,20
Bilirrubina conjugada	5,85 mg/dl	<0,33
ASAT	172 U/L	<40
ALAT	209 U/L	<41
GGT	408 U/L	<60
FAL	1389 U/L	142-335
Amilasa	91	28-100
Urea	13 mg/dl	8-41
Proteínas totales	6,3 g/dl	6,0-8,0
Albúmina	3,8 g/dl	3,8-5,4
Ácido úrico	4,3 mg/dl	3,4-7,0
Calcio	9,4 mg/dl	8,8-10,8
Fósforo	4,3 mg/dl	3,1-5,5
Magnesio	2,0 mg/dl	1,7-2,2
Sodio	139,7 mmol/L	135-145
Potasio	3,96 mmol/L	3,50-5,30
Cloro	106,0 mmol/L	98-106

VCM: volumen corpuscular medio. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

HCM: hemoglobina corpuscular media. TP: tiempo de protrombina. aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada.

ASAT: aspartato aminotransferasa. ALAT: alanina aminotransferasa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. FAL: fosfatasa alcalina.

últimas 48 horas ictericia y coluria. Consultó en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, donde se lo encontró en regular estado general, con ictericia generalizada. El abdomen era blando, depresible e indoloro. Se constató una tumoración de bordes indefinidos, de consistencia blanda, en hipocondrio derecho. Presentaba heces normocoloreadas y coluria.

El paciente se internó para diagnóstico y tratamiento. Se solicitó laboratorio completo (*Tabla 1*), en donde se hallaron las siguientes alteraciones: bilirrubina total: 6,10 mg/dl; bilirrubina conjugada: 5,85 mg/dl; aspartato aminotransferasa (ASAT): 172 U/L; alanina aminotransferasa (ALAT): 209 U/L; gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 408 U/L; fosfatasa alcalina (FAL): 1389 U/L; leucocitos: 8900/mm³; hemoglobina: 5 mg/dl; tiempo de protrombina (TP): 25 %; tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT): 28 segundos.

Con el fin de identificar la etiología del síndrome colestásico, se realizaron serologías de hepatitis B, C y A; VIH; citomegalovirus y virus de Epstein Barr; toxoplasmosis y pruebas no treponémicas, que resultaron negativas. Se solicitó una ecografía abdominal con Doppler, en donde se evidenció una masa retroperitoneal heterogénea de límites definidos, con vascularización periférica y central irregular. Se decidió realizar tomografía computarizada (TC) con contraste oral y endovenoso para caracterizar la imagen previamente mencionada (*Figura 1*). Esta mostró hígado de forma y tamaño conservados, vesícula biliar ampliamente distendida, alitiásica. Dilatación de la vía biliar

intrahepática y extrahepática en sus dos tercios proximales, sin poder visualizar su tercio distal, a nivel de la cabeza pancreática. Allí se identificó una formación con densidad de partes blandas de márgenes imprecisos, con realce homogéneo con el contraste endovenoso. Sus diámetros aproximados eran de 47 × 35 mm. Conducto de Wirsung dilatado de 3 mm.

Se realizó diagnóstico de ictericia obstructiva como consecuencia de la compresión extrínseca de la vía biliar, de causa tumoral. La presunción diagnóstica inicial fue una neoplasia maligna debido al estado general del paciente. Como otras posibles causas, se pensó en neoplasias benignas. Las neoplasias de origen endocrino no se consideraron en principio.

Con el objetivo de llegar al diagnóstico etiológico, se decidió realizar laparotomía exploradora para biopsia de la lesión y colangiografía intraoperatoria (*Figuras 2 y 3*). Se encontró un tumor localizado en la cabeza del páncreas con compresión a nivel del colédoco. La colangiografía mostró dilatación de la vía biliar intra- y extrahepática, y del conducto de Wirsung, sin compromiso endoluminal. Se realizó biopsia del tumor pancreático, a nivel del páncreas no afectado y de un ganglio regional. Se dejó drenada la vía biliar. Luego de este procedimiento, el paciente presentó una mejoría del estado general y de la colestasis.

La anatomía patológica tumoral informó linfoma de células grandes B difuso. Se analizó también la muestra de parénquima pancreático no afectado, que evidenció histoarquitectura conservada y del ganglio donde se observaron

FIGURA 1. Tomografía axial computada con doble contraste. A: Corte axial. B: Corte coronal. (Flecha derecha: vesícula biliar dilatada. Flecha izquierda: tumor en cabeza de páncreas)

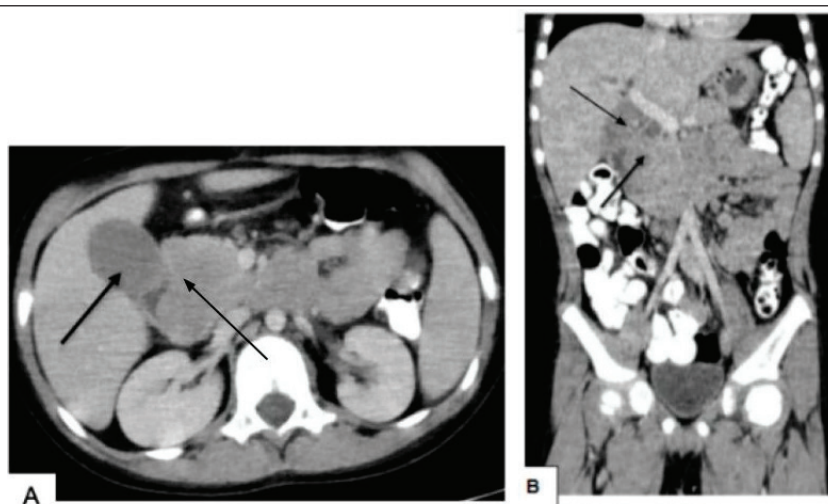


FIGURA 2. Se observa tumor en íntima relación con el marco duodenal

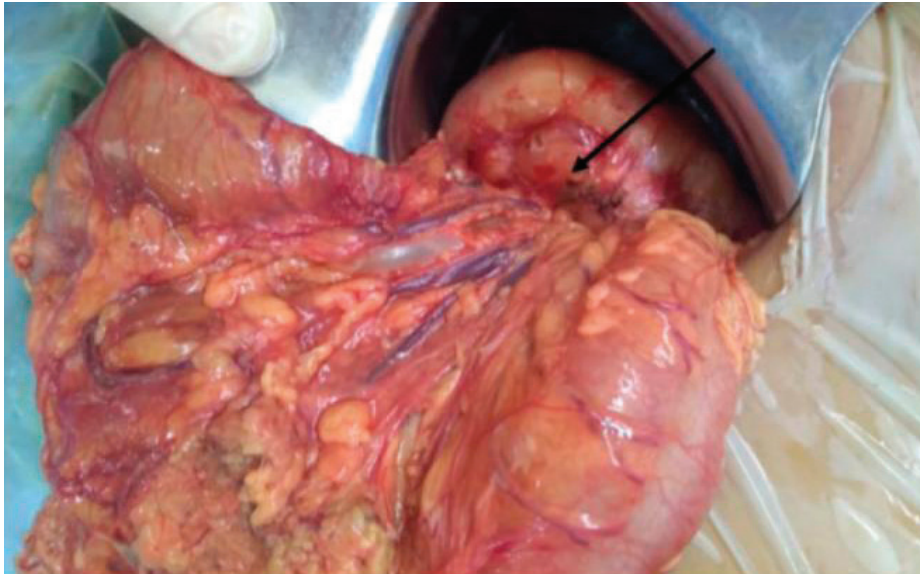
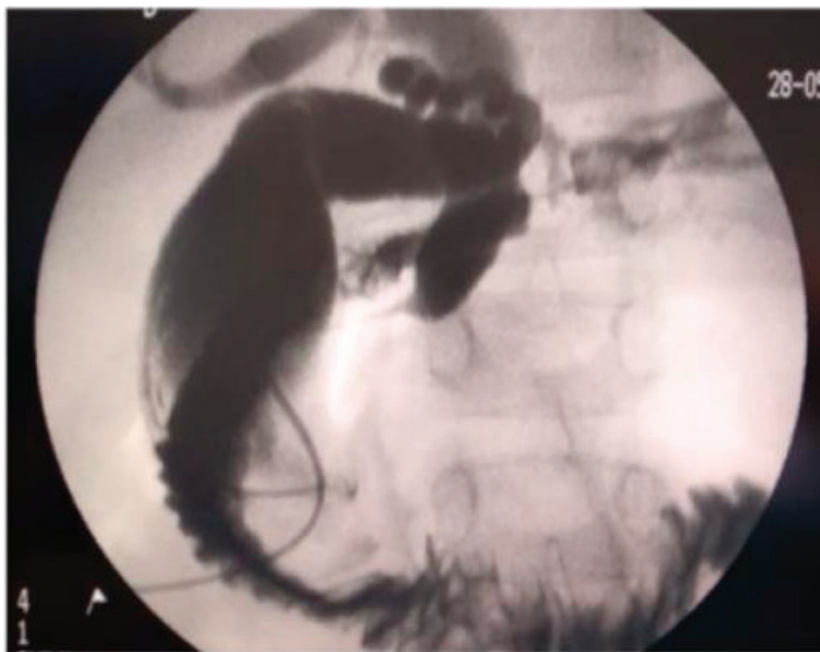


Figura 3. Colangiografía intraoperatoria, donde se observa dilatación de la vía biliar intra- y extrahepática con vesícula biliar distendida



alteraciones reactivas.

Se procedió a estadificar el LNH, con tomografía de sistema nervioso central, tórax y punción aspiración de médula ósea, que fueron normales. La punción lumbar mostró células tumorales que correspondían a un estadio IV.

Inició quimioterapia según protocolo GATLA LNH-BFM.

El paciente tuvo una respuesta favorable al tratamiento instaurado. Se realizó TC abdominal de control dos meses más tarde, que informó ausencia de lesiones sin dilatación de la vía biliar.

DISCUSIÓN

El LNH corresponde al 60 % de los linfomas infantiles y a un 7 % de los tumores malignos en la edad pediátrica.⁵ Los linfomas infantiles comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades, como el linfoma de Burkitt, el linfoma linfoblástico y los linfomas de células grandes, cuya incidencia aumenta con la edad.⁶ La edad media de presentación es de 10 años y existe mayor frecuencia en el sexo masculino (2 a 3:1).⁵ En la mayoría de los casos, los linfomas son primarios;⁵ sin embargo, pueden ser secundarios a algunas entidades, como inmunodeficiencias primarias (ataxia telangiectasia) o secundarias (VIH). Otras asociaciones se encuentran en estudio, como la deficiencia de receptor de interleucina-10.⁷

Las formas de presentación del LNH son variables: dependen del subtipo histológico y de las regiones afectadas. Pueden comprometer órganos linfoides primarios, secundarios y no linfoides, con síntomas que dependen de la localización del tumor.² El LNH se caracteriza por un alto índice de crecimiento, por lo que puede ser diagnosticado en estadios precoces, a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento silente. Por esta razón, el compromiso de la médula ósea al diagnóstico es menos frecuente. Los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso) están presentes solo en el 30 % de los casos.⁸

La afectación peripancreática está poco descripta en pediatría. En adultos, los linfomas pancreáticos aparecen típicamente como una gran masa homogénea en la cabeza del páncreas con extensión extrapancreática. No suele asociarse a dilatación significativa del conducto de Wirsung. No obstante, este se encontraba dilatado en nuestro paciente. Esto coincide con otro caso clínico descrito en la literatura.⁹

El diagnóstico de certeza se realiza con el estudio anatomopatológico de los órganos afectados. Se recomienda la realización de biopsia del tejido más accesible, porque permite la evaluación de la histoarquitectura completa.² Los procedimientos no quirúrgicos, como la punción guiada por imágenes, son menos invasivos, más económicos y se asocian a menos complicaciones, pero la evidencia actual es insuficiente en este aspecto.¹⁰

El diagnóstico histopatológico de LNH depende de la identificación de características morfológicas específicas y del inmunofenotipo que se puede determinar mediante tinción

inmunohistoquímica o análisis citométrico de flujo de células tumorales, que permiten la asignación de un linaje linfóide específico y el estado de diferenciación celular.¹¹

La sobrevida de los pacientes con neoplasias de células B maduras es del 80 % al 90 %.⁵ El pronóstico ha mejorado notablemente con la introducción de agentes quimioterápicos desarrollados durante los últimos años del siglo xx. Los sobrevivientes de LNH tienen mayor riesgo de presentar segundas neoplasias, recurrencia o progresión de enfermedad, además de patologías crónicas secundarias al tratamiento y alteración en funciones neurocognitivas.¹² Sin embargo, estas complicaciones son poco frecuentes y los sobrevivientes de LNH suelen tener una buena calidad de vida.

CONCLUSIÓN

Ante un niño que consulta por ictericia colestática, es importante determinar la causa. Un interrogatorio exhaustivo, examen físico y de laboratorio completos son fundamentales para evaluar el compromiso del paciente. Si se sospecha compresión de la vía biliar, se deben realizar estudios por imágenes para orientar el diagnóstico. Es necesario plantear dentro de los diagnósticos diferenciales las neoplasias malignas, como el LNH, ya que la derivación oportuna a un centro de referencia es fundamental para mejorar la sobrevida. ■

REFERENCIAS

1. De la Vega A, Frauca Remacha E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(3):168-79.
2. Buhtoiarov IN. Pediatric Lymphoma. *Pediatr Rev*. 2017; 38(9):410-23.
3. Gamarra Samaniego RA, Verdecia Cañizares C, Alonso Pérez M, Graverán Sánchez LA, Sosa Palacios O. Cáncer de páncreas en edad pediátrica. *Rev Cubana Pediatr*. 2018; 90(4):e655.
4. Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006; 26(4):1211-38.
5. Jochberg, J. Linfoma. En: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme III JW, Schor NF. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Págs.3437-47.
6. Sánchez de Toledo Codina J, Sábado Álvarez C. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(6):463-74.
7. Sandlund JT. Non-Hodgkin Lymphoma in Children. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015; 10(3):237-43.
8. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27):2963-74.
9. Arenas García B. El linfoma primario del páncreas en la población pediátrica. *Radiología*. 2007; 49(2):125-7.
10. Alfonso G, Ardaiz M, Basquiera A, Castro Rios M, et al.

Linfomas. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2017. [Acceso: 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://sah.org.ar/docs/2017/009-Linfomas.pdf>

11. Aguiar AA, Lima LC, de Araújo CC, Gallindo RM. Pediatric abdominal non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis through surgical and non-surgical procedures. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(1):54-60.
12. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol*. 2019; 185(6):1021-42.



Cholestatic syndrome as a presentation of non-Hodgkin lymphoma. A pediatric case report

María V. Rojas Ortiz^a , Lucía Queizan^a , Juliana Moscato^a , Ernestina Sarmiento^b ,
Fabián Salgueiro^c

ABSTRACT

Cholestatic jaundice is due to an alteration in conjugated bilirubin secretion; a possible cause is an altered bile flow resulting from an obstruction of the extrahepatic bile duct. A lymphoma is the third most common neoplasm in pediatrics, while pancreatic tumors are rare and mostly benign. The clinical manifestations of retroperitoneal tumors are not very specific and are usually late, so a high level of clinical suspicion is required.

The objective of this study is to describe the case of a 7-year-old boy with cholestatic syndrome with a tumor in the head of the pancreas compressing the extrahepatic bile duct. The tumor diagnosis was non-Hodgkin lymphoma (NHL). It is worth noting that the presence of a tumor in this location in pediatric age is uncommon.

Key words: *cholestatic jaundice; non-Hodgkin lymphoma; retroperitoneal neoplasms; pancreatic neoplasms.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02762.eng>

To cite: Rojas Ortiz MV, Queizan L, Moscato J, Sarmiento E, Salgueiro F. Cholestatic syndrome as a presentation of non-Hodgkin lymphoma. A pediatric case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202762.

^a Clinical Pediatrics; ^b Emergency Department and Teaching and Research Committee; ^c Department of Surgery. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María V. Rojas Ortiz: vrojasortiz@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-3-2022

Accepted: 9-21-2022



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

Cholestatic syndrome is due to an alteration in conjugated bilirubin secretion caused by hepatocellular disease or an altered bile flow within the bile duct. Outside the neonatal period, the causes of jaundice secondary to bile duct involvement include biliary atresia, congenital biliary dilatation, gallstones, and less frequently, intrinsic biliary tumors or tumors compressing the bile duct, such as lymphomas or pancreatic tumors, among others.¹

Lymphomas are the third most common type of neoplasm in pediatrics.² In most cases, they originate in the lymph nodes; however, they can develop in primary lymphoid tissues (bone marrow, thymus), secondary lymphoid tissues (spleen), or non-lymphoid organs (skin, bones, pancreas, etc.).² Pancreatic tumors are rare in pediatrics and are usually benign, such as ampullary tumors or adenomas.³

The clinical manifestations of retroperitoneal tumors are not very specific: abdominal pain,

nausea, vomiting, dyspepsia, or jaundice. Given their location, manifestations usually occur late,⁴ so a high level of clinical suspicion is required for an early diagnosis and timely treatment.

Here we describe the case of a 7-year-old boy with cholestatic syndrome who consulted for anorexia, abdominal pain, and jaundice. During hospitalization, a tumor was found in the head of the pancreas that was compressing the extrahepatic bile duct. The biopsy result confirmed the diagnosis of non-Hodgkin lymphoma (NHL). This form of presentation has only been observed in isolated case reports in the pediatric population.

CASE REPORT

A 7-year-old boy, with no relevant medical history, started with anorexia, weight loss, and intermittent abdominal pain 10 days before the consultation, in addition to jaundice and choluria in the past 48 hours. He was seen at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, where he was found in a poor general condition, with generalized

TABLE 1. Blood lab tests upon admission

Lab test	Patient's value	Reference value
Leukocytes	8900/mm ³	4.5–13.5
Hemoglobin	5 mg/dL	11.5–15.5
MCV	78 fl	77–86
MCHC	33.5 g/dL	29.6–35
MCH	26 pg	25.5–28.8
Platelets	461 000/mm ³	150 000–450 000
PT	25%	70–120
aPTT	28 s	26–45
Total bilirubin	6.10 mg/dL	< 1.20
Conjugated bilirubin	5.85 mg/dL	< 0.33
AST	172 U/L	< 40
ALT	209 U/L	< 41
GGT	408 U/L	< 60
AP	1389 U/L	142–335
Amylase	91 U/L	28–100
Urea	13 mg/dL	8–41
Total proteins	6.3 g/dL	6.0–8.0
Albumin	3.8 g/dL	3.8–5.4
Uric acid	4.3 mg/dL	3.4–7.0
Calcium	9.4 mg/dL	8.8–10.8
Phosphorus	4.3 mg/dL	3.1–5.5
Magnesium	2.0 mg/dL	1.7–2.2
Sodium	139.7 mmol/L	135–145
Potassium	3.96 mmol/L	3.50–5.30
Chlorine	106.0 mmol/L	98–106

MCV: mean corpuscular volume. MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration.

MCH: mean corpuscular hemoglobin. PT: prothrombin time. aPTT: activated partial thromboplastin time.

AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase. GGT: gamma-glutamyltransferase. AP: alkaline phosphatase.

jaundice. His abdomen was soft, depressible, and non-tender. A tumor with ill-defined margins and soft consistency was found in the right upper quadrant. The patient had normal colored stools and choluria.

The patient was admitted to the hospital for diagnosis and management. A full blood panel was ordered (*Table 1*), and the following altered values were reported: total bilirubin: 6.10 mg/dL; conjugated bilirubin: 5.85 mg/dL; aspartate aminotransferase (AST): 172 U/L; alanine aminotransferase (ALT): 209 U/L; gamma-glutamyltransferase (GGT): 408 U/L; alkaline phosphatase (AP): 1389 U/L; leukocytes: 8900/mm³; hemoglobin: 5 mg/dL; prothrombin time (PT): 25%; activated partial thromboplastin time (aPTT): 28 seconds.

In order to identify the etiology of the cholestatic syndrome, the following serologies were ordered: hepatitis B, C, and A, HIV, cytomegalovirus, Epstein Barr virus, toxoplasmosis, and nontreponemal tests; all results were negative. An abdominal Doppler ultrasound showed a heterogeneous retroperitoneal mass with defined margins and irregular peripheral and central vascularization. A computed tomography (CT) with oral and intravenous contrast was performed to establish the characteristics of the image mentioned above (*Figure 1*). It showed that the liver's shape and size were preserved; the gallbladder was greatly distended, but did not contain gallstones. It also showed dilatation of the intrahepatic and extrahepatic bile duct in its proximal portions, but it was not possible to see the distal portions at the level of the

pancreatic head. There, a soft mass with ill-defined margins was identified, which showed homogeneous enhancement with intravenous contrast. It measured approximately 47 × 35 mm in diameter. The pancreatic duct was dilated and measured 3 mm.

A diagnosis was made of obstructive jaundice as a consequence of extrinsic biliary compression caused by a tumor. The initial presumptive diagnosis was a malignancy due to the patient's general status. Other possible causes included benign neoplasms. At first, endocrine neoplasms were not considered.

In order to establish an etiological diagnosis, an exploratory laparotomy to obtain a biopsy specimen of the lesion and an intraoperative cholangiography were performed (*Figures 2 and 3*). A tumor was found in the head of the pancreas, causing compression at the level of the common bile duct. The cholangiography showed dilatation of the intrahepatic and extrahepatic bile duct and pancreatic duct, without intraluminal involvement. A biopsy of the pancreatic tumor was performed at the level of the unaffected portion of the pancreas and a regional lymph node. A drainage was left in the bile duct. After the procedure, the patient showed an improvement in his general status and in relation to cholestasis.

The pathological study of the tumor reported diffuse large B-cell lymphoma. The specimen corresponding to the unaffected portion of the pancreatic parenchyma was also analyzed and it showed that the tissue architectural structure was preserved; the biopsy of the lymph node showed reactive alterations.

FIGURE 1. Double-contrast computed tomography. A: Axial section. B: Coronal section. (Right arrow: distended gallbladder. Left arrow: tumor in the head of the pancreas)

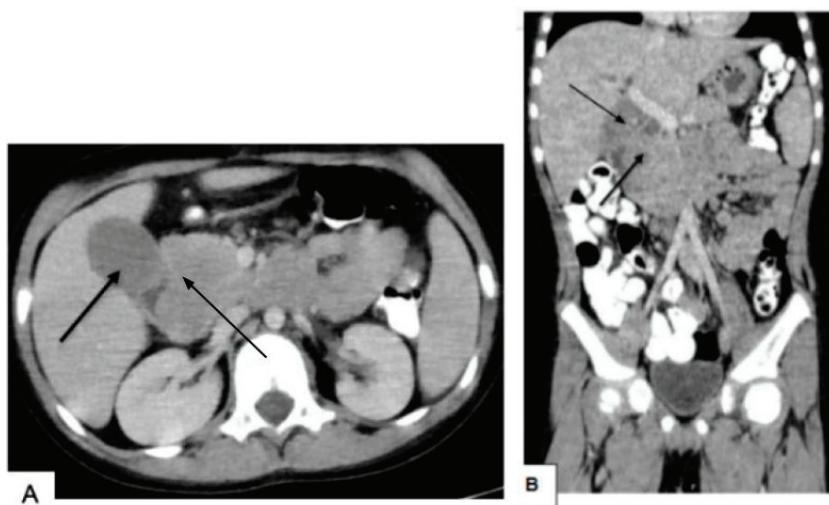


FIGURE 2. The tumor is very close to the duodenal section

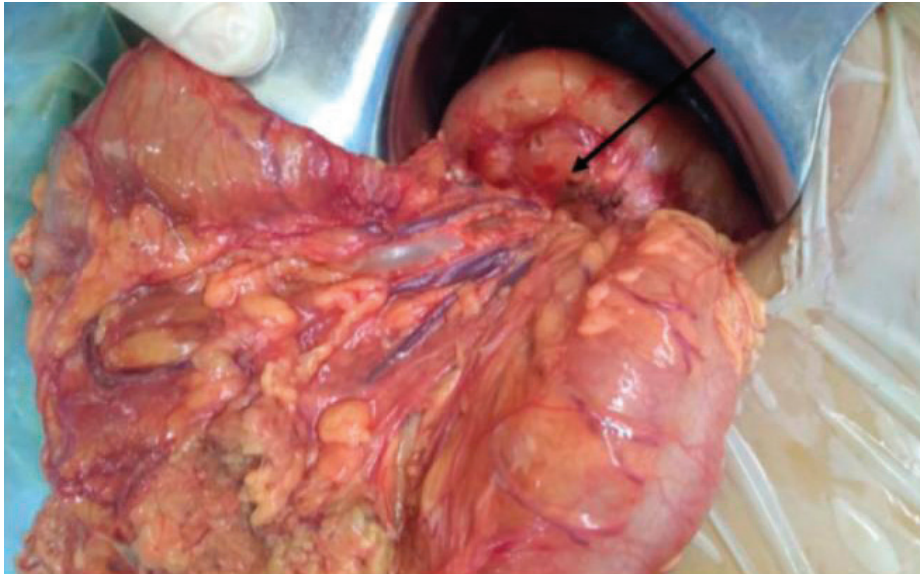
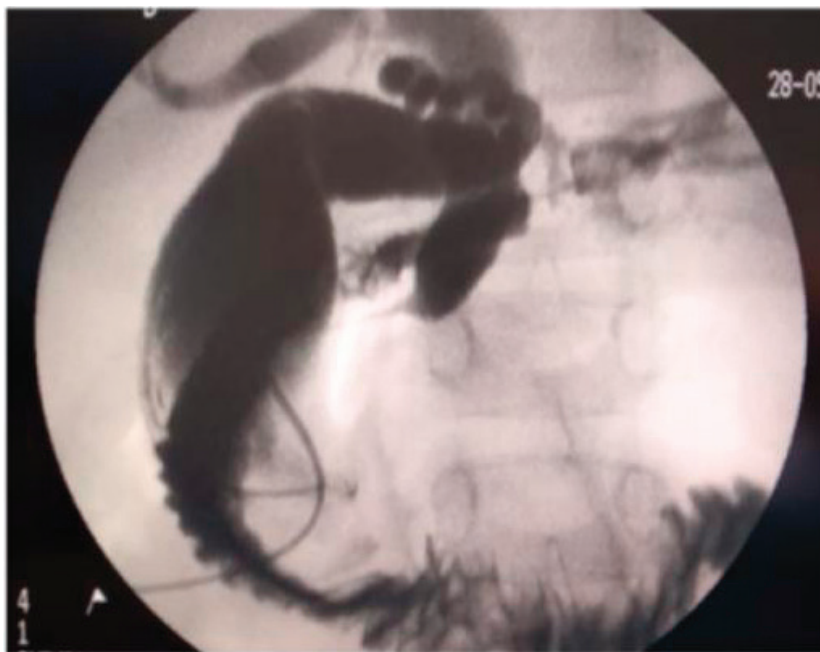


FIGURE 3. Intraoperative cholangiography showing dilated intrahepatic and extrahepatic bile duct and distended gallbladder



A CT of the central nervous system and chest and a bone marrow aspiration were performed to stage the NHL; results were normal. A lumbar puncture showed tumor cells corresponding to stage IV. Chemotherapy was started according

to the GATLA NHL-BFM protocol.

The patient responded favorably to the treatment. A control abdominal CT was performed 2 months later and showed absence of lesions and no dilatation of the bile duct.

DISCUSSION

NHL accounts for 60% of pediatric lymphomas and 7% of malignancies in the pediatric population.⁵ Pediatric lymphomas comprise a heterogeneous group of diseases, such as Burkitt lymphoma, lymphoblastic lymphoma, and large cell lymphomas, whose incidence increases with age.⁶ The mean age at presentation is 10 years, and there is a higher male prevalence (2 to 3:1).⁵ In most cases, lymphomas are primary;⁵ however, they can be secondary to other pathologies, such as primary immunodeficiency (ataxia-telangiectasis) or secondary immunodeficiency (HIV). Other associations are being studied, such as interleukin-10 receptor deficiency.⁷

The forms of presentation of NHL are variable: they depend on the histologic subtype and affected regions. Primary, secondary, and non-lymphoid organs may be involved, and symptoms depend on tumor location.² NHL is characterized by a high proliferation rate, so it can be diagnosed at early stages, unlike other lymphomas with silent behavior. For this reason, bone marrow involvement at diagnosis is less frequent. B symptoms (fever, night sweats, weight loss) are present in only 30% of cases.⁸

Peripancreatic involvement has been scarcely described in pediatrics. In adults, pancreatic lymphomas typically appear as a large homogeneous mass in the head of the pancreas with extrapancreatic extension. It is not usually associated with significant dilatation of the pancreatic duct. However, it was dilated in our patient. This is consistent with another clinical case described in the bibliography.⁹

An established diagnosis may be achieved based on a pathological study of the organs involved. A biopsy of the most accessible tissue is recommended, because it allows assessing the complete tissue architectural structure.² Non-surgical procedures, such as image-guided puncture, are less invasive, less expensive, and associated with fewer complications, but the current evidence is insufficient in this regard.¹⁰

A histopathological diagnosis of NHL depends on the identification of specific morphological features and immunophenotype that can be determined by immunohistochemical staining or flow cytometry of tumor cells, which allow the assignment of a specific lymphoid lineage and state of cell differentiation.¹¹

The survival rate of patients with mature B-cell neoplasms is 80–90%.⁵ Prognosis has improved significantly with the introduction of chemotherapeutic agents developed during the last years of the 20th century. NHL survivors are at increased risk for second malignancies, recurrence, or progression of disease, as well as chronic diseases secondary to treatment and impaired neurocognitive functions.¹² However, these complications are rare, and NHL survivors usually have a good quality of life.

CONCLUSION

Whenever a child is seen due to cholestatic jaundice, it is important to determine the cause. An exhaustive history taking and complete physical and laboratory examination are essential to assess the patient's condition. If compression of the bile duct is suspected, imaging tests should be performed to guide the diagnosis. Malignancies, such as NHL, should be considered in the differential diagnosis because a timely consultation to a referral center is critical to improve survival. ■

REFERENCES

1. De la Vega A, Frauca Remacha E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(3):168-79.
2. Buhtoiarov IN. Pediatric Lymphoma. *Pediatr Rev*. 2017; 38(9):410-23.
3. Gamarra Samaniego RA, Verdecia Cañizares C, Alonso Pérez M, Graverán Sánchez LA, Sosa Palacios O. Cáncer de páncreas en edad pediátrica. *Rev Cubana Pediatr*. 2018; 90(4):e655.
4. Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006; 26(4):1211-38.
5. Jochberg, J. Linfoma. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme III JW, Schor NF. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Pages.3437-47.
6. Sánchez de Toledo Codina J, Sábado Álvarez C. Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(6):463-74.
7. Sandlund JT. Non-Hodgkin Lymphoma in Children. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015; 10(3):237-43.
8. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27):2963-74.
9. Arenas García B. El linfoma primario del páncreas en la población pediátrica. *Radiología*. 2007; 49(2):125-7.
10. Alfonso G, Ardaiz M, Basquiera A, Castro Ríos M, et al. Linfomas. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2017. [Accessed on: September 26th, 2022]. Available at: <https://sah.org.ar/>

docs/2017/009-Linfomas.pdf

11. Aguiar AA, Lima LC, de Araújo CC, Gallindo RM. Pediatric abdominal non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis through surgical and non-surgical procedures. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(1):54-60.
12. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol*. 2019; 185(6):1021-42.



Abscesos cerebrales por *Dermacoccus nishinomiyaensis* como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica

Jesica Triguy^a, Ana L. Tolin^a, Sonia Peña^a, Celeste Ballester^a, Ángela Gallardo^a,
María J. Aguilar Fixman^b

RESUMEN

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, que se caracteriza por defectos en alguna de las subunidades del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, que ocasiona un déficit en la generación de anión superóxido por los fagocitos. Dentro de este grupo, la forma ligada al X es la más frecuente.

Se reporta el caso de una paciente de sexo femenino de 2 años con enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva, con mutación en gen *CYBA*, quien presentó manifestación inicial de la enfermedad con abscesos cerebrales ocasionados por un germen oportunista (*Dermacoccus nishinomiyaensis*). Esta infección permitió la sospecha diagnóstica temprana, por lo que recibió el tratamiento y la profilaxis en forma oportuna. Actualmente, se encuentra libre de infecciones, a la espera del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Palabras clave: enfermedad granulomatosa crónica; *Dermacoccus nishinomiyaensis*; absceso cerebral.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02804>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02804.eng>

Cómo citar: Triguy J, Tolin AL, Peña S, Ballester C, et al. Abscesos cerebrales por *Dermacoccus nishinomiyaensis* como primera manifestación de enfermedad granulomatosa crónica. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202804.

^a Servicio de Inmunología; ^b Servicio de Internación Pediátrica; Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia para Jesica Triguy: jescatriguy@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 12-10-2022



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

Las inmunodeficiencias primarias o errores innatos de la inmunidad (EII) son enfermedades de origen genético en las que existe una alteración funcional en el sistema inmunológico. Los EII pueden presentarse con varias manifestaciones clínicas, desde desórdenes asintomáticos hasta enfermedades asociadas con infecciones graves, autoinmunidad y neoplasias.^{1,2} Han sido descritas más de 400 entidades y este número sigue creciendo rápidamente, con una incidencia según la etnia de 1/10 000 personas por año.¹⁻⁴

En el grupo de enfermedades por defectos de los fagocitos, se encuentra la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Dentro de estas, la forma ligada al X es la más frecuente (70 %).^{1,5} Su incidencia está estimada en 1 cada 125 000-250 000 nacidos vivos.¹

Está causada por defectos en alguna de las subunidades del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox, p40phox), sistema transmembrana de transporte de electrones, responsable de la generación de anión superóxido por los fagocitos, necesario para su actividad bactericida y fungicida.¹

Es una enfermedad con un espectro amplio de presentación clínica, que puede debutar desde la infancia hasta la adultez. La mayoría de los individuos son diagnosticados antes de los 5 años, aunque las formas autosómicas recesivas pueden manifestar síntomas más tardíos, con el consecuente retraso en el diagnóstico.^{1,4,6,7}

Las manifestaciones más comunes son infecciones en piel, pulmón, ganglios linfáticos, hígado, hueso, sistema nervioso central y región perianal. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son bacterias catalasa positiva, como *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, y hongos, como *Aspergillus*. Es característica también la formación de granulomas en piel, aparato gastrointestinal, genitourinario, respiratorio, otros signos de hiperinflamación, manifestaciones autoinmunes y falla de crecimiento.^{1,3,5,6}

Para el diagnóstico, se utiliza la prueba de dihidrorodamina (DHR), la cual puede distinguir la forma ligada al X de la autosómica recesiva en la mayoría de los casos.^{1,3,6}

Se reporta el caso clínico de una paciente de sexo femenino de 2 años con enfermedad

granulomatosa crónica autosómica recesiva, con mutación en gen *CYBA*. Presentó como manifestación inicial de la enfermedad abscesos cerebrales ocasionados por un germen oportunista, *Dermaococcus nishinomiyaensis*, el cual no había sido reportado previamente como causa de abscesos cerebrales en pacientes sanos ni inmunocomprometidos.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 2 años, segunda hija de pareja sana no consanguínea. Sin antecedentes patológicos de relevancia.

Consultó por cuadro de convulsión afebril, focal hemifacial derecha, que cedió espontáneamente en domicilio, con recuperación *ad integrum*. Sin otros signos o síntomas acompañantes al ingreso. Se realizó tomografía computada (TC) de cerebro (*Figura 1*) con imagen hipodensa corticosubcortical temporoparietal derecha. Se decidió evacuación quirúrgica, con diagnóstico posoperatorio de absceso cerebral. En cultivo de la muestra se aisló *Dermaococcus nishinomiyaensis*, que fue considerado contaminante. Cumplió tratamiento antibiótico intravenoso con piperacilina tazobactam 240 mg/kg/día y vancomicina 60 mg/kg/día durante 1 semana, y luego con ceftriaxona 100 mg/kg/día y metronidazol 30 mg/kg/día durante 3 semanas. Recibió medicación anticonvulsivante con difenhilidantoína a 5 mg/kg/día. Presentó buena evolución, electroencefalograma normal; se suspendió difenhilidantoína. Se otorgó el alta tras 35 días de internación.

Reingresó a las 72 horas por convulsión focal faciobraquiocrural izquierda. Se realizó resonancia magnética cerebral, que presentaba múltiples abscesos cerebrales (*Figura 2*). Se llevó a cabo el drenaje con toma de biopsia, donde se informó absceso cerebral, osteomielitis de calota, empiema subdural y epidural, y cultivo con aislamiento de *Acinetobacter woffy haemolyticus* (sensible a meropenem, amikacina, ciprofloxacina), *Staphylococcus epidermidis* meticilino resistente (sensible a vancomicina, rifampicina, trimetoprima sulfametoxazol y linesolid) y nuevamente *Dermaococcus nishinomiyaensis* (no se realizó sensibilidad), atribuyéndole patogenicidad al aislamiento en esta oportunidad, dada la persistencia y extensión de las lesiones.

Presentó como secuela hemiparesia braquiocrural izquierda. Se realizó fondo de ojo y ecocardiograma normal; las celdillas mastoideas

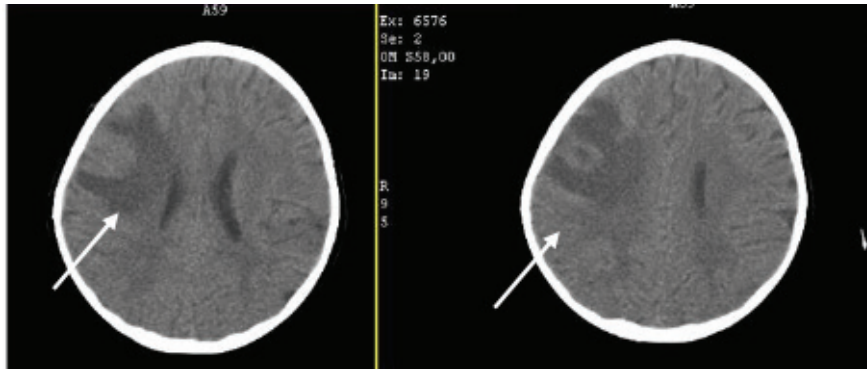
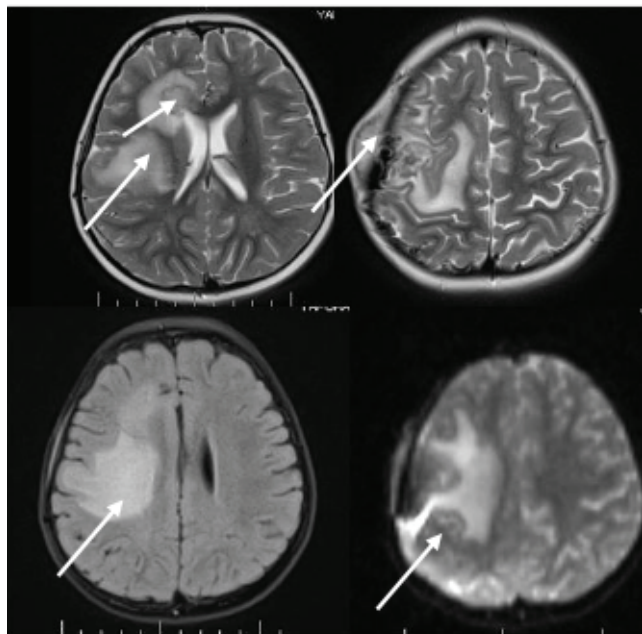
FIGURA 1. Tomografía computada de cerebro de primera internación

Imagen hipodensa corticosubcortical, a predominio de región temporoparietal derecha, asociado a edema perilesional.

y los senos paranasales se encontraron ocupados en la TC. Recibió tratamiento intravenoso con meropenem 120 mg/kg/día 7 semanas, luego levofloxacina 20 mg/kg/día durante 7 semanas y

vancomicina a 60 mg/kg/día durante 14 semanas. Se reinstauró tratamiento con difenilhidantoína, que luego fue reemplazado por levetiracetam a 50 mg/kg/día. Durante la evolución, la paciente

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear de cerebro de segunda internación

Colección subgaleal que refuerza de forma periférica luego de la administración del contraste endovenoso. Lesión corticosubcortical a nivel parietal derecho con intenso refuerzo poscontraste rodeada de moderado edema perilesional. En el hemisferio cerebral derecho, se observan dos lesiones redondeadas ubicadas una a nivel de la sustancia blanca periventricular frontal (de 18 mm) y otra en proyección del núcleo lenticular derecho (de 6 mm). Estas presentan refuerzo intenso luego de la administración del contraste endovenoso, mostrando en su interior restricción en la secuencia de difusión y caída de señal en el mapa de ACD. A estos niveles se colocan ROI de espectroscopia observando pico de Cho, lactato y lípidos con disminución del pico de NAA. Las lesiones están rodeadas por edema vasogénico y ejercen discretos efectos compresivos sobre las estructuras adyacentes, con colapso parcial del ventrículo lateral derecho. Estos hallazgos en conjunto podrían estar en relación con lesiones de origen infeccioso/inflamatorio (abscesos).

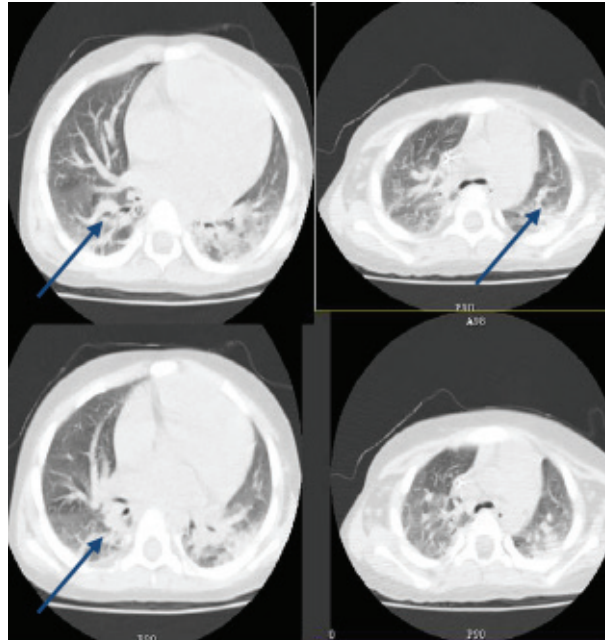
ACD: coeficiente de difusión aparente por su sigla en inglés; ROI: región de interés por su sigla en inglés; NAA: N-acetil-aspartato.

desarrolló aspergilosis pulmonar (*Figura 3*), diagnosticada por infiltrados pulmonares en TC de tórax y galactomananos positivos en lavado broncoalveolar. Fue tratada con itraconazol durante 2 semanas y luego con voriconazol 6 semanas, con mejoría clínica y tomográfica.

Por sospecha de inmunodeficiencia, se realizó determinación de inmunoglobulinas, respuesta

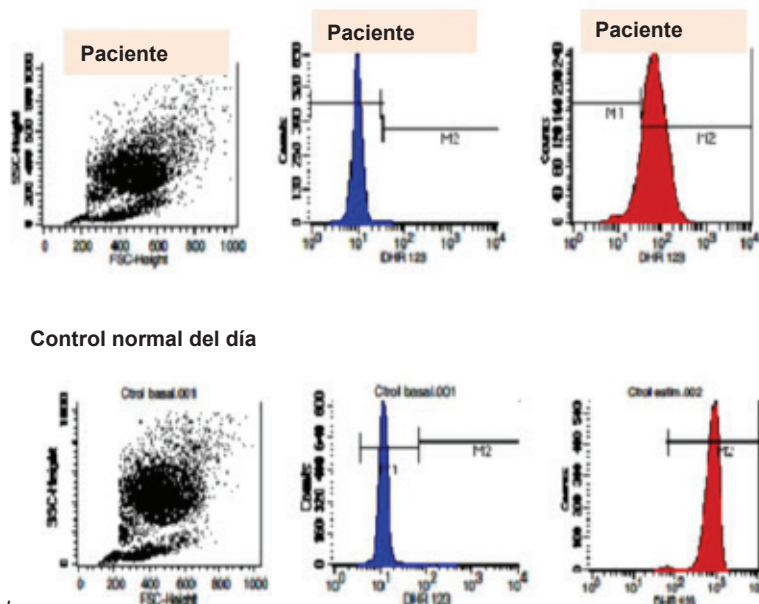
anticorpórea específica, complemento y poblaciones linfocitarias, que resultaron normales. La prueba de degranulación de neutrófilos resultó alterada y la prueba de dihidrorodamina (DHR) mostró un histograma patológico, sugestivo de enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva (*Figura 4*). Se realizó DHR al grupo familiar, con hallazgos normales.

FIGURA 3. Tomografía computada de pulmón



Infiltrados intersticio-alveolares en lóbulos inferiores bilaterales. Tractos fibrosos subpleurales posteriores bilaterales.

FIGURA 4. Estudio de degranulación de neutrófilos



PRUEBA DHR: alterada.

El diagnóstico se confirmó a nivel molecular, con mutación homocigota no descripta previamente, en el exón 4 del gen *CYBA* (p.Leu96Pro/Leu96Pro), validada por técnica de Sanger, en el Laboratorio de Genética Humana de las Enfermedades Infecciosas, de la Universidad de París Descartes, en Francia. Esta variante ocasiona la deficiencia de la proteína p22phox.

La paciente actualmente presenta hemiparesia faciobraquiocrural izquierda en rehabilitación. No ha presentado nuevos episodios convulsivos. Se encuentra en profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol y voriconazol hasta la fecha, con monitoreo de los efectos tóxicos, en plan de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

DISCUSIÓN

La EGC es una enfermedad muy heterogénea, tanto desde el punto de vista genético como desde de las manifestaciones clínicas.^{1,3,8}

Se reporta el caso clínico de una paciente de 2 años que presentó como manifestación inicial de EGC múltiples abscesos cerebrales causados por un germen oportunista no patógeno, que fue erróneamente considerado como contaminante, ya que este cultivo fue obtenido en condiciones asépticas de una cavidad cerrada.

Se arribó al diagnóstico de manera precoz, ya que, a diferencia de la enfermedad ligada al X, las formas autosómicas recesivas tienen un debut más tardío, en general entre la segunda y tercera década de la vida, y demora en el diagnóstico.^{1,3,4,6,8-10}

La frecuencia de manifestaciones en el sistema nervioso central en EGC es variable en la bibliografía; puede afectar hasta el 9 % de los individuos.^{1,3,8-12} Sin embargo, los abscesos cerebrales no habían sido reportados hasta la fecha como manifestación inicial de la enfermedad, a diferencia de lo ocurrido en nuestra paciente.¹⁰⁻¹²

Dermaococcus spp es un coco aeróbico, sin motilidad, grampositivo. Anteriormente llamado *Micrococcus*. Es considerado comensal cutáneo y se encuentra frecuentemente en piel de cabeza y extremidades. Existen pocos reportes de este germen como causante de enfermedad,¹³ entre ellos, infección colonizante de aneurisma de aorta¹⁴ y otros, siempre en pacientes con inmunocompromiso o patología predisponente. A la fecha, no existe reporte de este germen como agente causal de abscesos cerebrales ni

de infecciones en pacientes con EGC.

A diferencia de lo anteriormente expuesto, *Aspergillus* es un germen de aislamiento habitual en pacientes con EGC que presentan compromiso cerebral.^{1,3,10,11} Es la infección fúngica más frecuente y ocasiona gran morbilidad con alta tasa de complicaciones.

En los últimos años han mejorado drásticamente la morbilidad y la mortalidad de pacientes con EGC. La profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol reduce la frecuencia de infecciones por gérmenes catalasa positivos sin aumentar el número de infecciones fúngicas.^{1,3,4,6,7} El uso profiláctico de azoles ha reducido marcadamente la frecuencia y la gravedad de las infecciones fúngicas. El itraconazol, el voriconazol o el posaconazol son efectivos y muy bien tolerados.^{1,3,4,7,9,15}

El interferón gamma es una citocina responsable de activar el metabolismo oxidativo y aumentar la actividad antimicrobiana de los macrófagos. Se han realizado múltiples estudios para evaluar el efecto de su administración subcutánea en pacientes con EGC con resultados controversiales. Muchos expertos sugieren recomendar su uso en pacientes con EGC ligada al X para prevenir las complicaciones infecciosas invasivas. Se han observado algunos efectos adversos relacionados al sitio de colocación, como enrojecimiento y tumefacción, y síntomas generales tipo gripal, los que pueden disminuir al ajustar la dosis.^{1,6,7}

El TCPH es la única cura conocida para esta enfermedad.^{1,4,6,7}

Es muy importante reportar este caso para elevar el nivel de sospecha de inmunodeficiencia primaria ante infecciones invasivas, graves y/o de localización inhabitual, e involucrar de esta manera a los médicos de diferentes especialidades para su detección y derivación oportuna al inmunólogo. Esto permitirá llegar al diagnóstico en forma precoz e instaurar el tratamiento dirigido, y disminuir la morbimortalidad. ■

REFERENCIAS

1. Sullivan K, Stiehm R (eds). Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity. 2da ed. Londres: Elsevier; 2020. [Acceso: 12 de octubre de 2022]. Disponible en <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00001-6>
2. Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24-64.
3. Song E, Jaishankar G, Saleh H, Jithpratuck W, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious

- and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy*. 2011; 9(1):10.
4. Arnold D, Heimal J. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017; 34(12):2543-57.
 5. Oliveira-Junior E, Bustamante J, Newburger E, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand J Immunol*. 2011; 73(5):420-7.
 6. Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(1):89-99.
 7. Thomsen I, Smith M, Holland S, Creech CB. A comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(6):1082-8.
 8. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RJr, Boyle J, et al. Chronic granulomatous disease registry. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(3):155-69.
 9. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009; 4(4):e5234.
 10. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK. Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26(2):149-54.
 11. Leszczynska M, Patel B, Morrow M, Chamizo W, et al. Brain Abscess as Severe Presentation of Specific Granule Deficiency. *Front Pediatr*. 2020; 8:117.
 12. Wu J, Wang W, Zhang Y, Chen T. Clinical Features and Genetic Analysis of 48 Patients with Chronic Granulomatous Disease in a Single Center Study from Shanghai, China (2005-2015): New Studies and a Literature Review. *J Immunol Res*. 2017; 2017:8745254.
 13. Klein B, Lemon K, Gajare P, Jospin G, et al. Draft Genome Sequences of *Dematiaceae* nishinomiyaensis Strains UCD-KPL2534 and UCD-KPL2528 Isolated from an Indoor Track Facility. *Genome Announc*. 2017; 5(8):e01652-16.
 14. Marques da Silva R, Caugant D, Eribe E, Aas J, et al. Bacterial diversity in aortic aneurysms determined by 16S ribosomal RNA gene analysis. *J Vasc Surg*. 2006; 44(5):1055-60.
 15. Saulsbury FT. Successful treatment of aspergillus brain abscess with itraconazole and interferon-gamma in a patient with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(10):e137-9.



***Dermacoccus nishinomiyaensis* brain abscesses as the first manifestation of chronic granulomatous disease**

Jesica Triguy^a, Ana L. Tolin^a, Sonia Peña^a, Celeste Ballester^a, Ángela Gallardo^a,
María J. Aguilar Fixman^b

ABSTRACT

Chronic granulomatous disease is a rare primary immunodeficiency characterized by defects in one of the subunits of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase enzyme complex, which causes a deficiency in the capacity of phagocytes to generate superoxide anion. Within this group, the X-linked form is the most frequent.

Here we report the case of a 2-year-old female patient with autosomal recessive chronic granulomatous disease, with a mutation in the *CYBA* gene, whose initial manifestation was brain abscesses caused by an opportunistic microorganism (*Dermacoccus nishinomiyaensis*). The infection led to an early diagnostic suspicion, so treatment and prophylaxis were administered in a timely manner. Currently, she is infection-free, awaiting hematopoietic progenitor cell transplantation.

Key words: *chronic granulomatous disease*; *Dermacoccus nishinomiyaensis*; *brain abscess*.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02804.eng>

To cite: Triguy J, Tolin AL, Peña S, Ballester C, et al. *Dermacoccus nishinomiyaensis* brain abscesses as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202804.

^a Department of Immunology; ^b Department of Pediatric Hospitalization; Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondence to Jesica Triguy: jescatriguy@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-5-2022

Accepted: 10-12-2022



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

Primary immunodeficiencies or inborn errors of immunity (IEI) are genetic diseases in which there is a functional alteration in the immune system. IEI may present with various clinical manifestations, from asymptomatic disorders to diseases associated with severe infections, autoimmunity, and neoplasms.^{1,2} More than 400 entities have been described, and this number continues to grow rapidly, with an annual incidence of 1/10 000 persons based on ethnicity.¹⁻⁴

Chronic granulomatous disease (CGD) is part of the group of diseases caused by phagocyte defects. The most common of these is the X-linked form (70%).^{1,5} Its incidence is estimated at 1 in 125 000–250 000 live births.¹

It is caused by defects in one of the subunits of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase enzyme complex (gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox, p40phox), a transmembrane electron transport system, responsible for the generation of superoxide anion by phagocytes, necessary for their bactericidal and fungicidal activity.¹

This disease has a broad spectrum of clinical presentation and may debut from infancy to adulthood. Most individuals are diagnosed before the age of 5, although autosomal recessive forms may manifest symptoms later, with a consequent delay in diagnosis.^{1,4,6,7}

The most common manifestations are infections of the skin, lung, lymph nodes, liver, bone, central nervous system, and perianal region. The most frequent microorganisms are catalase-positive bacteria, such as *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, and fungi, such as *Aspergillus*. Another characteristic is the formation of granulomas in the skin and in the gastrointestinal, genitourinary, and respiratory tracts, together with other signs of hyperinflammation, autoimmune manifestations, and growth failure.^{1,3,5,6}

The dihydrorhodamine (DHR) assay is used for diagnosis, which may distinguish the X-linked form from the autosomal recessive form in most cases.^{1,3,6}

Here we report the clinical case of a 2-year-old female patient with autosomal recessive chronic granulomatous disease with a mutation in the *CYBA* gene. The initial manifestation of the disease was brain abscesses caused by an opportunistic microorganism, *Demacoccus nishinomiyaensis*, which had not been previously

reported as a cause of brain abscesses in healthy or immunocompromised patients.

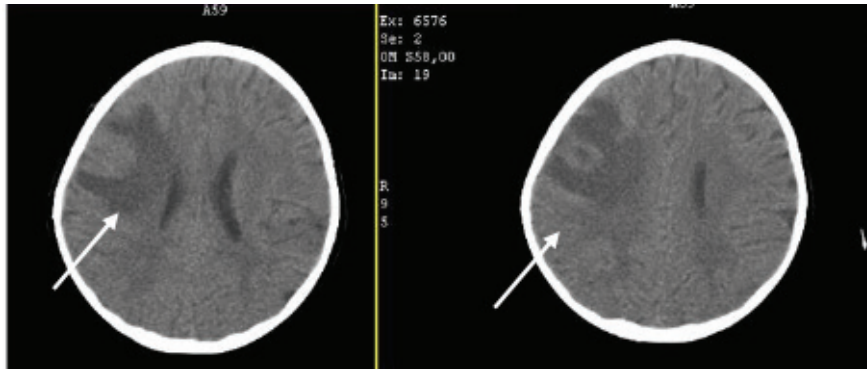
CASE REPORT

Female, 2-year-old patient, second child of a healthy non-consanguineous couple. No relevant medical history.

She consulted due to afebrile focal seizure on the right side of the face, which subsided spontaneously at home, with full recovery. No other accompanying signs or symptoms were observed on admission. A computed tomography (CT) of the brain (*Figure 1*) showed a right, temporoparietal, cortico-subcortical hypodense image. Surgical drainage was decided, with postoperative diagnosis of brain abscess. *Demacoccus nishinomiyaensis* was isolated in the specimen culture, which was considered contaminating. She completed antibiotic treatment with intravenous piperacillin-tazobactam 240 mg/kg/day and vancomycin 60 mg/kg/day for 1 week, followed by ceftriaxone 100 mg/kg/day and metronidazole 30 mg/kg/day for 3 weeks. She received anticonvulsant therapy with diphenylhydantoin 5 mg/kg/day. Her clinical course was adequate, her electroencephalogram was normal; diphenylhydantoin was discontinued. She was discharged after 35 days of hospitalization.

She was readmitted 72 hours later due to left focal facial-brachial-crural seizure. A magnetic resonance imaging of the brain showed multiple brain abscesses (*Figure 2*). A drainage and a biopsy were performed; the biopsy results reported brain abscess, osteomyelitis of the calotte, and subdural and epidural empyema. A culture isolated *Acinetobacter iwoffy haemolyticus* (sensitive to meropenem, amikacin, ciprofloxacin), methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (sensitive to vancomycin, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and linezolid), and again *Demacoccus nishinomiyaensis* (no sensitivity). On this occasion, the isolates were considered pathogenic given the persistence and extent of the lesions.

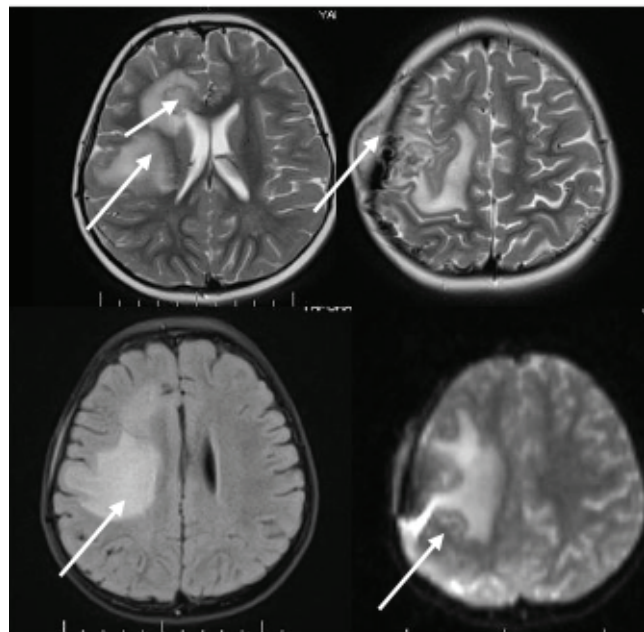
The patient's sequelae included brachial-crural hemiparesis. The fundus examination and echocardiogram were normal; the CT showed that the mastoid air cells and paranasal sinuses were occupied. She received intravenous treatment with meropenem 120 mg/kg/day for 7 weeks, then levofloxacin 20 mg/kg/day for 7 weeks, and vancomycin at 60 mg/kg/day for 14 weeks. Treatment was restarted with diphenylhydantoin,

FIGURE 1. Computed tomography of the brain from first hospitalization

Hypodense cortico-subcortical image, predominantly in the right temporoparietal region, associated with perilesional edema.

which was later replaced by levetiracetam at 50 mg/kg/day. During the patient's course, she developed pulmonary aspergillosis (Figure 3), diagnosed by pulmonary infiltrates observed in

her chest CT, and positive galactomannans in bronchoalveolar lavage. She was treated with itraconazole for 2 weeks and then voriconazole for 6 weeks, with clinical and CT improvement.

FIGURE 2. Magnetic resonance imaging of the brain from second hospitalization

Subgaleal fluid collection with peripheral enhancement after intravenous contrast administration. Cortico-subcortical lesion at the right parietal level, with intense post-contrast enhancement surrounded by moderate perilesional edema. Two rounded lesions are observed in the right cerebral hemisphere, one at the level of the frontal periventricular white matter (18 mm) and the other in the projection of the right lenticular nucleus (6 mm). These images show intense enhancement after intravenous contrast administration, showing restriction in the diffusion sequence inside and signal drop in the ADC map. At these levels, spectroscopy ROIs are placed; and CHO, lactate, and lipid peaks are observed, with a decrease in the NAA peak. The lesions are surrounded by vasogenic edema and exert discrete compression effects on adjacent structures, with partial collapse of the right lateral ventricle. These findings together could be related to lesions of infectious/inflammatory origin (abscesses).

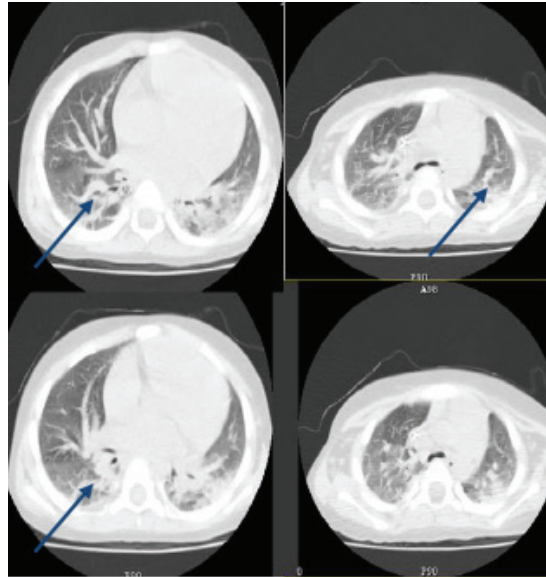
ADC: apparent diffusion coefficient; ROI: region of interest; NAA: N-acetylaspartate.

Due to suspected immunodeficiency, tests for immunoglobulins, specific antibody response, complement, and lymphocyte populations were performed and resulted normal. The test for neutrophil degranulation was altered and the DHR assay showed a pathological histogram, suggestive of autosomal recessive chronic granulomatous disease (*Figure 4*). The DHR

assay was performed on the family group, and their findings were normal.

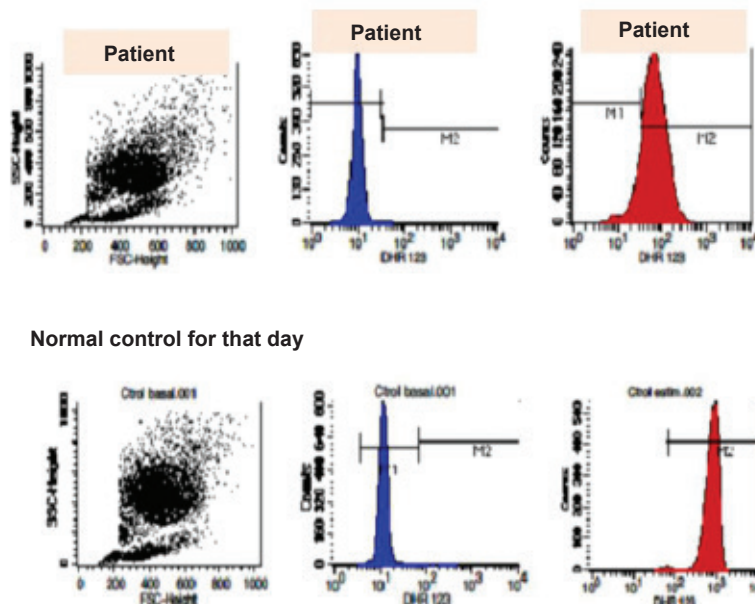
The diagnosis was confirmed at a molecular level, with a previously undescribed homozygous mutation in exon 4 of the *CYBA* gene (p.Leu96Pro/Leu96Pro), validated by the Sanger technique at the Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases of the University of Paris

FIGURE 3. Computed tomography of the lung



Interstitial-alveolar infiltrates in bilateral lower lobes. Bilateral posterior subpleural fibrous tracts.

FIGURE 4. Test for neutrophil degranulation



DHR test: altered.

René Descartes (France). This variant causes p22phox protein deficiency.

The patient is currently receiving rehabilitation for her left facial-brachial-crural hemiparesis. She has not had new seizure episodes. She is currently on prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole and voriconazole, with monitoring of toxic effects, awaiting for a hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT).

DISCUSSION

CGD is a very heterogeneous disease, both in terms of the genetic perspective and in its clinical manifestations.^{1,3,8}

Here we report the clinical case of a 2-year-old female patient with multiple brain abscesses caused by a non-pathogenic opportunistic microorganism as initial manifestation of CGD, which was wrongly construed as a contaminant, since the culture was collected in aseptic conditions from a closed cavity.

The diagnosis was made in an early manner because, unlike X-linked CGD, autosomal recessive forms have a later debut, generally between the second and third decade of life, and are diagnosed late.^{1,3,4,6,8-10}

The frequency of central nervous system manifestations in CGD is variable according to the bibliography; it may affect up to 9% of individuals.^{1,3,8-12} However, to date, brain abscesses had not been reported as an initial manifestation of CGD, unlike what was observed in our patient.¹⁰⁻¹²

Demacoccus spp is an aerobic, non-motile, Gram-positive coccus, formerly referred to as *Micrococcus*. It is considered a skin commensal and is frequently found on the skin of the head and extremities. There are few reports of this microorganism causing disease,¹³ including colonizing infection of aortic aneurysm,¹⁴ among others, always in patients who are immunocompromised or have a predisposing condition. To date, there are no reports of this microorganism as a causative agent of brain abscesses or infections in patients with CGD.

In contrast, *Aspergillus* is a microorganism commonly isolated in CGD patients with brain involvement.^{1,3,10,11} It is the most common fungal infection with a great morbidity and a high rate of complications.

In recent years, morbidity and mortality in CGD patients have improved remarkably. Prophylaxis with sulfamethoxazole trimethoprim reduces the

frequency of catalase-positive infections without increasing the number of fungal infections.^{1,3,4,6,7} Prophylactic use of azoles has markedly reduced the frequency and severity of fungal infections. Itraconazole, voriconazole, or posaconazole are effective and very well tolerated.^{1,3,4,7,9,15}

Interferon-gamma is a cytokine responsible for activating oxidative metabolism and increasing the antimicrobial activity of macrophages. Multiple studies have been conducted to assess the effect of its subcutaneous use in patients with CGD, and results have been controversial. Many experts recommend its use in patients with X-linked CGD to prevent invasive infectious complications. Some adverse effects related to the injection site have been observed, such as redness and swelling, and general flu-like symptoms, which may be reduced with dose adjustment.^{1,6,7}

HPCT is the only known cure for this disease.^{1,4,6,7}

Reporting this case is very important in order to raise the level of suspicion of primary immunodeficiency in the presence of invasive, severe and/or unusual location infections, and thus get different specialists involved in its detection and timely referral to an immunologist. This will allow to make an early diagnosis, start a targeted treatment, and reduce morbidity and mortality. ■

REFERENCES

- Sullivan K, Stiehm R (eds). Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity. 2.^a ed. Londres: Elsevier; 2020. [Accessed on: October 12th, 2022]. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00001-6>
- Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24-64.
- Song E, Jaishankar G, Saleh H, Jithpratuck W, et al. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy*. 2011; 9(1):10.
- Arnold D, Heimall J. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther*. 2017; 34(12):2543-57.
- Oliveira-Junior E, Bustamante J, Newburger E, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *Scand J Immunol*. 2011; 73(5):420-7.
- Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(1):89-99.
- Thomsen I, Smith M, Holland S, Creech CB. A comprehensive approach to the management of children and adults with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(6):1082-8.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RJr, Boyle J, et al. Chronic granulomatous disease registry. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79(3):155-69.

9. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009; 4(4):e5234.
10. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK. Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26(2):149-54.
11. Leszcynska M, Patel B, Morrow M, Chamizo W, et al. Brain Abscess as Severe Presentation of Specific Granule Deficiency. *Front Pediatr*. 2020; 8:117.
12. Wu J, Wang W, Zhang Y, Chen T. Clinical Features and Genetic Analysis of 48 Patients with Chronic Granulomatous Disease in a Single Center Study from Shanghai, China (2005-2015): New Studies and a Literature Review. *J Immunol Res*. 2017; 2017:8745254.
13. Klein B, Lemon K, Gajare P, Jospin G, et al. Draft Genome Sequences of *Deinococcus nishinomiyaensis* Strains UCD-KPL2534 and UCD-KPL2528 Isolated from an Indoor Track Facility. *Genome Announc*. 2017; 5(8):e01652-16.
14. Marques da Silva R, Caugant D, Eribe E, Aas J, et al. Bacterial diversity in aortic aneurysms determined by 16S ribosomal RNA gene analysis. *J Vasc Surg*. 2006; 44(5):1055-60.
15. Saulsbury FT. Successful treatment of aspergillus brain abscess with itraconazole and interferon-gamma in a patient with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(10):e137-9.



Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*: reporte de 14 casos luego de un año de iniciada la pandemia por COVID-19

Ximena Juárez^a, Rebeca Flores Yavi^a, Romina Balboa^a, Erika Matteucci^a,
Carmen Burundarena^a, María F. Causarano^a, Sandra Miranda^a, Patricia Dondoglio^a,
Cecilia Echave^a, Rosana Pereda^b, Aldo Cancellara^a 

RESUMEN

El *Haemophilus influenzae* (Hi) causa enfermedad invasiva (EI). Se distinguen cepas capsuladas, como el serotipo b (Hib), y cepas no tipificables (HNT). Al año de declarada la pandemia por COVID-19, observamos un aumento de casos.

Se describen las características clínico-epidemiológicas de niños con EI por Hi internados en el hospital (julio 2021-julio 2022). Hubo 14 casos; 12 previamente sanos. Aislamientos: Hib (n = 6), Hi serotipo a (n = 2), HNT (n = 5), 1 no se tipificó. Mediana de edad: 8,5 meses (RIC 4-21). Manifestaciones: meningitis (n = 5), neumonía (n = 6), celulitis (n = 2), artritis (n = 1). Nueve presentaron vacunación incompleta para Hib.

Observamos un incremento de EI por Hi de 2,5 veces respecto a años previos. Estos datos sugieren el resurgimiento de Hib por la caída de las coberturas de vacunación y porque otras cepas de Hi no b están en aumento.

Palabras clave: meningitis; *Haemophilus influenzae* tipo b; epidemiología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02805>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02805.eng>

Cómo citar: Juárez X, Flores Yavi R, Balboa R, Matteucci E, et al. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*: reporte de 14 casos luego de un año de iniciada la pandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202805.

^a Servicio de Infectología; ^b Servicio Bacteriología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ximena Juárez: ximenasjuarez@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 13-10-2022



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

Se distinguen 2 tipos de cepas de *Haemophilus influenzae* (Hi): capsuladas y no capsuladas o no tipificables (HNT). De las capsuladas, el serotipo b (Hib) es el más virulento y causa enfermedad invasiva (EI), como meningitis, neumonía, epiglotitis, en áreas en donde no hay adecuadas coberturas de vacunación. Los niños no vacunados contra Hib presentan mayor riesgo de EI al igual que aquellos con otros factores, como inmunosupresión, exposición al tabaco, ausencia de lactancia, hacinamiento, asistencia a guardería y nivel socioeconómico bajo.¹

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) era una importante causa de EI en niños en la era prevacunal. En Argentina, antes de que se instituyera la vacunación, era la primera causa de meningitis bacteriana documentada en los niños menores de 5 años.² Desde la incorporación al calendario de inmunizaciones de la vacuna contra Hib en 1998, el número de casos descendió significativamente, con una tasa nacional menor de 0,1 casos/100 000 habitantes sostenida desde 1999 hasta 2011.³ En áreas con vacunación rutinaria, la prevalencia ha disminuido y el nicho ecológico de las cepas de HNT ha crecido.^{4,5} En general, estas son menos virulentas y causan infecciones leves de vía aérea superior; ocasionalmente pueden causar EI en inmunocomprometidos.¹

Como consecuencia de la pandemia por COVID-19, se estima que al menos 25 millones de niños menores de un año no recibieron las vacunas que les correspondían en el 2020 y al menos 17 millones de niños no recibieron ninguna vacuna.⁶ En Argentina en el 2020, se observó un 64,2 % de disminución en la aplicación de vacunas: para la pentavalente, la disminución para la primera dosis fue del 74,9 %.⁷

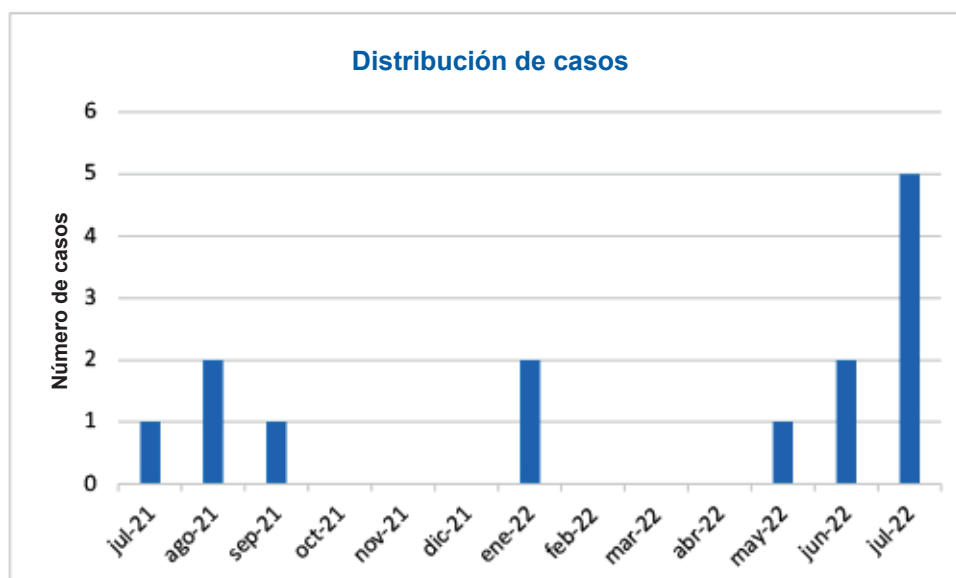
En el último año observamos en nuestro hospital un aumento de casos de EI por Hi con respecto a años previos. El objetivo es describir las características clínicas y epidemiológicas de 14 casos de EI en niños internados, las formas clínicas de presentación, estado de inmunización y evolución con el tratamiento.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se incluyeron niños menores de 18 años con diagnóstico de EI por Hi internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre el 1 de julio de 2021 y el 31 de julio de 2022.

La búsqueda de pacientes se realizó a través de los registros de microbiología a partir del aislamiento de Hi. Las variables registradas fueron fecha de ingreso, edad, sexo, procedencia, focos clínicos, antecedentes, vacunación, evolución, complicaciones al alta, hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y cultivos de otros sitios estériles.

FIGURA 1. Distribución temporal de casos de enfermedad invasiva



Se consideró El el aislamiento de Hi en sitios estériles (LCR, sangre, líquido articular, pleural, pericárdico) y vacunación completa para Hib acorde a edad, según cita.¹

Se analizaron los datos con EpiInfo versión 7.2. Se describieron las variables utilizando proporciones con sus intervalos de confianza (IC95%). Para variables continuas, se utilizó promedio y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según correspondiera.

Consideraciones éticas

Se obtuvo consentimiento informado escrito de los padres de todos los pacientes incluidos en el estudio.

CASOS CLÍNICOS

Se diagnosticaron 14 niños con El por Hi. La mayoría de los casos ocurrieron en invierno (Figura 1). La mediana de edad fue 8,5 meses (RIC 4-21). Con respecto a las cepas de Hi

aisladas, 6 casos correspondieron a Hib; 5, a HNT; 2, a Hi serotipo a (Hia), y un Hi no se tipificó. Cinco casos presentaban vacunación completa para la edad. En las Tablas 1 y 2, se presentan las características de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con aislamiento de Hib fueron meningitis y celulitis.

Entre los pacientes con HNT, 4 tuvieron foco pulmonar y 3 de ellos presentaron coinfecciones; uno cursó neumonía necrotizante y se aisló *Streptococcus pneumoniae* y HNT en líquido pleural; otro fue una niña con neumonía bifocal y coinfección con virus sincicial respiratorio (VSR), y el último correspondió a un neonato que presentó coinfección con rinoenterovirus.

Dos casos presentaron El por Hia. El primer caso se trató de un lactante de 4 meses sano que presentó un cuadro grave de meningitis. El otro caso fue un niño con diagnóstico de encefalopatía no evolutiva que cursó una neumonía con buena evolución.

TABLA 1. Características clínicas microbiológicas y evolutivas de los pacientes con enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*

Id	Sexo	Edad (m)	Sano	PRO	ST	Aislamiento	Foco	LCR cél./gluc/prot	COINF.	COMPLIC.
1	V	4	SÍ	PBA	Hia	HC y LCR	Meningitis	7300/2/2,5	NO	Empiema subdural
2	M	11	SÍ	PBA	Hib	HC	Artritis	N	NO	No
3	V	96	SÍ	PBA	Hib	HC	Neumonía derrame	NR	NO	No
4	M	8	SÍ	PBA	Hi	LCR	Meningitis		NO	Empiema subdural
5	V	21	SÍ	PBA	Hib	HC	Celulitis facial	N	NO	No
6	V	7	SÍ	CABA	Hib	LCR y HC	Meningitis	2200/<2/1,3	NO	Isquemia cerebral
7	V	74	SN	PBA	Hia	HC	Neumonía empiema	NR	NO	No
8	M	5	SÍ	PBA	Hib	HC	Celulitis preseptal	N	NO	No
9	V	9	SÍ	PBA	HNT	HC Y LCR	Meningitis	1700 < 2/2	NO	No
10	M	20	SÍ	PBA	HNT	HC	Neumonía	10/73/0	VSR (IFI)	No
11	V	4	SÍ	CABA	Hib	LCR y HC	Meningitis	4400/37/1	NO	Empiema subdural
12	V	24	SÍ	CABA	HNT	LP	Neumonía necrotizante	NR	Spn (CC)	No
13	M	0,1	DiGeorge	PBA	HNT	HC	Neumonía	N	NO	No
14	V	0,1	SÍ	PBA	HNT	HC	Neumonía	N	RV (PCR)	No

Id: identificación, V: varón, M: mujer, m: meses.

PRO: procedencia, PBA: provincia de Buenos Aires, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

SN: secuela neurológica.

ST: serotipos, Hia: *Haemophilus influenzae* a, Hib: *Haemophilus influenzae* b, Hi: *Haemophilus influenzae*,

HNT: *Haemophilus influenzae* no tipificable.

HC: hemocultivos, LCR: líquido cefalorraquídeo, cél.: células/mm³, gluc: glucosa (mg/dL), prot: proteínas (gr/L).

COINF.: coinfección, VSR: virus sincicial respiratorio, Spn: *Streptococcus pneumoniae*, RV: rinoenterovirus.

COMPLIC.: complicaciones, NR: no reportado.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

CC: cultivo convencional.

TABLA 2. Serotipos de *Haemophilus influenzae* y su relación con la vacunación para Hib y el foco de infección

Serotipo de <i>Haemophilus influenzae</i>	Vacunación Hib		Focos de infección
	Completa	Incompleta	
Hib (n = 6)	1	5	Meningitis n = 2 Celulitis n = 2 Artritis n = 1 Neumonía n = 1
Hia (n = 2)	1	1	Meningitis n = 1 Neumonía n = 1
HNT (n = 5)	3	2	Neumonía n = 4 Meningitis n = 1

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b, Hia: *Haemophilus influenzae* tipo a, HNT: *Haemophilus* no tipificable.

Se realizó evaluación inmunológica a todos los pacientes con EI. Fue normal para la edad en todos, excepto en 2 de los casos en que se aisló HNT: uno presentó sospecha de síndrome de DiGeorge y otro se encuentra en estudio.

Todos recibieron tratamiento con ceftriaxona; las formas meníngeas durante una mediana de 18 días (RIC 14-24) y las restantes durante 14 días (RIC 10-22). Los niños con meningitis recibieron dexametasona durante 48 horas. Seis pacientes requirieron cuidados intensivos. No hubo fallecidos. De las 5 formas meníngeas, 4 presentaron complicaciones en la internación y se encuentran en seguimiento para evaluar secuelas neurológicas a largo plazo.

DISCUSIÓN

Se describen 14 casos de EI; 6 con aislamiento de Hib. Los 2 casos de meningitis por Hib fueron menores de 1 año y presentaron secuelas, tal como describe la literatura.¹

Durante los años 2018, 2019 y 2020, se diagnosticaron en nuestro hospital 6, 5 y 3 casos de EI por Hi respectivamente; de estos correspondieron a Hib 5, 2 y 2 aislamientos. Los 14 casos presentados en nuestro estudio en el transcurso de 13 meses representan un aumento de 2,5 veces la frecuencia de EI con respecto a años previos.

En Argentina el número de aislamientos de Hi en EI, durante los últimos 5 años, se encuentra en disminución: 202 casos en 2016, 151 en 2019 y 49 en 2020. Los serotipos que predominan en menores de 2 años son HNT, seguido de Hib y el Hia en tercer lugar.⁸ En la población caucásica de Norteamérica y Europa,

el *Haemophilus influenzae* serotipo f (Hif) es la causa más común de EI en adultos. En neonatos, inmunocomprometidos y adultos mayores, predominan HNT.⁴

En nuestro trabajo, la mayoría de los niños presentaron vacunación incompleta para la edad para Hib. Como consecuencia de la pandemia por COVID-19, al menos 17 millones de niños no recibieron ninguna vacuna⁶ y las coberturas a nivel mundial con tres dosis de la vacuna contra Hib para el año 2022 fueron de un 70 %.⁹ Según datos del Ministerio de Salud, en Argentina durante el año 2020 las coberturas de quintuple a los 6 meses cayeron el 10 % respecto al 2018.¹⁰

El 36 % (n = 5) en nuestra serie correspondió a HNT. Al igual que sucede a nivel nacional, en otros países los casos de EI por HNT se encuentran en alza. En Canadá se incrementaron un 5,6 % durante 2014-2018 a expensas de HNT en la mayoría de los casos, y en menor medida por el Hia y el Hif.¹¹ En Estados Unidos, el HNT es la causa más frecuente de EI por Hi en todas las edades.¹ En nuestra serie, 5 pacientes presentaron aislamiento de HNT, 2 fueron neonatos y 2 presentan sospecha de inmunodeficiencia.

Dos niños presentaron aislamiento de Hia, que ha resurgido como una causa de meningitis en niños aborígenes de Norteamérica¹² y reemplaza en estas poblaciones al Hib como mayor causa de EI. En nuestra serie, el niño con foco meníngeo presentó una evolución grave similar a Hib, como describen otros autores.^{1,4,12}

Durante la pandemia, muchos niños no recibieron las vacunas correspondientes para su edad. Los datos presentados sugieren, por un

lado, el resurgimiento del Hib como consecuencia de la caída de las coberturas y, por otro, que otras cepas virulentas de Hi no b parecen también estar en aumento, al igual que se ha reportado en otros países.

Enfatizamos la importancia de completar y recuperar esquemas de vacunación para evitar el resurgimiento de patógenos inmunoprevenibles, así como alentar el desarrollo de nuevas vacunas, que amplíen la cobertura a otros serotipos causantes con posibilidad de emerger.

La importancia de nuestro estudio radica en alertar a la comunidad médica del resurgimiento de esta infección. Al ser un estudio retrospectivo, como limitaciones se puede señalar que subestima la frecuencia de secuelas de detección tardía y otras alteraciones inmunológicas. Tampoco evaluamos variables demográficas que pueden impactar en la incidencia de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Se presentaron 14 casos de EI en 13 meses, 5 con foco meningéico y 9 con vacunas incompletas. Se observó un incremento de EI por Hi de 2,5 veces con respecto a años previos a la pandemia por COVID-19. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. Págs.345-35.
2. Vacuna anti-Haemophilus Influenzae B (Hib). En: Abate H, Aquino AP, Bakir J, Barcán L, et al. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. Buenos Aires: ProNaCEI/Ministerio de Salud; 2012:236-9. [Acceso: 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-nacionales-de-vacunacion-argentina-2012>
3. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Vacuna anti-Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(6):498-505.
4. Tsang RSW, Ulanova M. The changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(3):4270-5.
5. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack MP, Ladhani SN. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales: Who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? *Clin Infect Dis*. 2013; 57(12):1715-21.
6. UNICEF. La pandemia de COVID-19 causa un importante retroceso en la vacunación infantil, según nuevos datos de la OMS y UNICEF. [Acceso: 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/pandemia-covid19-causa-importante-retroceso-en-vacunacion-infantil>
7. Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, et al. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(3):198-201.
8. Corso A, Efron A, Galletti P, Lucero C, et al. Caracterización de los aislamientos de Haemophilus influenzae, Argentina, 2020. En: Informe Argentina SIREVA II 2020:14-8. [Acceso: 4 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Argentina-SIREVA-II-2020.pdf>
9. World Health Organization. UNICEF and WHO warn of perfect storm of conditions for measles outbreaks, affecting children. [Acceso: 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2022-unicef-and-who-warn-of-perfect-storm-of-conditions-for-measles-outbreaks-affecting-children>
10. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Coberturas de Vacunación por Jurisdicción: Calendario Nacional de Vacunación 2009-2020. Ministerio de Salud Argentina. [Acceso: 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/coberturas-de-vacunacion-por-jurisdiccion-cnv-2009-2020.pdf>
11. McTaggart LR, Cronin K, Seo CY, Wilson S, et al. Increased incidence of invasive Haemophilus influenzae disease driven by non-type B isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(2):e0080321.
12. Ulanova M, Tsang RSW. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(1):70-82.



Invasive *Haemophilus influenzae* disease: A report of 14 cases one year after the COVID-19 pandemic outbreak

Ximena Juárez^a, Rebeca Flores Yavi^a, Romina Balboa^a, Erika Matteucci^a,
Carmen Burundarena^a, María F. Causarano^a, Sandra Miranda^a, Patricia Dondoglio^a,
Cecilia Echave^a, Rosana Pereda^b, Aldo Cancellara^a

ABSTRACT

Haemophilus influenzae (Hi) causes invasive disease. There are encapsulated strains, such as serotype b (Hib), and non-typeable strains (NTHi). One year after the outbreak of the COVID-19 pandemic, the number of cases increased.

In this report we describe the clinical and epidemiological characteristics of children hospitalized with invasive Hi disease (July 2021-July 2022). There were 14 cases; 12 were previously healthy children. Isolations: Hib (n = 6), Hi serotype a (n = 2), NTHi (n = 5); 1 case was not typified. Median age: 8.5 months (IQR: 4–21). Manifestations: meningitis (n = 5), pneumonia (n = 6), cellulitis (n = 2), arthritis (n = 1). Incomplete Hib immunization was observed in 9 children.

Invasive Hi disease increased 2.5 times from previous years. These data suggest the reemergence of Hib due to a decline in vaccination coverage and an increase in other non-b-type Hi serotypes.

Key words: meningitis; *Haemophilus influenzae* type b; epidemiology.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02805.eng>

To cite: Juárez X, Flores Yavi R, Balboa R, Matteucci E, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: A report of 14 cases one year after the COVID-19 pandemic outbreak. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202805.

^a Department of Infectious Diseases; ^b Department of Bacteriology. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Ximena Juárez: ximenasjuarez@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-5-2022

Accepted: 10-13-2022



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

There are 2 types of *Haemophilus influenzae* (Hi): encapsulated and non-encapsulated or non-typeable (NTHi). *Haemophilus influenzae* type b (Hib) is the most virulent encapsulated serotype and causes invasive disease, such as meningitis, pneumonia and epiglottitis, in areas where vaccination coverage is inadequate. Children who did not receive the Hib vaccine are at a higher risk for invasive disease, as are those with other risk factors, such as immunosuppression, tobacco exposure, lack of breastfeeding, overcrowding, attendance to a daycare center, and a low socioeconomic status.¹

Hib was an important cause of invasive disease in children in the pre-vaccine era. In Argentina, before the introduction of Hib vaccination, it was the leading cause of documented bacterial meningitis in children under 5.² Since the introduction in 1998 of the Hib vaccine in the immunization schedule, the number of cases decreased significantly, with a national rate of less than 0.1 cases/100 000 inhabitants that remained stable from 1999 to 2011.³ In areas with routine vaccination, the prevalence of Hi has decreased, and the ecological niche of NTHi has increased.^{4,5} NTHi is generally less virulent and causes mild upper respiratory tract infections; occasionally, it may cause invasive disease in immunocompromised individuals.¹

As a consequence of the COVID-19 pandemic, it has been estimated that at least 25 million children under 1 year of age did not receive their vaccines as per schedule in 2020, and at least 17 million children did not receive any vaccines at all.⁶ In Argentina, in 2020, vaccination fell by 64.2%; and the administration of the first dose of the pentavalent vaccine decreased by 74.9%.⁷

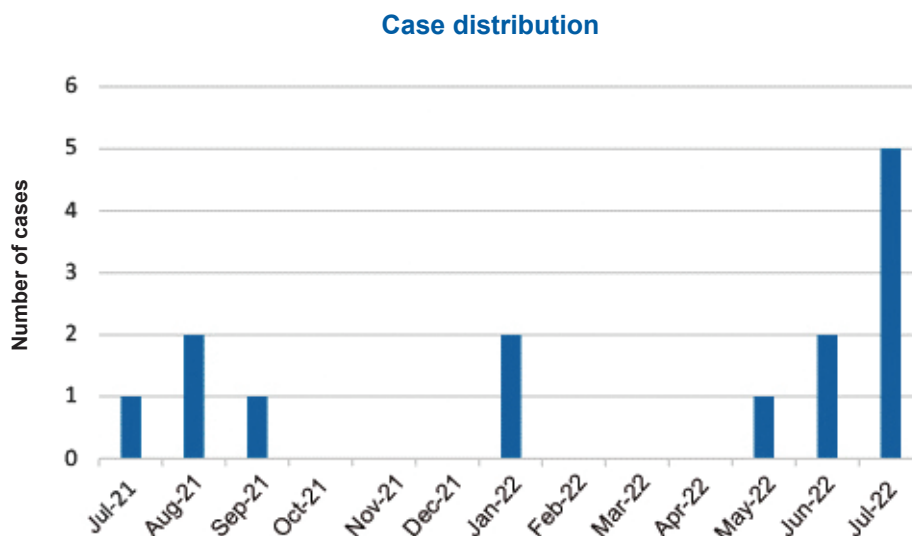
In the past year, in our hospital, we observed an increase in cases of invasive Hi disease compared to previous years. Our objective is to describe the clinical and epidemiological characteristics of 14 cases of invasive Hi disease in hospitalized children, their clinical presentation, immunization status, and course over treatment.

METHODOLOGY

This was a descriptive, cross-sectional, and retrospective study. Children under 18 years of age diagnosed with invasive Hi disease hospitalized at the Hospital General de Niños Pedro de Elizalde between July 1st, 2021 and July 31st, 2022 were included.

Patients were found using the microbiology records based on Hi isolation. The following variables were recorded: date of admission, age, sex, origin, clinical source of infection, history, vaccination, course, complications at discharge, cerebrospinal fluid (CSF) findings, and culture from other sterile sites.

FIGURE 1. Temporal distribution of cases of invasive diseases



Invasive disease was defined as the isolation of Hi in sterile sites (CSF, blood, joint, pleural, pericardial fluid) and complete Hib vaccination for the patient's age, as referenced.¹

Data were analyzed using the EpiInfo software, version 7.2. The variables were described using proportions and their respective 95% confidence intervals (CIs). Continuous variables were described as average and standard deviation or as median and interquartile range, as appropriate.

Ethical considerations

A written informed consent was obtained from the parents of all patients included in the study.

CASE REPORTS

A total of 14 children were diagnosed with invasive Hi disease. Most cases occurred during the winter months (Figure 1). Children's median age was 8.5 months (IQR: 4–21). The following Hi strains were isolated: 6 cases of Hib, 5 cases

of NTHi, 2 cases of Hi serotype a (Hia), and no typing in 1 case. Five children had been fully vaccinated for their age. Tables 1 and 2 describe the patients' characteristics. The most frequent clinical manifestations in patients in whom Hib was isolated were meningitis and cellulitis.

Among the patients with NTHi, 4 had a pulmonary source of infection; of these, 3 had co-infections: 1 case of necrotizing pneumonia with isolation of *Streptococcus pneumoniae* and NTHi in the pleural fluid; a girl with bifocal pneumonia and co-infection with respiratory syncytial virus (RSV); and 1 neonate with co-infection with rhino/enterovirus.

Invasive Hia disease was observed in 2 cases. The first case was a healthy 4-month-old infant with severe meningitis. The other case was a child diagnosed with non-progressive encephalopathy who developed pneumonia and had a favorable course.

All patients with invasive disease underwent

TABLE 1. Clinical and microbiological characteristics of patients with invasive *Haemophilus influenzae* disease

Id	Sex	Age (m)	Healthy	Origin	ST	Isolation	Source	CSF cel./gluc./prot.	CO-INF.	COMPL.
1	M	4	Yes	PBA	Hia	BC and CSF	Meningitis	7300/2/2.5	No	Subdural empyema
2	F	11	Yes	PBA	Hib	BC	Arthritis	N	No	No
3	M	96	Yes	PBA	Hib	BC	Pneumonia with effusion	NR	No	No
4	F	8	Yes	PBA	Hi	CSF	Meningitis		No	Subdural empyema
5	M	21	Yes	PBA	Hib	BC	Facial cellulitis	N	No	No
6	M	7	Yes	CABA	Hib	CSF and BC	Meningitis	2200/< 2/1.3	No	Cerebral ischemia
7	M	74	NS	PBA	Hia	BC	Pneumonia with empyema	NR	No	No
8	F	5	Yes	PBA	Hib	BC	Preseptal cellulitis	N	No	No
9	M	9	Yes	PBA	NTHi	BC and CSF	Meningitis	1700/< 2/2	No	No
10	F	20	Yes	PBA	NTHi	BC	Pneumonia	10/73/0	RSV (IIF)	No
11	M	4	Yes	CABA	Hib	CSF and BC	Meningitis	4400/37/1	No	Subdural empyema
12	M	24	Yes	CABA	NTHi	PF	Necrotizing pneumonia	NR	Spn (CC)	No
13	F	0.1	DiGeorge	PBA	NTHi	BC	Pneumonia	N	No	No
14	M	0.1	Yes	PBA	NTHi	BC	Pneumonia	N	RV (PCR)	No

Id: identification, M: male, F: female, m: months,

PBA: province of Buenos Aires, CABA: the City of Buenos Aires, NS: neurological sequelae,

ST: serotype, Hia: *Haemophilus influenzae* a, Hib: *Haemophilus influenzae* b, Hi: *Haemophilus influenzae*,

NTHi: non-typeable *Haemophilus influenzae*, PF: pleural fluid,

BC: blood culture, CSF: cerebrospinal fluid, cel.: cells/mm³, gluc.: glucose (mg/dL), prot.: proteins (g/L),

CO-INF.: co-infection, RSV: respiratory syncytial virus, Spn: *Streptococcus pneumoniae*, RV: rhino/enterovirus, COMPL.: complications, NR: not reported, N: normal,

IIF: indirect immunofluorescence,

PCR: polymerase chain reaction, CC: conventional culture.

TABLE 2. *Haemophilus influenzae* serotypes and relationship with Hib vaccination and source of infection

<i>Haemophilus influenzae</i> serotype	Hib vaccination		Sources of infection
	Complete	Incomplete	
Hib (n = 6)	1	5	Meningitis n = 2 Cellulitis n = 2 Arthritis n = 1 Pneumonia n = 1
Hia (n = 2)	1	1	Meningitis n = 1 Pneumonia n = 1
NTHi (n = 5)	3	2	Pneumonia n = 4 Meningitis n = 1

Hib: *Haemophilus influenzae* type b, *Hia*: *Haemophilus influenzae* type a, *NTHi*: non-typeable *Haemophilus influenzae*.

immunological assessment that was normal for age in all patients, except in 2 of the cases in which NTHi was isolated: in 1, DiGeorge syndrome was suspected and the other case was under study.

All patients were treated with ceftriaxone; for a median of 18 days (IQR: 14–24) in the case of meningeal presentation and for 14 days (IQR: 10–22) in the rest. Children with meningitis received dexamethasone for 48 hours. Six patients required intensive care. No patient died. Of the 5 cases with meningeal forms, 4 had complications during hospitalization and are receiving follow-up for long-term neurological sequelae.

DISCUSSION

A total of 14 cases of invasive disease are described in this report; Hib was isolated in 6. The 2 cases of Hib meningitis were younger than 1 year and developed sequelae, as described in the bibliography.¹

During 2018, 2019, and 2020, 6, 5, and 3 cases of invasive Hi disease were diagnosed in our hospital, respectively; Hib was isolated in 5, 2, and 2 cases, respectively. The 14 cases described in our study in the course of 13 months represent a 2.5-fold increase in the frequency of invasive disease from previous years.

In Argentina, the number of Hi isolations in invasive disease in the past 5 years has been decreasing: 202 cases in 2016, 151 in 2019, and 49 in 2020. The predominant serotype in children under 2 years of age is NTHi, followed by Hib and Hia.⁸ In the Caucasian population of North America and Europe, *Haemophilus*

influenzae serotype f (Hif) is the most common cause of invasive disease in adults. In neonates, immunocompromised and older adults, NTHi is prevalent.⁴

In our study, most children had not completed their Hib vaccination schedule. As a consequence of the COVID-19 pandemic, at least 17 million children did not receive any vaccination,⁶ and the worldwide coverage with 3 doses of the Hib vaccine by 2022 was 70%.⁹ According to data from the National Ministry of Health, in Argentina, during 2020, the pentavalent vaccination coverage at 6 months old dropped 10% compared to 2018.¹⁰

In our study, 36% (n = 5) corresponded to NTHi. As observed in other countries, the cases of invasive disease due to NTHi, have increased in Argentina. In Canada, they increased by 5.6% during 2014–2018 at the expense of NTHi in most cases, and of Hia and Hif to a lesser extent.¹¹ In the United States, NTHi is the most frequent cause of invasive Hi disease across all age groups.¹ In our series, NTHi was isolated in 5 patients, 2 were neonates and 2 had suspected immunodeficiency.

Hia was isolated in 2 children; this type has re-emerged as a cause of meningitis in aboriginal children in North America¹² and has replaced Hib as the major cause of invasive disease in these populations. In our series, the child with meningeal source had a severe course similar to Hib, as described by other authors.^{1,4,12}

During the pandemic, many children did not receive the corresponding vaccines for their age. According to the data described here, on the one hand, Hib has reemerged as a consequence of the drop in coverage and, on the other hand, other

virulent non-b-types of Hi appear to be increasing, as has been reported in other countries.

It is worth emphasizing the importance of completing and recovering vaccination schedules to prevent the reemergence of vaccine-preventable diseases, as well as encouraging the development of new vaccines that expand coverage to other causative serotypes likely to emerge.

The importance of our study lies in alerting the medical community of the reemergence of this infection. Given the retrospective nature of our study, its limitation is that it underestimates the frequency of late detection sequelae and other immunological alterations. In addition, we did not assess demographic variables that may have impacted disease incidence.

CONCLUSIONS

A total of 14 cases of invasive disease were observed over 13 months, 5 had a meningeal source and 9 had not completed their vaccination schedule. There has been a 2.5-fold increase in invasive Hi disease compared to the years before the COVID-19 pandemic. ■

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenza* infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. Pages.345-35.
2. Vacuna anti-*Haemophilus Influenzae* B (Hib). In: Abate H, Aquino AP, Bakir J, Barcán L, et al. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. Buenos Aires: ProNaCEI/Ministerio de Salud; 2012:236-9. [Accessed on: September 28th, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-nacionales-de-vacunacion-argentina-2012>
3. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(6):498-505.
4. Tsang RSW, Ulanova M. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(3):4270-5.
5. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack MP, Ladhani SN. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales: Who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? *Clin Infect Dis*. 2013; 57(12):1715-21.
6. UNICEF. La pandemia de COVID-19 causa un importante retroceso en la vacunación infantil, según nuevos datos de la OMS y UNICEF. [Accessed on: September 28th, 2022]. Available at: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/pandemia-covid19-causa-importante-retroceso-en-vacunacion-infantil>
7. Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, et al. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(3):198-201.
8. Corso A, Efron A, Galletti P, Lucero C, et al. Caracterización de los aislamientos de *Haemophilus influenzae*, Argentina, 2020. In: Informe Argentina SIREVA II 2020:14-8. [Accessed on: August 4th, 2022]. Available at: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Arentina-SIREVA-II-2020.pdf>
9. World Health Organization. UNICEF and WHO warn of perfect storm of conditions for measles outbreaks, affecting children. [Accessed on: September 28th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-04-2022-unicef-and-who-warn-of--perfect-storm--of-conditions-for-measles-outbreaks--affecting-children>
10. Dirección de Control de Enfermedades Immunoprevenibles. Coberturas de Vacunación por Jurisdicción: Calendario Nacional de Vacunación 2009-2020. Ministerio de Salud Argentina. [Accessed on: October 13th, 2022]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/coberturas-de-vacunacion-por-jurisdiccion-cnv-2009-2020.pdf>
11. McTaggart LR, Cronin K, Seo CY, Wilson S, et al. Increased incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease driven by non-type B isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(2):e0080321.
12. Ulanova M, Tsang RSW. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(1):70-82.



Sífilis congénita e infarto hepático, una asociación no reportada. Descripción de un caso pediátrico

Guillermo Costaguta^a , Alejandro Costaguta^b, José Lipsich^c, Héctor G. Oxilia^d,
Fernando Álvarez^a

RESUMEN

La sífilis congénita es causada por la infección del feto con *Treponema pallidum* durante el embarazo. Los síntomas son variables. Si bien es común el daño endotelial, no suele estar presente en los casos congénitos.

Reportamos el caso de un lactante de 42 días de vida hospitalizado por masa abdominal. Las imágenes confirmaban la presencia de una lesión en el lóbulo hepático izquierdo sin efecto de masa. Las biopsias mostraron cambios compatibles con infarto y hepatitis neonatal. Las serologías del paciente y de su madre confirmaron el diagnóstico de sífilis congénita, y recibió tratamiento con penicilina intravenosa. El hígado se encuentra protegido de los daños isquémicos gracias a su doble irrigación, pero la acumulación de noxas puede haber provocado dicha presentación inusual.

Tres meses más tarde, el paciente se encontraba libre de síntomas y la resonancia de control mostró atrofia del lóbulo izquierdo, mientras el resto del parénquima no presentaba alteraciones.

Palabras clave: sífilis congénita; infarto hepático; abdomen; circulación hepática; feto.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02719>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02719.eng>

Cómo citar: Costaguta G, Costaguta A, Lipsich J, Oxilia HG, Álvarez F. Sífilis congénita e infarto hepático, una asociación no reportada. Descripción de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202719.

^a Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine, Montréal, Canadá; ^b Unidad de Hígado y Trasplante Hepático, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina; ^c Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina.

Correspondencia para Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 30-8-2022

Aceptado: 27-10-2022



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 sífilis, infección causada por *Treponema pallidum*, puede manifestarse en una miríada de formas y una de ellas es la congénita, cuando la espiroqueta pasa desde una madre infectada hacia el niño en gestación. Los síntomas pueden suelen incluir la fiebre, exantemas y bajo peso al nacer, pero la anemia, hepatomegalia con ictericia, periostitis o retraso mental son hallazgos frecuentes.

T. pallidum puede causar daño a las células epiteliales, particularmente de las arteriolas, y de hecho se han descriptos casos de gangrena de las extremidades.

Presentamos el caso de un lactante en quien se realizó el diagnóstico de infarto hepático localizado del lóbulo izquierdo asociado a una hepatitis neonatal por sífilis congénita.

CASO CLÍNICO

Un lactante de 42 días de vida, nacido en otra institución, fue trasladado a nuestro Servicio de Hepatología con diagnóstico de masa ocupante de espacio abdominal. Nacido de término de un embarazo sin complicaciones, cursó internación en UCIN durante 24 horas por paro cardíaco perinatal que se resolvió con maniobras básicas de reanimación. Obtuvo el alta definitiva a los 5 días de vida. Lamentablemente, los detalles

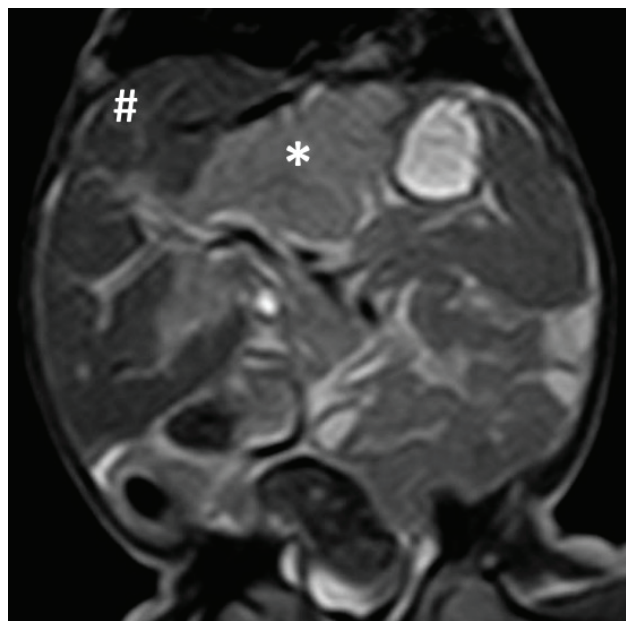
particulares de dicha internación no pudieron ser corroborados, ya que los padres no contaban con un resumen ni tenían en su poder las pruebas serológicas del tercer trimestre.

Al interrogatorio, presentó episodio de ictericia transitoria durante la primera semana de vida que recidiva antes de su hospitalización, pero nunca presentó acolia, por lo que, según los padres, fue interpretado como ictericia fisiológica y no se realizaron estudios de laboratorio. Nuevamente, esta información no pudo ser objetivada durante la internación.

Al examen físico, la distensión abdominal era evidente, además de la presencia de una masa palpable en hipocondrio derecho y la región epigástrica. El paciente presentaba también ictericia y lesiones maculares en el dorso. Era llamativa la irritabilidad del paciente durante el examen físico y los cambios de posición, que se resolvía al estar acostado sobre la camilla de examinación. No presentaba dimorfismos.

La ecografía mostró un área hipoecoica en los segmentos II, III y IV del hígado, mientras que los resultados del laboratorio evidenciaron un hematocrito del 18 %, bilirrubina conjugada de 6,35 mg/dL, aspartato-aminotransferasa (AST) 141 UI/L, alanina-aminotransferasa (ALT) 47 UI/L y gamma-glutamilttransferasa (GGT) 62 UI/L. Si bien no forma parte de los diagnósticos

FIGURA 1. Resonancia magnética hepática. Secuencia en T2 que muestra una lesión que compromete la mayor parte de los lóbulos izquierdo y caudado (*), pero sin signos de efecto de masa. Lóbulo derecho de apariencia normal (#)



diferenciales de una masa ocupante de espacio hepática, se solicitaron pruebas serológicas para investigar posibles infecciones, dada la ausencia de una historia prenatal precisa.

Se realizó una resonancia magnética nuclear, que reveló cambios difusos del lóbulo izquierdo, hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y sin efecto de masa, compatible con infarto hepático. Las secuencias de difusión mostraron cambios

compatibles con actividad inflamatoria residual e hipertrofia del lóbulo caudado (*Figura 1*).

Se realizó una punción biopsia de ambos lóbulos: el izquierdo mostró disrupción total de la arquitectura, ausencia de hepatocitos y estructuras similares a tractos portales inmersos en un estroma de tejido fibroso laxo (*"foie vide"*) (*Figura 2*). El derecho evidenció transformación gigantocelular compatible con hepatitis neonatal (*Figura 3*).

FIGURA 2. Histología del lóbulo hepático izquierdo. Puede observarse la presencia de abundante tejido fibroso que reemplaza la arquitectura normal. No hay evidencia de reacción inflamatoria y no puede reconocerse ninguna estructura normal. H&E

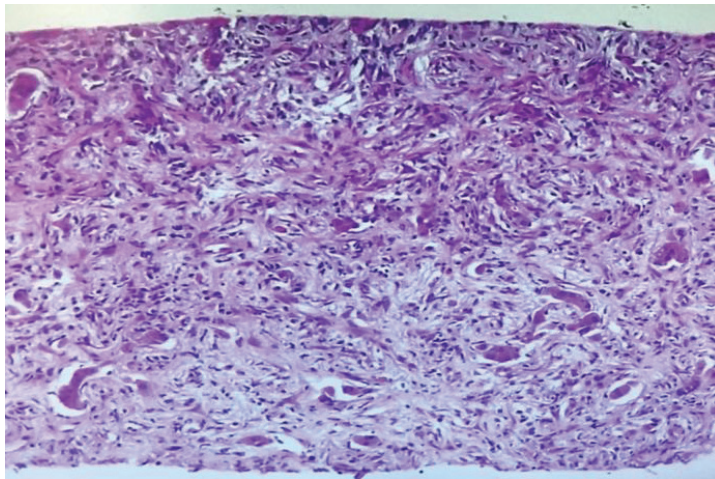
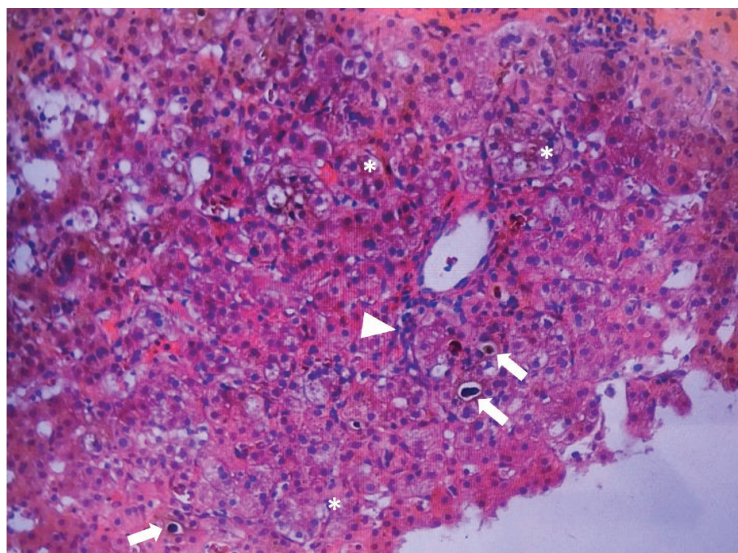


FIGURA 3. Histología del lóbulo hepático derecho. Pueden observarse hepatocitos gigantes y formación de rosetas (hepatocitos agrupados y separados del resto) a lo largo de todo el espécimen (*). La reacción ductular (cabeza de flecha) y la presencia de tapones biliares son evidentes (flechas). Remanentes aislados de estructuras normales. H&E. 250x



Simultáneamente, se recibió el resultado positivo de las pruebas no treponémicas (VDRL) en el paciente y su madre, lo que confirmó el diagnóstico de sífilis congénita. La VDRL en el líquido cefalorraquídeo fue positiva, por lo que se inició tratamiento con penicilina intravenosa según los protocolos del Ministerio de Salud de Argentina. Se solicitaron pruebas treponémicas (f-tabs), que también resultaron positivas. Finalmente, durante el seguimiento posterior a la internación, la madre presentó las pruebas serológicas del embarazo y se constató la positividad de la VDRL en el tercer trimestre. Sin embargo, refirió nunca haber sido informada de dichos resultados ni haber recibido tratamiento alguno.

El paciente normalizó rápidamente los resultados de laboratorio con negativización de la VDRL y la resonancia de control tres meses más tarde mostró solamente una atrofia residual del lóbulo izquierdo sin signos de actividad inflamatoria.

DISCUSIÓN

La sífilis congénita es resultado de la infección fetal por *T. pallidum* durante el embarazo, por lo que el control serológico se debe realizar de manera rutinaria en toda mujer gestante, ya que los casos de infección prenatal son resultado de embarazos mal controlados. Puede manifestarse en una miríada de formas, lo que dificulta su reconocimiento, pero ciertos hallazgos como el bajo peso al nacer, el exantema y la fiebre son clásicos, y los pacientes suelen desarrollar rinitis, hepatoesplenomegalia con ictericia y citopenias. Sin tratamiento, las malformaciones físicas se vuelven evidentes (deformidades nasales, hueso frontal o extremidades) y suelen ser pacientes descritos irritables, sobre todo al ser alzados en brazos, a causa de la periostitis.¹⁻³

La mayoría de las manifestaciones clásicas de la sífilis son secundarias al daño endotelial producido por *T. pallidum*, pero dicha lesión es infrecuente en los casos congénitos.^{3,4} Sin embargo, la enfermedad arterial periférica e incluso la gangrena de las extremidades han sido reportadas por otros autores.⁵⁻⁷

Las lesiones hipóxico-isquémicas hepáticas son excepcionalmente raras, y más aún el infarto hepático, incluso entre pacientes críticos o recién nacidos que sufren lesiones perinatales. Esto se debe a que el hígado se encuentra normalmente protegido contra el daño isquémico gracias a su doble irrigación. En estado fisiológico, la vena

porta provee el 75 % de la sangre, pero solo el 30 % del oxígeno necesario; el resto lo aporta la arteria hepática. Si bien el ayuno o la hipovolemia pueden alterar esta distribución, cambios significativos en un sistema son compensados por el otro. Esta capacidad del hígado adulto de mantener el flujo sanguíneo constante, a pesar de cambios importantes en la circulación sistémica, no está completamente desarrollada en neonatos,^{8,9} particularmente debido a que la circulación hepática fetal tiene ciertas características. Durante la vida fetal, la sangre oxigenada proviene de la placenta a través de la vena umbilical, entra al hígado y se anastomosa a través de la vena porta izquierda a un sistema porta relativamente subdesarrollado. Además, en el hígado fetal existe una comunicación con la vena cava inferior, el ducto venoso.^{9,10} Haugen *et al.*,⁹ demostraron que la sangre alcanza el sistema porta y la vena cava inferior a través de la rama izquierda de la vena porta en fetos humanos.

Si bien excepcionales, lesiones isquémicas pueden ocurrir como resultado de la caída súbita del flujo sanguíneo al momento del cierre de los vasos umbilicales durante el nacimiento, debido a que la vena porta izquierda no se encuentra suficientemente desarrollada para suministrar sangre hacia el lóbulo izquierdo. Además, dado que el *ductus* venoso no se cierra inmediatamente, parte de la sangre es derivada directamente hacia la vena cava inferior en lugar de hacerlo hacia el sistema porta izquierdo.¹⁰⁻¹²

En 1952, Emery¹⁰ presentó una serie de 110 necropsias de pacientes desde mortinatos hasta 8 semanas de vida y encontró alteraciones hepáticas predominantemente en el lóbulo izquierdo. Estos cambios estaban presentes en aquellos fallecidos durante las primeras 48 horas de vida, pero no en los mortinatos. Dichos hallazgos son compatibles con otros reportes donde el daño isquémico suele observarse en el lóbulo izquierdo.¹³

Una característica común a todos estos casos es que se presentaban como masas hepáticas palpables y los estudios por imágenes mostraban hipertrofia del lóbulo caudado con hipotrofia del lóbulo izquierdo, al igual que en nuestro caso.^{14,15}

Sin embargo, en nuestro caso los hallazgos particulares de cada lóbulo, histológicos y de imágenes, deben necesariamente responder a distintas noxas, ya que ni el daño hipóxico-isquémico ni la sífilis congénita pueden explicar estas diferencias. Las características del lóbulo

derecho son compatibles con una hepatitis neonatal, mientras que la destrucción completa del parénquima hepático en el lóbulo izquierdo es compatible con un infarto hepático. Por otro lado, las alteraciones bioquímicas de nuestro paciente no son compatibles con una lesión isquémica típica.

Es por esto por lo que sospechamos que el hígado de nuestro paciente se encontraba dañado a causa de una hepatitis sifilítica, una infección que se caracteriza además por causar daño endotelial a veces grave, y que los cambios hemodinámicos tras el parto, sumados a la alteración circulatoria al momento del paro cardiorrespiratorio, causaron la necrosis isquémica del lóbulo izquierdo.

Si bien nos resulta imposible confirmar nuestra hipótesis, las notables diferencias halladas entre los dos lóbulos, la confirmación de la sífilis congénita con resolución posterior al tratamiento antibiótico y los antecedentes perinatólogicos de nuestro paciente hacen que nuestra explicación sea, al menos, atractiva. Creemos que nuestro paciente obliga a considerar la posibilidad de sífilis congénita entre los diagnósticos diferenciales de isquemia hepática. ■

REFERENCIAS

- García F, Vázquez L, Sarubbi MA. Sífilis. En: Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales. Buenos Aires: Unicef-Dirección Nacional de Maternidad e Infancia-Ministerio de Salud; 2010. Págs.9-23.
- Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-Meinema D, Dorigo-Zetsma JW, et al. Congenital syphilis, the great imitator – a case report and review. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(7):e173-9.
- Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn*. 2020; 40(13):1703-14.
- Li X, Wang X, Wang Z, Du B, et al. Cardiovascular syphilis-associated acute myocardial infarction: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(7):e24788.
- Stokes JG, Beernan H, Ingraham NR. The Fundamental Bacteriology, Pathology and Immunology of Syphilis. In Stokes JG, Beernan H, Ingraham NR (eds). *Modern Clinical Syphilology: diagnosis, treatment, case study*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1944. Págs.1-33.
- Foster WP, Taylor RGG. Gangrene in Congenital Syphilis. *Arch Dis Child*. 1949; 24(118):152-6.
- Lomonosov KM, Zaborova VA. Disabling complications of primary syphilis in a 34-year-old woman living with HIV. *Int J STD AIDS*. 2020; 31(3):274-5.
- Pinzani M, Vizzutti F. Anatomy and Vascular Biology of the Cells in the Portal Circulation. In: Sanyal AJ, Shah VH (eds). *Portal Hypertension. Pathobiology, Evaluation and Treatment*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. Pág.15-35.
- Noori S, Seri I. Principles of Developmental Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. In: Seri I, Kluckow M (eds). *Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. Págs.3-27.
- Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(6):599-605.
- Emery J. Degenerative changes in the left lobe of the liver in the newborn. *Arch Dis Child*. 1952; 27(136):558-61.
- Hartveit F, Maehle B, Börsting S. Post-natal infarction of the right lobe of the liver. *Acta Paediatr Scand*. 1974; 63(3):453-6.
- Haaga JR, Morrison SC, County J, Fanaroff AA, Shah M. Infarction of the left hepatic lobe in a neonate on serial CTs: evolution of a pseudomass to atrophy. *Pediatr Radiol*. 1991; 21(2):150-1.
- Marti J, Trivedi A, Rosen A, Arnon R, et al. Idiopathic perinatal hepatic infarct as a cause of liver mass. *Ann Pediatr Surg*. 2016; 12(4):167-9.
- Adeyiga AO, Lee EY, Eisenberg RL. Focal hepatic masses in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199(4):W422-40.



Congenital syphilis and hepatic infarction, a not previously reported association. A pediatric case report

Guillermo Costaguta^a , Alejandro Costaguta^b, José Lipsich^c, Héctor G. Oxilia^d,
Fernando Álvarez^a

ABSTRACT

Congenital syphilis is caused by *Treponema pallidum* infection of the fetus during pregnancy. Symptoms are variable. While endothelial damage is common, it is not usually present in congenital cases.

Here we report the case of a 42-day-old infant hospitalized due to an abdominal mass. Imaging studies confirmed the presence of an injury in the left lobe of the liver without mass effect. Biopsies showed changes compatible with infarction and neonatal hepatitis. The patient's and his mother's serologies confirmed the diagnosis of congenital syphilis, and he was treated with intravenous penicillin. The liver is protected from ischemic injury by its double irrigation, but the accumulation of harmful agents may have caused this unusual presentation.

Three months later, the patient was symptom-free, and the control MRI showed atrophy of the left lobe, while the rest of the parenchyma was unchanged.

Key words: congenital syphilis; hepatic infarction; hepatic circulation; fetus.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02719.eng>

To cite: Costaguta G, Costaguta A, Lipsich J, Oxilia HG, Álvarez F. Congenital syphilis and hepatic infarction, a not previously reported association. A pediatric case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202719.

^a Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant Sainte-Justine, Montreal, Canada; ^b Unit of Liver and Liver Transplantation, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina; ^c Department of Imaging Studies, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^d Department of Imaging Studies, Sanatorio de Niños, Rosario, Argentina.

Correspondence to Guillermo Costaguta: gcostaguta5@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-30-2022

Accepted: 10-27-2022



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

Syphilis, an infection caused by *Treponema pallidum*, may manifest in a myriad of ways and one of them is congenital, when the spirochetes pass from an infected mother to their unborn child. Symptoms usually include fever, rash, and low birth weight, but anemia, hepatomegaly with jaundice, periostitis, or mental retardation are frequent findings.

T. pallidum may damage the epithelial cells, particularly arterioles; in fact, cases of gangrene of the extremities have been described.

Here we describe the case of an infant diagnosed with localized hepatic infarction of the left lobe associated with neonatal hepatitis due to congenital syphilis.

CASE REPORT

A 42-day-old infant, born in another facility, was transferred to our Department of Hepatology with a diagnosis of abdominal space-occupying mass. The baby had been born at term from an uncomplicated pregnancy; he was hospitalized in the neonatal intensive care unit for 24 hours due to perinatal cardiac arrest that resolved with basic resuscitation maneuvers. He was discharged 5 days after birth. Unfortunately, the specific details of this hospitalization could not be corroborated because the parents did not have a

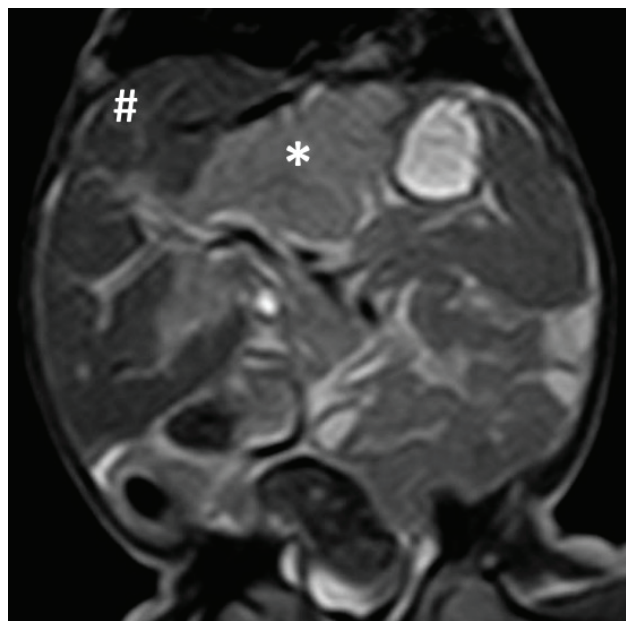
discharge report or the serological tests for the third trimester of pregnancy.

During history-taking, it was observed that the patient had a transient jaundice episode during the first week of life with recurrence before hospitalization, but he never presented with acholia, so, according to his parents' account, it was interpreted as physiological jaundice and no lab tests were performed. Again, this information could not be corroborated during hospitalization.

The physical examination found abdominal distension and the presence of a palpable mass in the right upper quadrant and epigastric region. The patient also had jaundice and macular lesions on the back. The patient's irritability during his physical examination and position changes was striking, which resolved when lying on the examination table. No dimorphisms were observed.

The ultrasound showed a hypoechoic area in segments II, III, and IV of the liver. The lab test results were hematocrit 18%, conjugated bilirubin 6.35 mg/dL, aspartate aminotransferase (AST) 141 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 47 IU/L, and gamma-glutamyltransferase (GGT) 62 IU/L. Although it is not part of the differential diagnosis of a liver space-occupying mass, serological tests were requested to look for possible infections, given the absence of an accurate prenatal history.

FIGURE 1. Liver MRI. T2 sequence showing a lesion involving most of the left and caudate lobes (*), without signs of a mass effect. The right lobe has a normal aspect (#)



An MRI of the liver revealed diffuse changes in the left lobe, hypointense signal in T1, and hyperintense signal in T2, without a mass effect, which was compatible with hepatic infarction. Diffusion sequences showed changes compatible with residual inflammatory activity and hypertrophy of the caudate lobe (*Figure 1*).

A needle biopsy of both lobes was performed: the left lobe showed total disruption of the

architecture, absence of hepatocytes, and structures similar to portal tracts immersed in a lax fibrous tissue stroma (*"foie vide"*) (*Figure 2*). The right side showed giant-cell transformation compatible with neonatal hepatitis (*Figure 3*).

At the same time, the nontreponemal tests (venereal disease research laboratory, VDRL) were positive for both the patient and his mother, confirming the diagnosis of congenital syphilis.

FIGURE 2. Histology of the left lobe of the liver. Abundant fibrous tissue can be seen replacing the normal architecture. No evidence of inflammatory reaction and no normal structure is recognized. H&E stain 250x

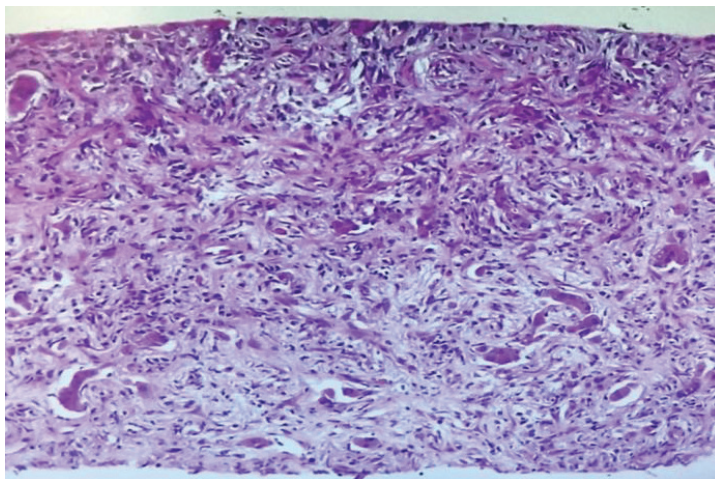
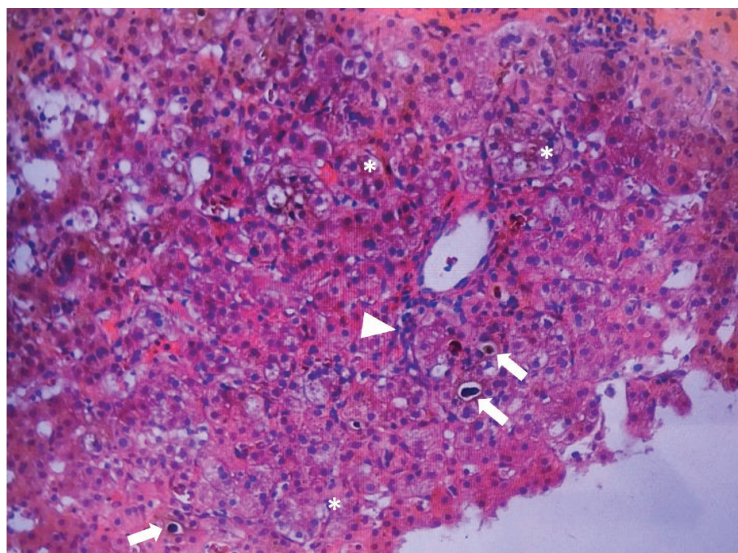


FIGURE 3. Histology of the right lobe of the liver. Giant hepatocytes and rosette formation (hepatocytes grouped and separated from the rest) observed throughout the specimen (*). Ductular reaction (arrowhead) and the presence of evident bile plugs (arrows). Isolated remnants of normal structures. H&E stain 250x



The VDRL test in cerebrospinal fluid was positive, so treatment with intravenous penicillin was started according to the protocols established by the Argentine Ministry of Health. Treponemal tests (FTA-ABS) were also positive. Finally, during the follow-up after hospital discharge, the mother submitted the pregnancy serological tests, and the VDRL test was positive in the third trimester. However, she reported that she was never informed of these results and was never given any treatment.

The patient's lab test results normalized rapidly, with a negative VDRL test and the control MRI 3 months later showed only residual atrophy of the left lobe with no signs of inflammatory activity.

DISCUSSION

Congenital syphilis is the result of *T. pallidum* infection of the fetus during pregnancy. Therefore, a serologic screening should be routinely performed in all pregnant women given that cases of prenatal infection are the result of poorly controlled pregnancies. It may manifest in a myriad of ways, hindering its recognition, but certain findings, such as low birth weight, rash, and fever are typical, and patients often develop rhinitis, hepatosplenomegaly with jaundice, and cytopenias. Without treatment, physical malformations become evident (nasal, frontal bone, or limb deformities) and patients are often described as irritable, especially when held in the arms, because of periostitis.¹⁻³

Most of the typical manifestations of syphilis are secondary to endothelial damage by *T. pallidum*, but such lesion is rare in congenital cases.^{3,4} However, peripheral artery disease and even gangrene of the extremities have been reported by other authors.⁵⁻⁷

Hypoxic-ischemic liver damages are exceptionally rare, and hepatic infarction even more so, even among critically ill patients or newborn infants with perinatal lesions. This is because the liver is normally protected from ischemic damage thanks to its double irrigation. In the physiological state, the portal vein supplies 75% of the blood, but only 30% of the oxygen required; the rest is provided by the hepatic artery. Although fasting or hypovolemia may alter this distribution, significant changes in one system are compensated for by the other. Such ability of the adult liver to maintain a constant blood flow, despite major changes in systemic circulation, is not fully developed in newborn

infants,^{8,9} particularly because fetal hepatic circulation has specific characteristics. During fetal life, oxygenated blood comes from the placenta through the umbilical vein, enters the liver, and form anastomosis through the left portal vein to a relatively underdeveloped portal system. In addition, in the fetal liver, there is a communication with the inferior vena cava, the ductus venosus.^{9,10} Haugen et al.⁹ demonstrated that blood reaches the portal system and the inferior vena cava through the left branch of the portal vein in human fetuses.

Although rare, ischemic lesions may occur as a result of the sudden drop in blood flow at the time of umbilical vessel closure during birth, because the left portal vein is not sufficiently developed to supply blood to the left lobe. In addition, because the ductus venosus does not close immediately, some of the blood is shunted directly into the inferior vena cava instead of into the left portal system.¹⁰⁻¹²

In 1952, Emery¹⁰ described a series of 110 necropsies, from stillbirths to subjects aged up to 8 weeks, and found liver changes, predominantly in the left lobe. These changes were present in those who died during the first 48 hours of life, but not in stillbirths. These findings are compatible with other reports where ischemic lesion is usually observed in the left lobe.¹³

A common feature of all these cases is that they had palpable liver masses and that imaging studies showed hypertrophy of the caudate lobe with hypotrophy of the left lobe, as in our case.^{14,15} However, in our patient, the particular histological and imaging findings in each lobe must necessarily respond to different harmful agents, since neither hypoxic-ischemic injury nor congenital syphilis account for such differences. The characteristics of the right lobe are compatible with neonatal hepatitis, while the complete destruction of the hepatic parenchyma in the left lobe is compatible with hepatic infarction. In addition, the biochemical alterations of our patient are not compatible with a typical ischemic lesion.

Therefore, we suspect that our patient's liver was damaged by syphilitic hepatitis, an infection characterized by endothelial damage, sometimes severe, and that the hemodynamic changes after birth, in addition to the circulatory alteration at the time of cardiorespiratory arrest, caused the ischemic necrosis of the left lobe.

Although it is impossible for us to confirm

our hypothesis, the remarkable differences found between both lobes, the confirmation of congenital syphilis with resolution after antibiotic treatment and the perinatal history of our patient make our explanation at least appealing. We believe that our cases forces us to consider the possibility of congenital syphilis among the differential diagnoses of hepatic ischemia. ■

REFERENCES

- García F, Vázquez L, Sarubbi MA. Sífilis. In: Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales. Buenos Aires: Unicef-Dirección Nacional de Maternidad e Infancia-Ministerio de Salud; 2010. Pages 9-23.
- Keuning MW, Kamp GA, Schonenberg-Meinema D, Dorigo-Zetsma JW, et al. Congenital syphilis, the great imitator – a case report and review. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(7):e173-9.
- Rac MWF, Stafford IA, Eppes CS. Congenital syphilis: A contemporary update on an ancient disease. *Prenat Diagn*. 2020; 40(13):1703-14.
- Li X, Wang X, Wang Z, Du B, et al. Cardiovascular syphilis-associated acute myocardial infarction: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(7):e24788.
- Stokes JG, Beerrnan H, Ingraham NR. The Fundamental Bacteriology, Pathology and Immunology of Syphilis. In Stokes JG, Beerrnan H, Ingraham NR (eds). Modern Clinical Syphilology: diagnosis, treatment, case study. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1944. Pages 1-33.
- Foster WP, Taylor RGG. Gangrene in Congenital Syphilis. *Arch Dis Child*. 1949; 24(118):152-6.
- Lomonosov KM, Zaborova VA. Disabling complications of primary syphilis in a 34-year-old woman living with HIV. *Int J STD AIDS*. 2020; 31(3):274-5.
- Pinzani M, Vizzutti F. Anatomy and Vascular Biology of the Cells in the Portal Circulation. In: Sanyal AJ, Shah VH (eds). Portal Hypertension. Pathobiology, Evaluation and Treatment. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2005. Pages 15-35.
- Noori S, Seri I. Principles of Developmental Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. In: Seri I, Kluckow M (eds). Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. Pages 3-27.
- Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24(6):599-605.
- Emery J. Degenerative changes in the left lobe of the liver in the newborn. *Arch Dis Child*. 1952; 27(136):558-61.
- Hartveit F, Maehle B, Börsting S. Post-natal infarction of the right lobe of the liver. *Acta Paediatr Scand*. 1974; 63(3):453-6.
- Haaga JR, Morrison SC, County J, Fanaroff AA, Shah M. Infarction of the left hepatic lobe in a neonate on serial CTs: evolution of a pseudomass to atrophy. *Pediatr Radiol*. 1991; 21(2):150-1.
- Marti J, Trivedi A, Rosen A, Arnon R, et al. Idiopathic perinatal hepatic infarct as a cause of liver mass. *Ann Pediatr Surg*. 2016; 12(4):167-9.
- Adeyiga AO, Lee EY, Eisenberg RL. Focal hepatic masses in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199(4):W422-40.



Trasplante cardíaco por hemocromatosis. Caso pediátrico

Carlos Alcántara^a , María F. Mendoza^a, Dyan G. Lúa^a, Sergio Ruiz^a, Patricia Romero^a,
Alejandra Contreras-Ramos^b, Alejandro Bolio^a

RESUMEN

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por el excesivo depósito de hierro en múltiples órganos, entre ellos hígado, páncreas, piel y corazón. La infiltración de este último es un importante factor en morbilidad y mortalidad. Presentamos un caso de un paciente pediátrico con insuficiencia cardíaca terminal que ameritó trasplante cardíaco, que resultó sin complicaciones. Posterior a la cirugía, mostró mejoría bioquímica y clínica, lo que influyó positivamente en su calidad de vida y prolongó su supervivencia.

Palabras clave: hemocromatosis; trasplante de corazón; sobrecarga de hierro; miocardiopatía dilatada; insuficiencia cardíaca.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02775>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02775.eng>

Cómo citar: Alcántara C, Mendoza MF, Lúa DG, Ruiz S, et al. Trasplante cardíaco por hemocromatosis. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202775.

^a Departamento de Cirugía Cardiovascular; ^b Unidad de Malformaciones Congénitas, Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis; Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

Correspondencia para Carlos Alcántara Noguez: dr.charlyalcantara@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2022

Aceptado: 1-11-2022



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

La hemocromatosis es un síndrome caracterizado por el excesivo depósito de hierro. La hemocromatosis primaria o hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo asociado con una mutación del gen *HFE* ubicado en el cromosoma 6. Se estima que su incidencia es del 0,1 % al 0,5 % de la población. La hemocromatosis secundaria, por otro lado, ocurre como consecuencia de la sobrecarga de hierro debido a otra condición, como ciertos tipos de anemia, transfusiones de sangre repetidas, hemodiálisis a largo plazo o enfermedad hepática crónica.^{1,2}

Esta patología predispone a miocardiopatía por sobrecarga de hierro (IOC), que puede manifestarse como dilatada o restrictiva, y con el tiempo progresar a insuficiencia cardíaca en etapa terminal, que amerita el uso de terapias avanzadas como el trasplante cardíaco,^{3,4} como se reporta en el caso descrito a continuación.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad fue enviada a nuestro centro con diagnóstico de falla cardíaca, descontrol metabólico hiperglucémico e insuficiencia renal aguda. Ingresó por presencia de dolor abdominal agudo, ortopnea progresiva de 48 horas de

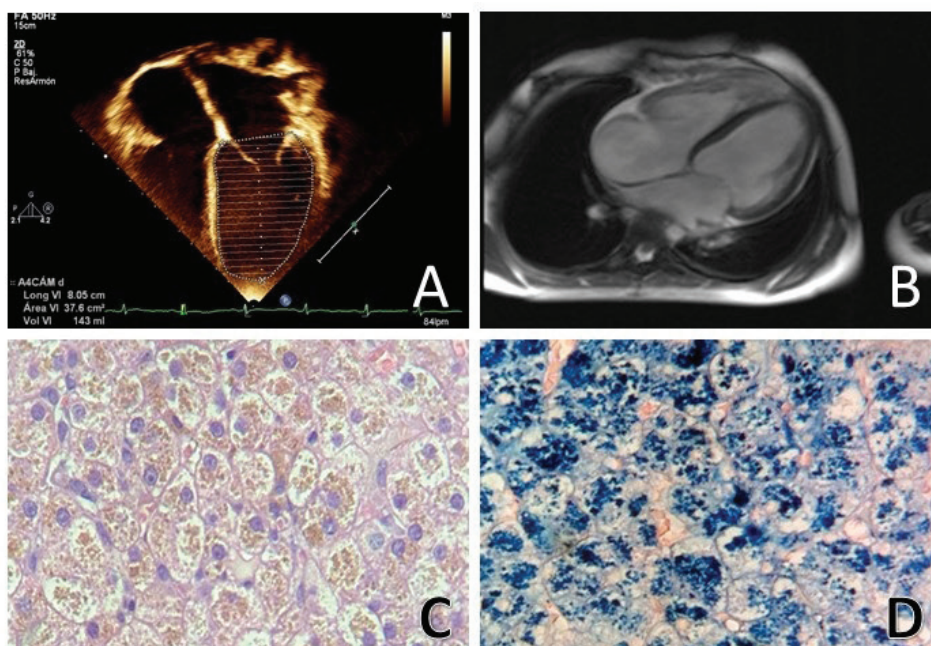
evolución y disminución de la diuresis.

En sus antecedentes patológicos, se destacó el diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo I, que debutó con cetoacidosis 3 meses previos al padecimiento actual. A la exploración física, presentó piel con máculas cartográficas hiperocrómicas. Se encontró polipneica, con crepitantes basales e hiperdinamia precordial, clase funcional III de la *New York Heart Association* (NYHA); hepatomegalia a 7 cm del borde costal derecho.

Los estudios complementarios reportaron los siguientes resultados: electrocardiograma con bloqueo de la rama izquierda del haz de His, radiografía de tórax con cardiomegalia a expensas del ventrículo izquierdo (VI), derrame pleural bilateral y flujo pulmonar aumentado. En ecocardiograma se apreció dilatación de la vena cava, insuficiencia mitral moderada y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) del 15 % (*Figura 1 A*).

En la imagen por resonancia magnética (IRM) se encontró hipocinesia global, con mayor afectación de tercio medio y ápex de la pared inferolateral y anterior del VI, hipocinesia global del ventrículo derecho, FEVI del 17 %, fracción de eyección de ventrículo derecho del 21 %, cardiomiopatía dilatada biventricular, reforzamiento en parches, epicárdica y

FIGURA 1. (A) Ecocardiograma: muestra dilatación de cavidades. (B) Resonancia magnética con cardiomiopatía dilatada biventricular. (C) Hepatocitos con abundante pigmento café dorado, hematoxilina-eosina. (D) Positivo en la tinción de PERLS



endocárdica a nivel inferoseptal y lateral, en el tercio medio del VI. El tipo de reforzamiento relativo y tardío, así como su realce en parches, es positivo para miocarditis y derrame pleural bilateral (*Figura 1 B*).

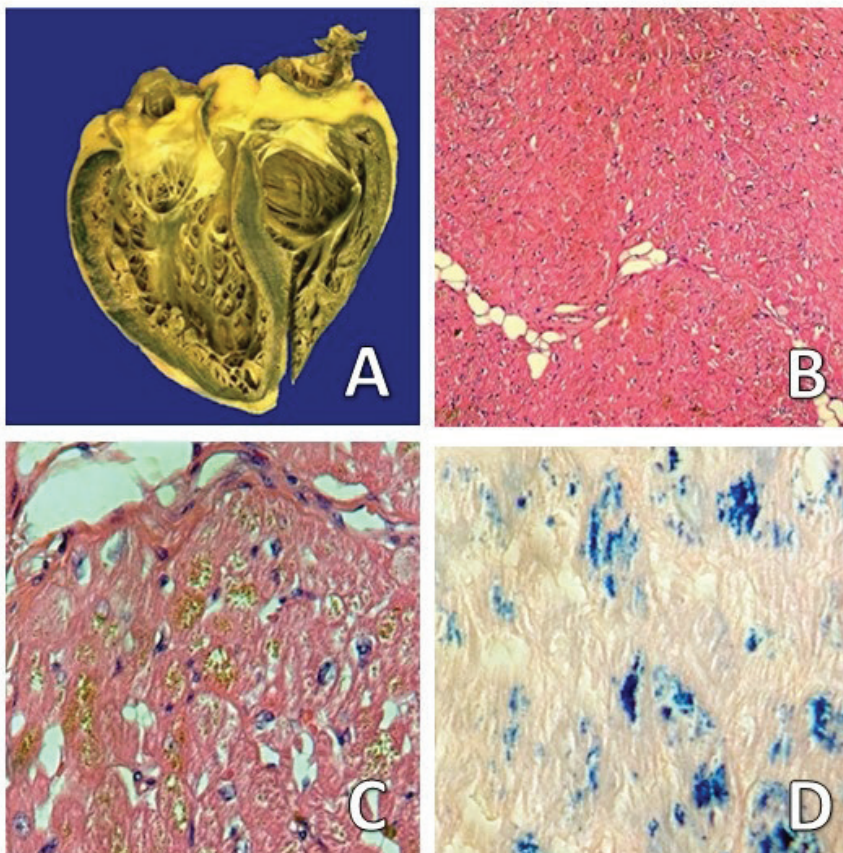
Se solicitó panel viral que resultó negativo y se descartó miocarditis infecciosa. Ante la sospecha de hemocromatosis, se inició un protocolo de estudio. En la cinética de hierro, se obtuvo hierro libre 318 mcg/dl, ferritina 13 400 ug/l, transferrina 2,42 g/l, receptor soluble de la transferrina 0,817 y saturación de la transferrina 96 %. El ultrasonido hepático y de vías biliares mostró dilatación de la vía biliar en conducto biliar común, flujo de vena porta hepatopetal velocidad 10,7 cm/seg.

La biopsia hepática por aguja reveló fibrosis, aumento del infiltrado inflamatorio sin actividad y en el lobulillo se observaron hepatocitos aumentados de tamaño con abundante pigmento café dorado, positivo en la tinción de PERLS. Los hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de hemocromatosis (*Figuras 1 C y 1 D*).

Se inició tratamiento médico a base de quelantes de hierro y flebotomías. No obstante, la paciente presentó múltiples reingresos por falla cardíaca refractaria, por lo que se enlistó para trasplante cardíaco. Tras 7 meses en lista de espera, se realizó trasplante cardíaco ortotópico con técnica bicaval. Los principales hallazgos quirúrgicos fueron miocardiopatía dilatada, cardiomegalia, mala contractilidad y tejido con coloración naranja.

Ecocardiograma postrasplante con FEVI del 65 %. El estudio anatomopatológico del corazón extirpado reportó morfología alterada, dilatado a expensas de ventrículos, superficie café con hemorragia puntiforme, válvulas engrosadas y miocardio café-naranja. La microscopía muestra fibroelastosis e hipertrofia de los miocardiocitos, con depósito de gránulos gruesos de hemosiderina que también se observaron en intersticio. Se integró un diagnóstico patológico de miocardiopatía dilatada por hemocromatosis (*Figura 2*).

FIGURA 2. (A) Corazón explantado. Fotografía macroscópica. (B y C) Fotografías microscópicas hematoxilina-eosina, cardiomiocitos con pigmento ocre granular en su interior. (D) Tinción PERLS: evidencia los depósitos de hierro



Una semana posterior a la cirugía se realizó la primera biopsia endomiocárdica postrasplante, con rechazo agudo 1 R leve (infiltrado intersticial y/o perivascular con un máximo de 1 foco de daño miocítico) de acuerdo al Sistema de Gradación del Rechazo Celular Agudo de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. La segunda biopsia endomiocárdica se realizó un mes después del trasplante y persistió el rechazo celular agudo 1 R con tinción de PERLS negativa. La paciente presentó adecuada evolución, sin complicaciones, por lo que se decidió su egreso.

En el seguimiento de la hemocromatosis, continuó con terapia de quelantes de hierro a base de deferoxamina y presentó valores que disminuyeron ampliamente y de manera progresiva en repetidas cinéticas de hierro; no ameritó tratamiento con flebotomías. Tras 18 meses se realizó una biopsia endomiocárdica que mostró cambios mínimos regenerativos, con tinciones especiales para hemosiderina negativas. Cuatro años postrasplante, los valores de la cinética de hierro continúan dentro de parámetros normales y, a su vez, la paciente refiere mejoría clínica.

DISCUSIÓN

Presentamos el abordaje multidisciplinario que conlleva el proceso diagnóstico y terapéutico de un paciente con hemocromatosis, al ser una enfermedad con afectación multiorgánica. La miocardiopatía es un factor de riesgo significativo para mortalidad y morbilidad.

El depósito de hierro multisistémico da lugar a manifestaciones clásicas, como enfermedad hepática, hiperpigmentación cutánea, diabetes *mellitus* e insuficiencia cardíaca.² No obstante, los primeros síntomas de la hemocromatosis suelen ser inespecíficos y no diagnosticarse hasta que se ha desarrollado una insuficiencia significativa de órganos diana.¹ En el caso de nuestra paciente, el espectro clínico fue presentado en su totalidad, lo que produjo una alta sospecha de la enfermedad y se inició protocolo de estudio inmediato.

Respecto a los métodos diagnósticos, el electrocardiograma permite la detección de anomalías del sistema de conducción por infiltración de hierro. El ecocardiograma es la herramienta más utilizada y los primeros hallazgos típicamente incluyen la disfunción diastólica del VI con un patrón de llenado restrictivo que progresa a una miocardiopatía dilatada con FEVI disminuida.^{2,5} La IRM es la técnica que permite la evaluación cualitativa de

carga de hierro del miocardio.²

En cuanto al diagnóstico histopatológico, ante la sospecha de IOC, se decidió realizar biopsia de hígado, debido a que el depósito de hierro ocurre significativamente más rápido en este órgano, lo que excluye la necesidad de una biopsia endomiocárdica.²

El estudio de mutaciones en el gen *HFE* confirma el diagnóstico de HH.² En el caso de nuestra paciente, no se realizó por ausencia de su disponibilidad.

El tratamiento médico de primera línea se basa en flebotomías, aunque en pacientes con presencia de anemia o inestabilidad hemodinámica se prefiere la terapia de quelación de hierro.²

Ante el fracaso terapéutico convencional, el trasplante cardíaco representa la mejor alternativa para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con IOC terminal. Sin embargo, no es un tratamiento que detenga el curso natural de la enfermedad; por lo que se debe continuar con la realización de flebotomías y terapia de quelación para evitar la infiltración del corazón trasplantado,³ así como realizar seguimiento basado en cinéticas de hierro periódicas y monitorización de los niveles de hemoglobina, con el fin de evitar anemia secundaria. En nuestra paciente, los quelantes de hierro fueron suficientes para lograr adecuados valores.

Es escasa la literatura acerca de pacientes que requirieron trasplante cardíaco por hemocromatosis tras dejar de ser candidatos a manejo conservador, especialmente en población pediátrica. Creemos que un aumento en el reporte de casos similares al presente beneficiaría ampliamente la evaluación de la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Schofield RS, Aranda JM Jr, Hill JA, Streiff R. Cardiac transplantation in a patient with hereditary hemochromatosis: role of adjunctive phlebotomy and erythropoietin. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20(6):696-8.
2. Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015; 9(Suppl 2):29-38.
3. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24(4):486-8.
4. Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Int J Cardiol*. 2017; 244:226-8.
5. O'Glasser AY, Scott DL, Corless CL, Zaman A, et al. Hepatic and cardiac iron overload among patients with end-stage liver disease referred for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2010; 24(5):643-51.



Cardiac transplantation due to hemochromatosis. A pediatric case report

Carlos Alcántara^a , María F. Mendoza^a, Dyan G. Lúa^a, Sergio Ruiz^a, Patricia Romero^a,
Alejandra Contreras-Ramos^b, Alejandro Bolio^a

ABSTRACT

Hemochromatosis is a disease characterized by excess iron stores in multiple organs, including the liver, pancreas, skin, and heart. The infiltration of the heart is an important factor in morbidity and mortality. Here we describe the case of a pediatric patient with end-stage heart failure who required a heart transplantation, with no complications. After the surgery, she showed biochemical and clinical improvement, with a positive impact on her quality of life and a prolonged survival.

Key words: *hemochromatosis; cardiac transplantation; iron overload; dilated cardiomyopathy; heart failure.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02775.eng>

To cite: Alcántara C, Mendoza MF, Lúa DG, Ruiz S, et al. Cardiac transplantation due to hemochromatosis. A pediatric case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202775.

^a Department of Cardiac Surgery; ^b Unit of Congenital Malformations, Laboratory of Biology of Development and Teratogenesis; Hospital Infantil de México Federico Gómez, Mexico City, Mexico.

Correspondence to Carlos Alcántara Noguez: dr.charlyalcantara@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-13-2022

Accepted: 11-1-2022



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

Hemochromatosis is a syndrome characterized by excess iron stores. Primary or hereditary hemochromatosis (HH) is an autosomal recessive disorder associated with a mutation of the *HFE* gene located on chromosome 6. It has an estimated population incidence of 0.1% to 0.5%. Secondary hemochromatosis, instead, occurs as a consequence of iron overload caused by another condition, such as certain types of anemia, repeated blood transfusions, long-term hemodialysis, or chronic liver disease.^{1,2}

This diseases predisposes to iron overload cardiomyopathy (IOC), which may be described as dilated or restrictive and may eventually progress to end-stage heart failure, warranting an advanced management, such as heart transplantation,^{3,4} as reported in the case described here.

CASE REPORT

This was a 10-year-old, female patient referred to our hospital with a diagnosis of heart failure, uncontrolled hyperglycemic metabolic state, and acute renal failure. She was admitted due to acute abdominal pain, progressive orthopnea for the past 48 hours, and decreased diuresis.

Her medical history included a diagnosis of type I diabetes mellitus, which debuted with

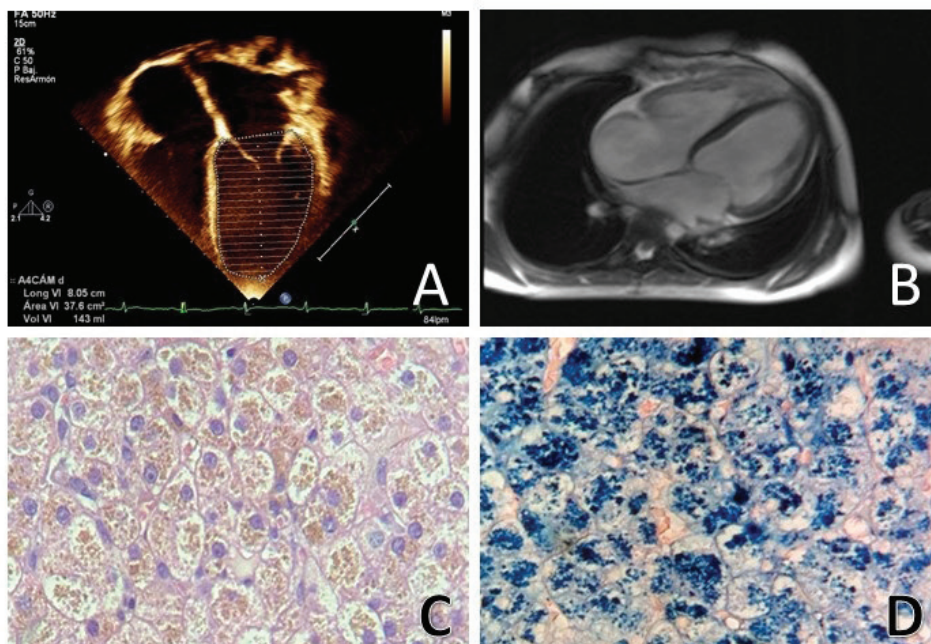
ketoacidosis 3 months prior to her current condition. Her physical examination revealed she had hyperpigmented macules in her skin. She was found to have tachypnea, with baseline crepitant rales and hyperdynamic precordium, class III according to the New York Heart Association (NYHA) functional classification, and hepatomegaly at 7 cm from the right costal arch.

The following were observed in specialized tests: left bundle-branch block in the electrocardiogram, cardiomegaly at the expense of the left ventricle (LV), bilateral pleural effusion, and increased pulmonary flow in the chest X-ray. The echocardiogram showed a dilated vena cava, moderate mitral regurgitation, and left ventricular ejection fraction (LVEF) of 15% (*Figure 1A*).

The magnetic resonance imaging (MRI) showed global hypokinesis with greater involvement of the apical and mid inferolateral and anterior wall of the LV, global hypokinesis of the right ventricle, LVEF of 17%, right ventricular ejection fraction of 21%, biventricular dilated cardiomyopathy, patchy enhancement, with epicardial and endocardial involvement at the inferoseptal and lateral level at the mid LV. The type of relative and late enhancement, as well as patchy enhancement, is positive for myocarditis and bilateral pleural effusion (*Figure 1B*).

The viral panel resulted negative, and an

Figure 1. (A) Echocardiogram showing cavity dilation. (B) Magnetic resonance imaging showing biventricular dilated cardiomyopathy. (C) Hepatocytes with abundant golden-brown pigment, hematoxylin and eosin staining. (D) Positive Perls' Prussian blue stain.



infectious myocarditis was ruled out. Given that hemochromatosis was suspected, a test protocol was initiated. The iron kinetics assessment showed free iron: 318 mcg/dL, ferritin: 13 400 µg/L, transferrin: 2.42 g/L, soluble transferrin receptor: 0.817, and transferrin saturation: 96%. The liver and biliary tract ultrasound showed bile duct dilatation at the level of the common bile duct and a hepatopetal flow velocity in the portal vein of 10.7 cm/s.

The needle biopsy of the liver revealed fibrosis, increased inflammatory infiltrate without activity, and enlarged hepatocytes with abundant golden-brown pigment in the lobule, positive for the Perls' Prussian blue stain. These findings were compatible with the diagnosis of hemochromatosis (*Figures 1C and 1D*).

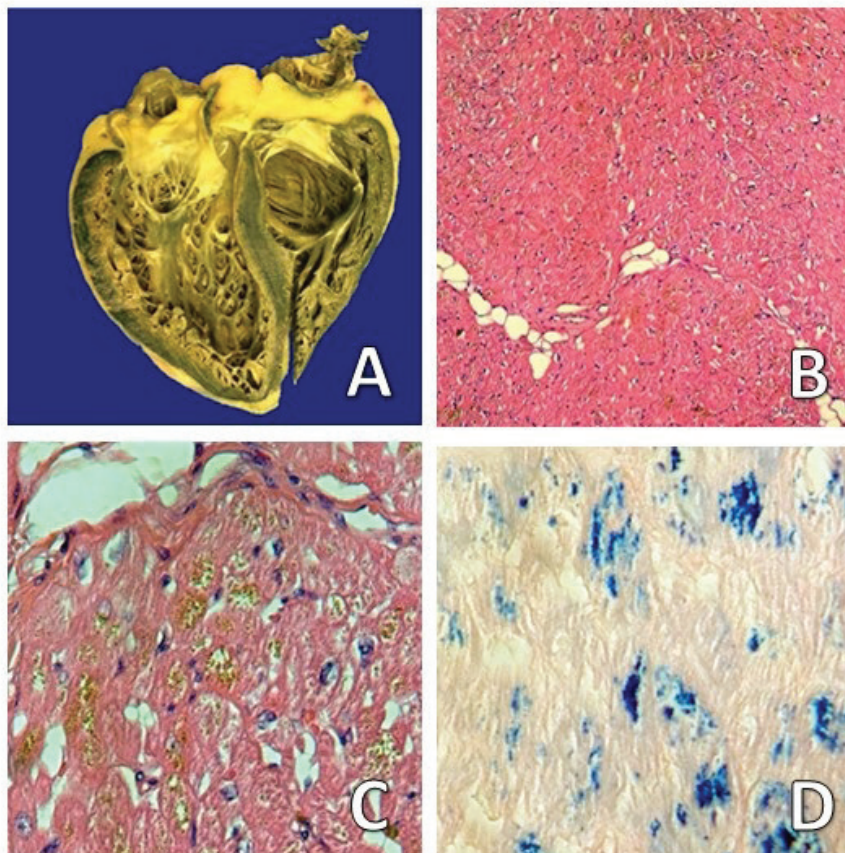
A medical treatment with iron chelation therapy and phlebotomy was initiated. However, the patient was re-admitted several times due to refractory heart failure, so she was listed for heart transplantation. After 7 months on the waiting list,

she underwent an orthotopic heart transplantation using the bicaval approach. The main surgical findings were dilated cardiomyopathy, cardiomegaly, poor contractility, and orange-colored tissue.

After the transplantation, the echocardiogram showed a LVEF of 65%. The pathological study of the explanted heart showed an altered morphology, dilated at the expense of the ventricles, a brown surface with punctate hemorrhage, thickened valves, and brown-orange myocardium. The microscopic examination revealed fibroelastosis and cardiomyocyte hypertrophy, with deposits of coarse granules of hemosiderin that were also observed in the interstitium. The integrated diagnosis was dilated cardiomyopathy due to hemochromatosis (*Figure 2*).

One week after the surgery, the first post-transplantation endomyocardial biopsy was performed, which showed acute mild rejection (1R) (interstitial and/or perivascular

FIGURE 2. (A) Explanted heart. Macroscopic image. (B and C) Hematoxylin and eosin microscopic images, cardiomyocytes with granular ocher pigment inside. (D) Perls' Prussian blue stain showing iron deposition



infiltrate with up to 1 focus of myocyte injury) according to the grading criteria for acute cellular rejection of the International Society for Heart and Lung Transplantation. The second endomyocardial biopsy was performed 1 month after the transplantation and acute 1R cellular rejection persisted, with negative Perls' Prussian blue stain. The patient's course was good, without complications, so she was discharged from the hospital.

In the follow-up of hemochromatosis, she continued with iron chelation therapy based on deferoxamine and her test values decreased sharply and progressively in repeated iron kinetics assessments; she did not require management with phlebotomies. After 18 months, a new endomyocardial biopsy showed minimal regenerative changes, with negative special stains for hemosiderin. Four years after the transplantation, the iron kinetics values continue to be within normal parameters and, in turn, the patient reports clinical improvement.

DISCUSSION

Here we describe the multidisciplinary approach required for the diagnostic and therapeutic process of a patient with hemochromatosis, as it is a disease with multiple organ involvement. Cardiomyopathy is a significant risk factor for mortality and morbidity.

Iron deposition in multiple systems results in typical manifestations, such as liver disease, skin hyperpigmentation, diabetes mellitus, and heart failure.² However, the early symptoms of hemochromatosis are often non-specific and go undiagnosed until significant target organ failure has developed.¹ Our patient presented the whole clinical spectrum, which led to a high level of disease suspicion and a test protocol was initiated immediately.

In relation to diagnostic methods, the electrocardiogram allows detecting abnormalities of the conduction system due to iron infiltration. The echocardiogram is the most commonly used tool, and early findings typically include LV diastolic dysfunction with a restrictive filling pattern that progresses to dilated cardiomyopathy with decreased LVEF.^{2,5} The MRI is the technique that allows a qualitative assessment of myocardial iron load.²

As for the histopathological diagnosis, given the suspicion of IOC, it was decided to perform a liver biopsy, because iron deposition occurs significantly faster in this organ, thus excluding the need for an endomyocardial biopsy.²

The study of mutations in the *HFE* gene confirms the diagnosis of HH.² In the case of our patient, it was not done because it was not available.

The first-line medical treatment is based on phlebotomy, although iron chelation therapy is preferred in patients with anemia or hemodynamic instability.²

In the face of conventional therapeutic failure, a heart transplantation is the best alternative to improve the survival and quality of life of patients with end-stage IOC. However, it does not stop the natural course of the disease. Therefore, phlebotomy and chelation therapy should be continued to prevent the infiltration of the transplanted heart,³ and follow-up should be based on periodic iron kinetics assessment and hemoglobin level monitoring to prevent secondary anemia. In our patient, the iron chelation therapy was enough to achieve adequate values.

There is scarce bibliography on patients who required a heart transplantation due to hemochromatosis after ceasing to be candidates for conservative management, especially in the pediatric population. We believe that a higher level of reporting of similar cases would greatly benefit the assessment of the survival and quality of life of these patients. ■

REFERENCES

1. Schofield RS, Aranda JM Jr, Hill JA, Streiff R. Cardiac transplantation in a patient with hereditary hemochromatosis: role of adjunctive phlebotomy and erythropoietin. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20(6):696-8.
2. Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015; 9(Suppl 2):29-38.
3. Caines AE, Kpodonu J, Massad MG, Chaer R, et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(4):486-8.
4. Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis. *Int J Cardiol.* 2017; 244:226-8.
5. O'Glasser AY, Scott DL, Corless CL, Zaman A, et al. Hepatic and cardiac iron overload among patients with end-stage liver disease referred for liver transplantation. *Clin Transplant.* 2010; 24(5):643-51.



Tumor de células yuxtaglomerulares (reninoma) como causa de hipertensión arterial en la adolescencia. A propósito de un caso

Luis A. Pompozzi^a, Adriana Iturzaeta^b , María I. Deregibus^a , Silvina Steinbrun^a,
María del Valle Centeno^a

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) grave en pediatría responde fundamentalmente a causas secundarias.

Presentamos una paciente adolescente de 14 años con HTA grave, alcalosis metabólica e hipopotasemia, secundaria a un tumor de células yuxtaglomerulares productor de renina, diagnosticado luego de dos años de evolución de HTA.

Palabras clave: hipertensión renal; hipopotasemia; aparato yuxtaglomerular; neoplasias renales; renina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02835>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02835.eng>

Cómo citar: Pompozzi LA, Iturzaeta A, Deregibus MI, Steinbrun S, Centeno MV. Tumor de células yuxtaglomerulares (reninoma) como causa de hipertensión arterial en la adolescencia. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202835.

^a Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Hospital Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María I. Deregibus: ine_dere@hotmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 30-8-2022

Aceptado: 1-11-2022



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

La hipertensión arterial (HTA) grave en niños y adolescentes se define como la presión arterial (PA) por encima del percentil (PC) 95 + 12 mmHg según edad, sexo y talla, e implica investigar posibles causas secundarias.^{1,2} Como causa poco frecuente de HTA secundaria, se encuentra el tumor de células yuxtaglomerulares del riñón o reninoma, neoplasia benigna, descrita por primera vez en 1967 por Robertson y col.³ Se caracteriza por producción excesiva de renina, hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y HTA grave.⁴ Debido a que su tratamiento consiste en nefrectomía total o parcial, es una causa potencialmente curable de HTA; es importante un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.^{4,5}

Se describe un caso de HTA grave secundaria a reninoma en una adolescente de 14 años, con dos años de evolución de HTA y daño de órgano blanco.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 14 años de edad, eutrófica, peso de 63 kg (PC 90) y talla de 169 cm (PC 97), en seguimiento por hipotiroidismo medicada con levotiroxina. Presentaba antecedente de registros aislados elevados de PA en controles de salud de dos años de evolución.

Se constató en consultorio PA sistólica 160 mmHg y PA diastólica 114 mmHg (PC > 95 + 12 mmHg), confirmada por monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas.

Se realizó búsqueda de daño de órgano blanco. El ecocardiograma evidenció hipertrofia ventricular izquierda, fondo de ojo patológico e índice microalbuminuria/creatininuria 72 mg/g (valor normal: <30 mg/g), lo que confirmó HTA de larga evolución.

Se inició tratamiento con amlodipina 5 mg/día y se completaron estudios para búsqueda de causas secundarias. Se realizó ecografía renal con ecodópler de arterias renales normal. En laboratorio sérico, se observó alcalosis metabólica e hipopotasemia. Actividad de renina plasmática (ARP): 21,6 ng/ml/hora (valor normal: <6 ng/ml/hora) y aldosterona plasmática (AP): 858,1 pg/ml (valor normal: <40 pg/ml). Se agregó espironolactona 50 mg/día.

Se realizó angiotomografía axial computada (angio-TAC) abdominal y se observó en riñón derecho, a nivel de valva anterior de polo inferior, imagen redondeada de límites netos, homogénea y con densidad sólida (*Figuras 1 y 2*), por lo que se suspendió el diurético y continuó con amlodipina y ramipril 5 mg/día. Se realizó nuevamente ecografía renal en la cual se observó imagen redondeada subcapsular isodensa con parénquima renal (*Figura 3*).

Se efectuó resección quirúrgica de lesión sólida de 1,7 × 1,7 × 1,9 cm de bordes bien definidos. Al corte, era pardo amarillento de aspecto multinodular. Microscópicamente se observó proliferación de células neoplásicas poligonales de citoplasma amplio, eosinófilo con bordes bien definidos dispuestas en playas, nidos o patrón hemangiopericítico. Estas

FIGURA 1. H/E 100X presencia de playas de células poligonales, con citoplasmas eosinófilos amplios, con bordes celulares bien definidos, núcleos centrales, redondos y uniformes

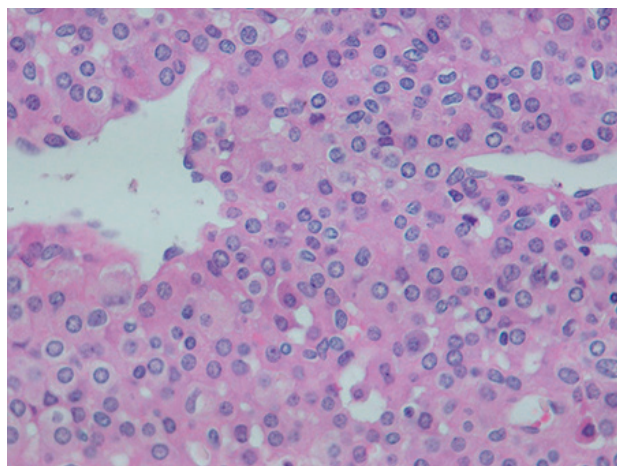


FIGURA 2. 40X HE prominente componente de pequeños vasos con disposición hemangiopericitoide

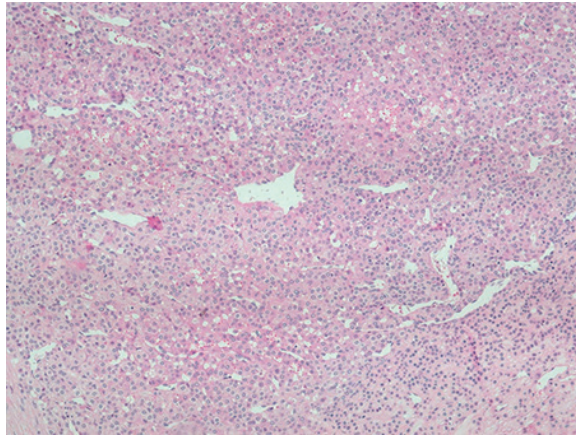
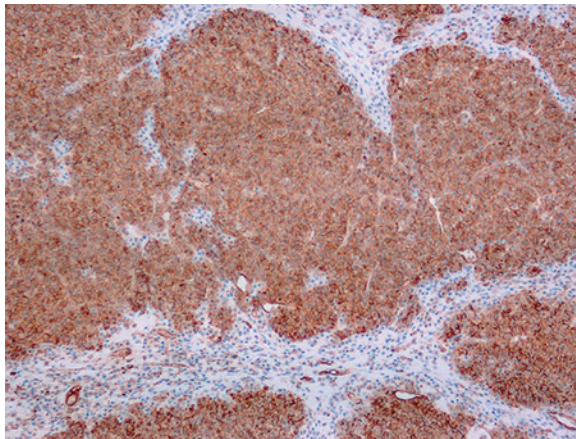


FIGURA 3. Inmunohistoquímica: CD34 positivo difuso



células resultaron positivas difusas para CD34 y vimentina, positivo multifocal con actina (HMF35) y con KI67 presentó un índice proliferativo de 10-15 %. Se realizó el diagnóstico de tumor de células yuxtglomerulares (*Figuras 1-4*).

Durante el seguimiento posquirúrgico, presentó normalización de los valores de laboratorio y de la PA. Se suspendió la medicación antihipertensiva.

Se realizó control clínico y de PA mensual durante los primeros 6 meses y cada 3 meses durante los 12 meses siguientes posquirúrgicos con valores de PA normales.

Se completó el seguimiento con control cardiológico con ecocardiograma normal y proteinuria en orina de 24 horas negativa a los 6 y 12 meses. Ecografía renal normal a los

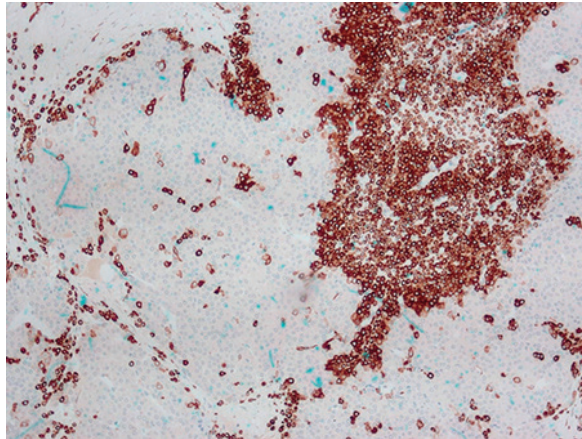
3 meses posquirúrgicos. A los 18 años se realizó transferencia a centro de adultos.

DISCUSIÓN

Reninoma o tumor de células yuxtglomerulares es una causa poco frecuente de HTA mediada por renina. Se origina en las células musculares lisas modificadas de la arteriola aferente del aparato yuxtglomerular.^{3,4,6}

Desde el primer informe de Robertson *et al.*, en 1967, se han publicado alrededor de 100 casos; es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, con leve predominio del sexo femenino.^{3,7}

Los pacientes con diagnóstico de reninoma suelen presentar antecedente de síntomas inespecíficos sugestivos de HTA grave, como cefalea, poliuria con nicturia, polidipsia y

FIGURA 4. 40X Inmunohistoquímica actina (SMA) positivo multifocal

decaimiento del estado general, que retrasan o confunden su diagnóstico.⁶⁻⁸ Nuestra paciente presentó cefalea de larga duración con HTA en controles de salud de rutina, que coincide con los casos reportados.^{8,9}

Las consecuencias clínicas de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son vasoconstricción periférica con retención de agua y sodio, y el consiguiente aumento de la PA. La aldosterona elevada estimula el intercambio de sodio-potasio a nivel de las células principales del túbulo colector provocando una pérdida excesiva de potasio urinario, generando hipopotasemia y alcalosis metabólica. Estos cambios fisiopatológicos están presentes en todas las causas de HTA mediadas por la renina.¹⁰ Nuestra paciente presentó nicturia con alcalosis metabólica e hipopotasemia.

Ante la sospecha de HTA mediada por renina, la opción de tratamiento más fisiológica es el bloqueo del SRAA, que se puede realizar a diferentes niveles del eje.¹¹ Se debe tener en cuenta que, en pacientes sin causa establecida de HTA, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) podría enmascarar la hipopotasemia y la detección de hiperreninemia. Por esta razón, iniciamos tratamiento con bloqueante de canales de calcio (amlodipina 5 mg/día). La asociación de HTA, hipopotasemia y alcalosis metabólica orienta al diagnóstico de hiperaldosteronismo. Los valores elevados de ARP y de AP permiten el diagnóstico diferencial entre el hiperaldosteronismo primario y secundario.^{11,12}

Ante la presencia de hiperaldosteronismo, hiperreninémico y HTA, debe realizarse el

diagnóstico diferencial entre estenosis de arteria renal, coartación de aorta y tumor secretor de renina.¹²

La producción de renina y aldosterona puede estar influenciada por muchos factores.¹³ Los niveles de estas hormonas pueden fluctuar con el tiempo, pero la elevación por encima del límite superior del rango suele ser sostenida.¹³ En nuestra paciente los niveles de ARP y AP fueron significativamente elevados, lo que confirma la activación del SRAA, sugerente de causa renal de HTA.

El diagnóstico por imágenes es fundamental en la evaluación de la HTA secundaria. La angio-TAC se considera el criterio de referencia en la evaluación de HTA mediada por renina con elevada sensibilidad para el diagnóstico de reninoma.⁶⁻⁸

En nuestro caso, inicialmente, la ecografía renal fue informada como normal. Ante la sospecha de HTA de causa renovascular, se realizó la angio-TAC, que reveló la imagen en el riñón derecho. Es sabido que la ecografía es un método operador dependiente y hay imágenes que por su tamaño y/o localización pueden no ser visibles.¹⁴ Luego de observar la imagen por TAC, se repitió, en nuestra paciente, la ecografía abdominal y pudo visualizarse el tumor. Es por eso que, ante la alta sospecha diagnóstica, aún con ecografía normal, deben solicitarse otros estudios por imágenes, como TAC o resonancia magnética nuclear (RMN). Según Faucon y col.,¹⁴ los tumores muy pequeños pueden pasar desapercibidos o confundirse con un quiste debido a su isodensidad en la TAC sin contraste y a su hipodensidad en la TAC con contraste,

especialmente si la densidad no se mide con precisión. Esta fue la razón fundamental para el uso de técnicas de RMN en el diagnóstico.

Con la sospecha diagnóstica, se decidió agregar un IECA (ramipril 5 mg/día), con normalización progresiva de los parámetros clínicos y de laboratorio, desaparición de la poliuria, nicturia y control de la PA a valores aceptables. La resección quirúrgica es curativa y normaliza la PA en la mayoría de los casos, como sucedió con nuestra paciente.^{5,7,8}

Para este tipo de tumor, las cirugías que preservan nefronas en forma de nefrectomía parcial, escisión en cuña o enucleación tumoral son alternativas posibles a la nefrectomía completa. El procedimiento se puede realizar por método abierto o laparoscópico.^{5,6,8} En nuestra paciente, se efectuó resección en cuña, de forma laparoscópica con buena tolerancia y preservación de la función renal.

El examen histológico confirma el diagnóstico, debido a que otros tumores renales también pueden secretar renina, como el tumor de Wilms, tumores carcinoides y el carcinoma de células renales. Los reninomas suelen ser pequeños tumores subcapsulares, bien circunscritos, encapsulados y de comportamiento benigno, aunque hay descriptos rarísimos casos con invasión vascular, recidiva y metástasis.^{7,8,15}

El diagnóstico se basa en la combinación del aspecto macroscópico, la microscopía, la tinción inmunohistoquímica y la búsqueda de depósitos intracelulares de renina. La mayoría de las células son difusamente positivas para CD34 (marcador vascular).^{6-8,15} En nuestra paciente presentó CD34: positivo difuso, vimentina: positivo difuso, actina (HMF35): positivo multifocal, KI67: positivo 10-15 %.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de reninoma o tumor de células yuxttaglomerulares debe considerarse en pacientes con HTA secundaria grave, con hiperreninemia, hiperaldosteronismo secundario, hipopotasemia y alcalosis metabólica en los que se han excluido la enfermedad renal parenquimatosa y renovascular.

La angio-TAC es el estudio principal en la evaluación de la HTA mediada por renina. Se

sugiere la medición de ARP y AP previo al tratamiento con bloqueo del SRAA. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección y conduce a la normalización de la PA. ■

REFERENCIAS

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3):e20171904.
2. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Cruickshank JK, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34(10):1887-920.
3. Robertson PW, Klidjian A, Harding LK, Walters G, et al. Hypertension due to a renin-secreting renal tumor. *Am J Med*. 1967; 43(6):963-76.
4. Venkateswaran R, Hamide A, Dorairajan LN, Basu D. Reninoma: a rare cause of curable hypertension. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013:bcr2012008367.
5. Tessi C, Szklarz MT, Vásquez M, López Imizcoz F, et al. Laparoscopic Nephro-Sparing Surgery of a Reninoma Tumor in a Pediatric Patient. *Urology*. 2020; 143:261.
6. Gu WJ, Zhang LX, Jin N, Ba JM, et al. Rare and curable renin-mediated hypertension: a series of six cases and a literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(2):209-16.
7. Sierra J, Rigo D, Arancibia A, Mukdsi J, et al. Tumor de células yuxttaglomerulares como causa de hipertensión curable: presentación de un caso. *Nefrología (Madr)*. 2015; 35(1):110-4.
8. Trnka P, Orellana L, Walsh M, Pool L, Borzi P. Reninoma: an uncommon cause of Renin-mediated hypertension. *Front Pediatr*. 2014; 2:89.
9. Mao J, Wang Z, Wu X, Dai W, Tong A. Recurrent hypertensive cerebral hemorrhages in a boy caused by a reninoma: rare manifestations and distinctive electron microscopy findings. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(11):802-5.
10. Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(4): 626-36.
11. Rajagopalan S, Bakris GL, Abraham WT, Pitt B, Brook RD. Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies. *Hypertension*. 2013; 62(3):444-9.
12. Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15(Suppl 4):s298-312.
13. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest*. 1966; 45(10):1587-92.
14. Faucon AL, Bourillon C, Grataloup C, Baron S, et al. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Juxttaglomerular Cell Tumors: A Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(4):566-71.
15. Gottardo F, Cesari M, Morra A, Gardiman M, et al. A kidney tumor in an adolescent with severe hypertension and hypokalemia: an uncommon case – Case report and review of the literature on reninoma. *Urol Int*. 2010; 85(1):121-4.



Juxtaglomerular cell tumor (reninoma) as a cause of arterial hypertension in adolescents. A case report

Luis A. Pompozzi^a, Adriana Iturzaeta^b , María I. Deregibus^a , Silvina Steinbrun^a,
María del Valle Centeno^a

ABSTRACT

Severe arterial hypertension (HTN) in pediatrics is mainly due to secondary causes.

Here we describe the case of a 14-year-old female adolescent with severe HTN, metabolic alkalosis, and hypokalemia, secondary to a renin-secreting juxtaglomerular cell tumor diagnosed after 2 years of HTN progression.

Key words: renovascular hypertension; hypokalemia; juxtaglomerular apparatus; kidney neoplasms; renin.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02835.eng>

To cite: Pompozzi LA, Iturzaeta A, Deregibus MI, Steinbrun S, Centeno MV. Juxtaglomerular cell tumor (reninoma) as a cause of arterial hypertension in adolescents. A case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202835.

^a Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Hospital Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María I. Deregibus: ine_dere@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-30-2022

Accepted: 11-1-2022



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

Severe arterial hypertension (HTN) in children and adolescents is defined as blood pressure (BP) above the 95th percentile (P) + 12 mmHg based on age, sex, and height, and entails investigating potential secondary causes.^{1,2} A rare cause of secondary HTN is juxtaglomerular cell tumor of the kidney or reninoma, a benign neoplasm first described in 1967 by Robertson et al.³ It is characterized by excessive renin secretion, secondary hyperaldosteronism with hypokalemia and severe HTN.⁴ Its treatment consists of total or partial nephrectomy so it is a potentially curable cause of HTN; its early diagnosis and appropriate treatment is important.^{4,5}

Here we describe the case of a 14-year-old female adolescent with severe HTN secondary to reninoma, with 2 years of HTN progression and target organ damage.

CASE REPORT

Female, 14-year-old patient with normal body weight: 63 kg (P90) and a height of 169 cm (P97), 2 years of HTN progression, followed-up for hypothyroidism, managed with levothyroxine. She had a history of isolated elevated BP recordings in health checkups for 2 years.

At the outpatient clinic, her systolic BP was 160 mmHg and diastolic BP was 114 mmHg (P > 95 + 12 mmHg), confirmed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.

A search for target organ damage was performed. The echocardiogram showed left ventricular hypertrophy, pathological fundus oculi,

and microalbumin/creatinine ratio of 72 mg/g (normal value: < 30 mg/g), which confirmed long-standing HTN.

Treatment was started with amlodipine 5 mg/day and tests were done to search for secondary causes. A kidney ultrasound with renal artery Doppler was performed. Serum lab tests showed metabolic alkalosis and hypokalemia. Plasma renin activity (PRA): 21.6 ng/mL/hour (normal value: < 6 ng/mL/hour) and plasma aldosterone (PA): 858.1 pg/mL (normal value: < 40 pg/mL). Spironolactone 50 mg/day was added.

The abdominal computed tomography angiography (CTA) showed a rounded, homogeneous image with solid density in the right kidney at the level of the anterior valve of the lower pole (*Figures 1 and 2*), so the diuretic agent was discontinued and the patient continued receiving amlodipine and ramipril 5 mg/day. A new kidney ultrasound was performed, which showed a rounded subcapsular isodense image with renal parenchyma (*Figure 3*).

Surgical resection of a solid lesion measuring 1.7 × 1.7 × 1.9 cm with well-defined borders was performed. Upon sectioning, it had a yellowish brown, multinodular appearance. Upon microscopic examination, proliferation of polygonal neoplastic cells with large, eosinophilic cytoplasm and well-defined borders arranged in nests or strands or in a hemangiopericytic pattern was observed. These cells were diffusely positive for CD34 and vimentin, multifocally positive with actin (HMF35), and showed a proliferative index of

FIGURE 1. H&E stain, 100X, presence of polygonal cell strands with broad eosinophilic cytoplasm, well-defined borders, central, round, and uniform nuclei

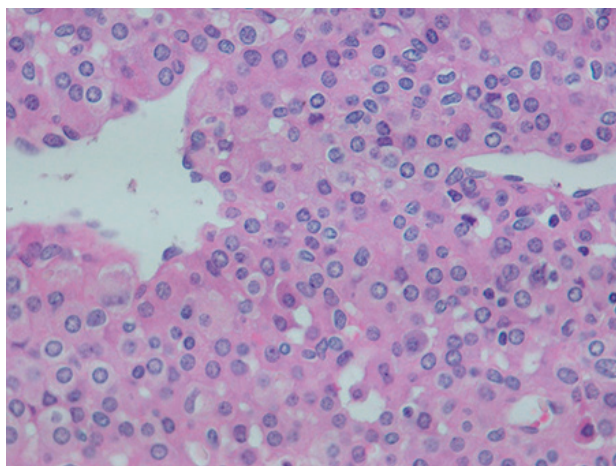
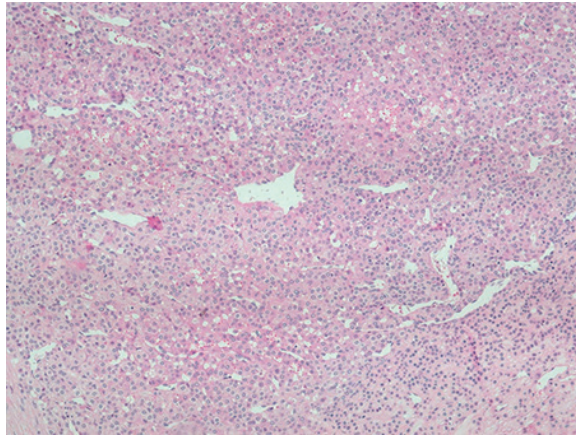
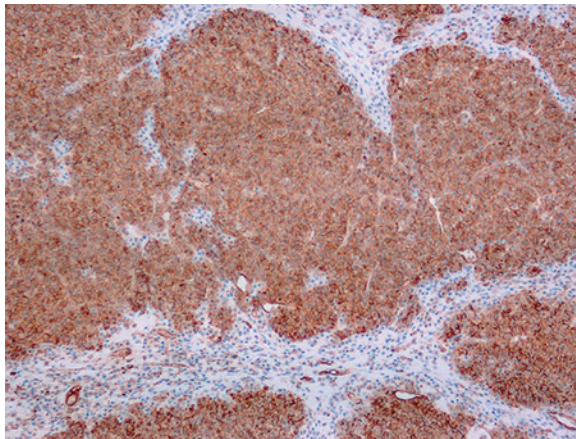


FIGURE 2. H&E stain, 40X, prominent small vessel component arranged in a hemangiopericytic pattern**FIGURE 3. Immunohistochemistry: diffusely positive for CD34**

10–15% with Ki67. The diagnosis corresponded to a juxtaglomerular cell tumor (*Figures 1–4*).

During the postoperative follow-up, the patient's laboratory values and BP returned to normal. The antihypertensive medication was discontinued.

A clinical and BP control was performed monthly during the first 6 months and then every 3 months during the following 12 months postoperatively; BP values were normal.

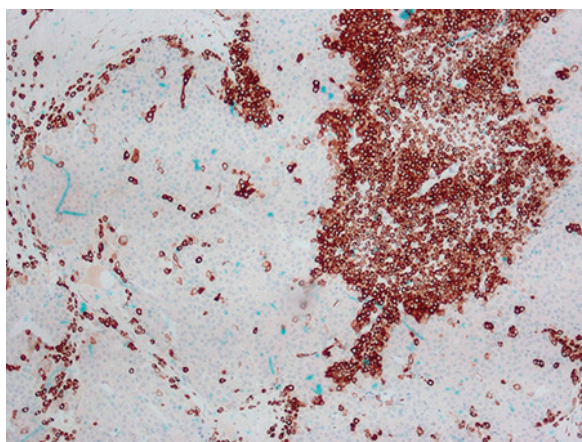
Follow-up included a cardiac control with a normal echocardiogram and negative 24-hour urine proteinuria at 6 and 12 months. The kidney ultrasound was normal 3 months after surgery. At 18 years of age, the patient was referred to an adult care facility.

DISCUSSION

A reninoma or juxtaglomerular cell tumor is a rare cause of renin-mediated HTN. It starts in the modified smooth muscle cells of the afferent arteriole of the juxtaglomerular apparatus.^{3,4,6}

Since it was first reported by Robertson et al. in 1967, approximately 100 cases have been published; it is more common among adolescents and young adults, with a slight female predominance.^{3,7}

Patients diagnosed with reninoma usually have a history of nonspecific symptoms suggestive of severe HTN, such as headache, polyuria with nocturia, polydipsia, and general malaise, which result in a diagnostic delay or confusion.^{6–8} During our patient's routine health checkups, she had long-lasting headache, which

FIGURE 4. 40X, multifocally positive in smooth muscle actin immunohistochemical staining

is consistent with reported cases.^{8,9}

The clinical consequences of the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are peripheral vasoconstriction with water and sodium retention, and the consequent increase in BP. Elevated aldosterone stimulates sodium-potassium exchange at the level of the main cells of the collecting tubule causing excessive urinary potassium loss, resulting in hypokalemia and metabolic alkalosis. Such pathophysiological changes are present in all causes of renin-mediated HTN.¹⁰ Our patient had nocturia with metabolic alkalosis and hypokalemia.

In the presence of suspected renin-mediated HTN, the most physiological treatment option is RAAS blockade, which may be done at different levels of the axis.¹¹ It is worth noting that, in patients with no established cause of HTN, the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors may mask hypokalemia and the detection of elevated blood renin levels. For this reason, we started treatment with a calcium channel blocker (amlodipine 5 mg/day). The association of hypertension, hypokalemia, and metabolic alkalosis guides to the diagnosis of hyperaldosteronism. High PRA and BP values allow to make a differential diagnosis between primary and secondary hyperaldosteronism.^{11,12}

In the presence of hyperaldosteronism, elevated blood renin levels, and HTN, a differential diagnosis among renal artery stenosis, coarctation of the aorta, and renin-secreting tumor should be made.¹²

Renin and aldosterone production may be affected by many factors.¹³ The levels of these hormones may fluctuate over time, but an

increase above the upper limit of the range is usually sustained.¹³ In our patient, PRA and BP levels were significantly high, which confirmed the activation of the RAAS, suggestive of a renal cause of HTN.

Diagnostic imaging tests are critical in the assessment of secondary HTN. The CTA is considered the gold standard in the assessment of renin-mediated HTN and is highly sensitive for the diagnosis of reninoma.⁶⁻⁸

In our patient, at first, the kidney ultrasound was normal. Given the suspicion of renovascular HTN, a CTA was done in our patient, which revealed the image in the right kidney. It is known that an ultrasound is an operator-dependent method and some images, due to their size and/or location, may not be visible.¹⁴ After observing the CTA image, the abdominal ultrasound was repeated in our patient and the tumor was visualized. This is why, in the presence of a high diagnostic suspicion, even with a normal ultrasound, other imaging studies should be requested, such as CTA or magnetic resonance imaging (MRI). According to Faucon et al,¹⁴ very small tumors may go unnoticed or be mistaken for a cyst due to their isodensity in the CTA without contrast and their hypodensity in the CTA with contrast, especially if the density is not accurately measured. This was the main reason for the use of MRI techniques in the diagnosis.

Once there was a diagnostic suspicion, it was decided to add an ACE inhibitor (ramipril 5 mg/day), which resulted in a progressive normalization of clinical and laboratory parameters, disappearance of polyuria and nocturia, and BP control return to acceptable

values. The surgical resection is curative and normalizes BP in most cases, as in the case of our patient.^{5,7,8}

For this type of tumor, nephron-sparing surgery in the form of partial nephrectomy, wedge excision, or tumor enucleation are possible alternatives to complete nephrectomy. The procedure may be open or laparoscopic.^{5,6,8} In our patient, a laparoscopic wedge excision was performed with adequate tolerance and renal function preservation.

The histological examination confirms the diagnosis, since other renal tumors may also secrete renin, such as Wilms tumor, carcinoid tumors, and renal cell carcinoma. Reninomas are usually small, well-circumscribed, encapsulated and benign subcapsular tumors; however, very rare cases of vascular invasion, recurrence, and metastasis have been described.^{7,8,15}

The diagnosis is based on a combination of gross appearance, microscopy findings, immunohistochemical staining, and the search for intracellular renin deposits. Most of the cells are diffusely positive for CD34 (vascular marker).^{6-8,15} Our patient was CD34 diffusely positive; vimentin: diffusely positive; actin (HMF35): multifocally positive; Ki67: 10–15% positive.

CONCLUSIONS

The diagnosis of reninoma or juxtaglomerular cell tumor should be taken into consideration in patients with severe secondary HTN, with elevated blood renin levels, secondary hyperaldosteronism, hypokalemia, and metabolic alkalosis in whom parenchymal and renovascular disease have been excluded.

CTA is the main study in the assessment of renin-mediated HTN. The measurement of PRA and BP prior to treatment with RAAS blockade is recommended. Surgical resection is the treatment of choice and leads to BP normalization. ■

REFERENCES

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3):e20171904.
2. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Cruickshank JK, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34(10):1887-920.
3. Robertson PW, Klidjian A, Harding LK, Walters G, et al. Hypertension due to a renin-secreting renal tumor. *Am J Med*. 1967; 43(6):963-76.
4. Venkateswaran R, Hamide A, Dorairajan LN, Basu D. Reninoma: a rare cause of curable hypertension. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013:bcr2012008367.
5. Tessi C, Szklarz MT, Vásquez M, López Imizcoz F, et al. Laparoscopic Nephro-Sparing Surgery of a Reninoma Tumor in a Pediatric Patient. *Urology*. 2020; 143:261.
6. Gu WJ, Zhang LX, Jin N, Ba JM, et al. Rare and curable renin-mediated hypertension: a series of six cases and a literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(2):209-16.
7. Sierra J, Rigo D, Arancibia A, Mukdsi J, et al. Tumor de células yuxtaglomerulares como causa de hipertensión curable: presentación de un caso. *Nefrología Madr*. 2015; 35(1):110-4.
8. Trnka P, Orellana L, Walsh M, Pool L, Borzi P. Reninoma: an uncommon cause of renin-mediated hypertension. *Front Pediatr*. 2014; 2:89.
9. Mao J, Wang Z, Wu X, Dai W, Tong A. Recurrent hypertensive cerebral hemorrhages in a boy caused by a reninoma: rare manifestations and distinctive electron microscopy findings. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(11):802-5.
10. Gennari FJ. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(4): 626-36.
11. Rajagopalan S, Bakris GL, Abraham WT, Pitt B, Brook RD. Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies. *Hypertension*. 2013; 62(3):444-9.
12. Gupta V. Mineralocorticoid hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15(Suppl 4):s298-312.
13. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest*. 1966; 45(10):1587-92.
14. Faucon AL, Bourillon C, Grataloup C, Baron S, et al. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Juxtaglomerular Cell Tumors: A Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(4):566-71.
15. Gottardo F, Cesari M, Morra A, Gardiman M, et al. A kidney tumor in an adolescent with severe hypertension and hypokalemia: an uncommon case—Case report and review of the literature on reninoma. *Urol Int*. 2010; 85(1):121-4.

Resolución del caso presentado en el número anterior

La importancia de la sospecha clínica de loxoscelismo

The importance of clinical suspicion of loxoscelism

María L. Fontana^a , Valeria García^a , Néstor Panattieri^a, Verónica Torres^a, Shirley Lisperguer^a, Florencia Vázquez^a, Andrés Villa de Villafañe^a, María E. Cuencio^a

RESOLUCIÓN DEL CASO

Un niño de 8 meses de edad, sin antecedente de traumatismo, consultó por una lesión en la cara interna del muslo izquierdo de 12 horas de evolución, eritematosa, que progresó con aspecto equimótico, aumento de temperatura y dolor local y fiebre. Se realizaron cultivos y se medicó empíricamente con clindamicina. A las 36 horas desde inicio del cuadro clínico, presentaba mayor irritabilidad, fiebre, asimetría de ambos miembros inferiores y aumento del eritema. Se rotó antibioticoterapia a ceftriaxona y vancomicina. Se decidió en conjunto con toxicología iniciar tratamiento con meprednisona, antihistamínicos y frío local.

El laboratorio, mostró hiperfibrinogenemia y dímero D elevado, sin trombosis en ecografía de miembros inferiores. Se indicó enoxaparina profiláctica que, por la evolución clínica favorable luego se suspendió.

Completó el tratamiento antibiótico por vía oral con trimetoprima sulfametoxazol (18 días de tratamiento en total). Egresó a los 11 días de su internación, con controles ambulatorios por pediatría, toxicología y cirugía plástica. La lesión presentó curación por segunda logrando remisión con cicatriz hacia la octava semana de evolución, sin requerimiento de conducta quirúrgica.

LOXOSCELISMO CUTÁNEO

Entre los arácnidos, las cuatro especies con mayor riesgo de mortalidad en humanos son *Phoneutria* (Sudamérica), *Atrax* (Australia), *Latrodectus* y *Loxosceles* (las más importantes a nivel mundial inclusive en Argentina).

La picadura produce dos cuadros clínicos: el *loxoscelismo cutáneo*, caracterizado por una lesión hemolítica cutánea, y el *loxoscelismo sistémico*, que se debe a una reacción hemolítica sistémica de inicio insidioso que progresa con trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y falla renal. Si bien la manifestación del loxoscelismo más frecuente es la cutánea, el cuadro sistémico implica gravedad, con alto riesgo de mortalidad principalmente en la población pediátrica.

Su nombre deriva del latín (*loxos* = 'curva' y *kelos* = 'patas'). Es popularmente conocida como "araña de rincón", de color marrón grisáceo y mide aproximadamente 30 mm considerando las patas. Posee tres pares de ojos con una distribución característica en forma de "V". Es lucífuga y sensible a la humedad, por lo que se la puede hallar en lugares secos y oscuros. El 85 % de las picaduras ocurre en el domicilio (*Figura 1*).

El veneno producido por la araña, cuyo componente principal es la esfingomielinasa D,

Cómo citar: Fontana ML, García V, Panattieri N, Torres V, et al. La importancia de la sospecha clínica de loxoscelismo. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(4):e202202826B.

^a Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia para María L. Fontana: lulifontana93@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 23-8-2022

Aceptado: 26-2-2023



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.

tiene efecto dermonecrotizante, hemolítico y coagulante. Se describen dos mecanismos para explicar la actividad del veneno. Por un lado, la membrana plasmática del eritrocito contiene cinco fosfolípidos distribuidos en su superficie, entre los cuales se encuentra la esfingomielina, que es degradada por la esfingomielinasa D. Esto lleva a la pérdida de la configuración del eritrocito, apareciendo esferocitos o estomatocitos en el frotis de sangre periférica, y predispone a la hemólisis extravascular. El segundo mecanismo implica que, al clivarse la esfingomielina, quede expuesta la fosfatidilserina de la capa interna del eritrocito; a esta se une C1q y se inicia la activación de la vía clásica del complemento, generando hemólisis por este medio.¹

El loxoscelismo cutáneo es producido principalmente por la reacción inflamatoria y hemolítica local; al inicio se presenta con una lesión eritemato-edematosa que en 24 a 36 horas evoluciona a la característica “placa marmórea o livedoide” con zonas de palidez y equimosis. A los 5 a 7 días se transforma en una escara negra, que luego se desprende y persiste una úlcera con fondo granulomatoso que se cura de forma tardía. Pueden asociarse síntomas constitucionales, como exantema, fiebre y mialgias, que suelen aparecer durante las primeras 48 horas.

Cuando el cuadro comentado se asocia a signos de hemólisis, se manifiesta el loxoscelismo sistémico. El tiempo medio de inicio de la hemólisis es de 4 días, con una duración promedio de 6 días. El compromiso es generalizado; se evidencia, además

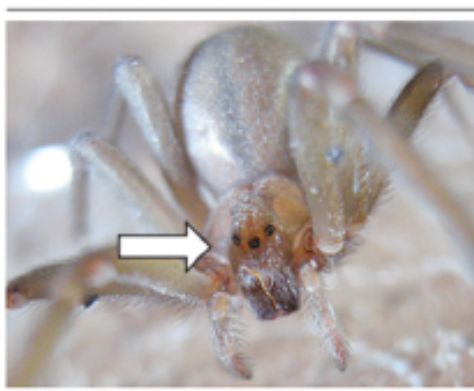
de los síntomas constitucionales, signos de anemia hemolítica (ictericia asociada a orina oscura debido a hemoglobinuria o hematuria y aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre), signos de coagulación intravascular diseminada (petequias, equimosis), signos de falla renal (mediados por hemólisis y por daño directo) y/o rhabdmiolisis mediada por la necrosis local. Puede existir, además, aumento de transaminasas hepáticas sin afectación de la síntesis hepática.²

Dentro de los diagnósticos diferenciales, como el caso comentado, se pueden plantear cuadros infecciosos, pioderma gangrenoso, fascitis necrotizante, patologías vasculares y vasculitis.

El tratamiento en ambas entidades es de sostén, con control estricto al menos las primeras 24 horas, vigilando la aparición de signos de hemólisis tanto clínicos como de laboratorio. En los casos de loxoscelismo cutáneo, se sugiere frío local (la esfingomielinasa D es más activa a altas temperaturas), la inmovilización y tratamiento analgésico. En los casos de loxoscelismo sistémico, se pueden utilizar corticoides en las primeras horas para disminuir el compromiso inflamatorio. No se recomienda la antibioticoterapia profiláctica. En nuestro paciente, la sospecha de sobreinfección fue la que perpetuó la conducta antibiótica.

El tratamiento quirúrgico precoz se asocia a retardo o evolución anómala de la cicatrización. De esta forma, parece razonable recomendar el tratamiento quirúrgico tardío, solo semanas después de la mordedura, siempre bajo estricta

FIGURA 1. Morfología del género loxosceles y patrón ocular



Cabrerizo S, Docampo PC, Cari C, Ortiz de Rozas M, et al. Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país. Arch Argent Pediatr. 2009;107(2):152-9.

observación y ante un cuadro clínico que amerite la intervención.³

Existe la posibilidad de administrar el antiveneno loxosceles por vía parenteral, el cual ha demostrado eficacia cuando se administra en las primeras 36 horas de ocurrida la picadura (en lo posible, en las primeras 12 horas) en dosis suficiente para neutralizar el veneno.⁴ El veneno es solo neutralizado por el antiveneno específico y, por lo tanto, debe ser administrado siempre que esté indicado y con los recaudos necesarios, ya que, al ser producido por medio de la inmunización de animales, existe alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad tanto tempranas como tardías.

Un diagnóstico temprano brinda la oportunidad de tener mayores opciones terapéuticas y poder realizar una vigilancia oportuna para pesquisar complicaciones hemolíticas. Es esencial el seguimiento conjunto con toxicología desde el primer momento. ■

REFERENCIAS

1. Loden JK, Seger DL, Spiller HA, Wang L, Byrne DW. Cutaneous-hemolytic loxoscelism following brown recluse spider envenomation: new understandings. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020; 58(12):1297-305.
2. Cabrerizo S, Docampo PC, Cari C, Ortiz de Rozas M, et al. Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):152-9.
3. Manríquez MJJ, Silva VS. Loxoscelismo cutáneo y cutáneo-visceral: Revisión sistemática. *Rev Chil Infectol*. 2009; 26(5):420-32.
4. Saracco AS. Guía diagnóstico y tratamiento de envenamamiento por arácnidos (Loxosceles - Latrodectus - Escorpiones). Mendoza: Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica; 2011. [Acceso: 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/salud/wp-content/uploads/sites/16/2014/05/Recomendaciones-Envenenamiento-por-Aragnidos-de-Cuyo-20171.pdf>

Factores de riesgo de enterocolitis necrotizante en una unidad de cuidados intensivos neonatales

Sr. Editor de la Revista *Archivos Argentinos de Pediatría*:

He leído con interés el artículo de Ongun et al.¹ *“Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años”*. No dejaré pasar la oportunidad de agradecer a los autores de este trabajo publicado, debido a que el propósito de este, es poder obtener información sobre esta patología en recién nacidos prematuros y su posible asociación con factores de riesgo.

Al evaluar esta publicación científica, he notado algunos aspectos que podrían haber intervenido en los resultados del trabajo. Así cabe señalar que cuando lo comparamos con otros estudios que tienen la misma línea de estudio, el tamaño de muestra es pequeño y solo se limita al estudio de una sola unidad de cuidado intensivos neonatales. Otro punto importante es el hecho de que los datos que se tomaron en cuenta para obtener resultados fiables, son retrospectivos; esto en cierta manera, tiende a dar una precisión limitada cuando se quiere fundamentar que los resultados son realmente verdaderos y que realmente existe una asociación entre una variable dependiente con una independiente.²

Al hacer una búsqueda bibliográfica, pude visualizar otra publicación en la cual también toman como tema central a la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. En el estudio de T. Qian et al.³ se utilizó el mismo método de análisis, el retrospectivo, con la inclusión de todos los casos de ECN en neonatos con un bajo peso al nacer. En este caso los datos podrían considerarse más confiables debido a que se incluyeron 95 hospitales, por lo tanto, una mayor facilidad de obtener más casos para el mejor análisis de los factores de riesgo que se ven asociados a la aparición de la enterocolitis necrotizante. Un punto de comparación es que esta cohorte sí fue más detallada en identificar en cada caso de ECN, sus respectivos estadios. Esto es de ayuda para poder realizar la recolección de datos e identificar otros factores de riesgo que puedan explicar la aparición de ECN según la fase en la que se encuentra. Por último, en el artículo de Ongun et al. se menciona que no existen estudios previos sobre la relación entre la cesárea y la aparición de ECN, dando a entender que la cesárea sería un factor de riesgo para esta

patología; sin embargo, en el artículo de T. Qian et al.³ mostraron que la ECN está relacionada con infecciones que progresan a sepsis y que no necesariamente se relacionan con la cesárea, ya que el inicio del proceso infeccioso pudo darse antes, durante o después de la ECN.

Para continuar, otro estudio que considero importante mencionar es el de Qi Lu et al.⁴ Este fue un estudio de casos y controles retrospectivo, el cual describe que uno de sus objetivos era identificar si la presencia de sepsis neonatal estaba relacionada con la aparición de la ECN, lo cual se describió de manera breve que efectivamente existía una correlación; sin embargo, en el artículo de Ongun et al. se menciona que ese dato fue recolectado en el grupo de pacientes, pero a esta variable no se le dio explicación alguna en el apartado de la discusión de los resultados.

A pesar de tener estas observaciones, se han visto puntos a favor debido al carácter controlado de este estudio sobre los grupos de pacientes. Sin embargo, no se tuvieron en cuenta los datos sobre las ingestas diarias de los recién nacidos y los intervalos de alimentación, justamente como se menciona dentro de las limitaciones, lo cual pudo ampliarse un poco más. Es importante tener en cuenta en este apartado del artículo el hecho de que se hayan tomado datos de un solo centro, lo cual claramente disminuye la confiabilidad de los resultados. Este trabajo a mi parecer tiene potencial para poder identificar los factores de riesgo de la progresión de ECN a perforación intestinal, lo cual puede complementarse con otro trabajo de investigación que busque el mismo fin, pero teniendo en cuenta las limitaciones que debería evitar para un mejor uso de los resultados que se obtendrían.

Nayeli Margarita Cabrera Barrera 

Universidad Privada Antenor Orrego

Correo electrónico: ncabrerab1@upao.edu.pe

REFERENCIAS

1. Ongun H, Demirezen S, Demir M. Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):405-15.
2. Quispe AM, Porta-Quinto T, Maita YA, Sedano CA, et al. Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes. *Rev Cuerpo Méd HNAHA*. 2020;13(3): 333-8.
3. Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, et al. Necrotizing

enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):509-15.

4. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(2):165-70.

Estimado editor,

Hemos leído la carta de la Dra. Barrera con gran interés y expresamos nuestro más sincero agradecimiento a sus críticas sobre la publicación *“Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años”*.

La autora compartió su preocupación con respecto a la naturaleza del estudio, que fue una cohorte retrospectiva de un solo centro, de recién nacidos prematuros con una edad gestacional ≤ 37 semanas. Ella especula si este estudio de un solo centro implica un tamaño de muestra pequeño, con riesgo de sesgo debido al diseño retrospectivo, por lo que los resultados no pueden ser confiables. A pesar de su preocupación, se debe considerar las publicaciones sobre enterocolitis necrosante (ECN) en recién nacidos prematuros. Ha habido una gran mayoría de estudios sobre ECN, desde retrospectivos de un solo centro hasta cohortes multicéntricas o metanálisis que evalúan la incidencia global,¹ diferentes condiciones preexistentes,²⁻⁴ factores de riesgo de mortalidad basados en categorías de peso al nacer,⁵ estrategias preventivas⁶⁻⁸ y abordaje de las intervenciones quirúrgicas en caso de perforación intestinal.⁹ En el momento de esta publicación, se han identificado varios factores de riesgo en la progresión de la ECN, pero muy pocos se han centrado en los factores de riesgo y las condiciones que finalmente conducen a la perforación intestinal (desde la intolerancia alimentaria hasta la perforación intestinal). Como se mencionó en la sección de métodos, la UCIN involucrada es uno de los centros más grandes y de mayor referencia en la región mediterránea de Turquía, con tasas de admisión anuales de 850 a 1100 recién nacidos por año. Además, el enfoque multidisciplinario bajo la supervisión de neonatólogos y profesionales de subespecialidades pediátricas, además de consultores quirúrgicos, ha llevado a que aproximadamente la mitad de las admisiones consisten en transferencias posnatales. Por lo tanto, los proveedores de atención médica de

esta NICU brindan atención neonatal avanzada a un grupo muy variable de recién nacidos lo que hace que la población de estudio sea un grupo heterogéneo de pacientes. Entonces, al observar retrospectivamente este grupo heterogéneo, intentamos identificar los que solo sufrían ECN leve en forma de intolerancia alimentaria que no conducía a la perforación, o los que sufrían formas graves de la enfermedad. Los resultados han demostrado i) el modo de concepción y el parto por cesárea se asociaron con el desarrollo de ECN, ii) el momento de la primera alimentación enteral y un PDA hemodinámicamente significativo fueron factores predisponentes para ECN, mientras que la puntuación de Apgar baja a los 5 min fue el único predictor independiente de perforación. Creemos que los resultados podrían guiar a los que brindan atención neonatal y contribuir a la literatura.

La Dra. Barrera también mencionó su preocupación con respecto a la asociación entre cesárea (CS) y ECN, citando el trabajo de Qian y col.,⁵ quienes hipotetizaron que la ECN está relacionada con infecciones que progresan a sepsis, y no necesariamente relacionada con el parto por cesárea, ya que el inicio del proceso infeccioso puede ocurrir antes, durante o después de la ECN. Nos oponemos a esta hipótesis, porque investigaciones recientes también demostraron el papel de la inmadurez intestinal y la disbiosis microbiana en la fisiopatología de ECN. Se ha propuesto que la falta de colonización con flora vaginal en el parto por cesárea desencadena la disbiosis microbiana en los recién nacidos prematuros y hemos discutido este punto en detalle en nuestra publicación. Además, en un estudio reciente de la Red Neonatal de Israel¹⁰ se ha demostrado una asociación entre el nacimiento por cesárea y ECN.

Las críticas finales de la Dra. Barrera fueron la ausencia de información sobre la sepsis en la sección de discusión. Nosotros, como autores de esta publicación, intencionalmente evitamos el conocido tema de la sepsis debido a la limitación en la extensión del manuscrito que establece la revista.

En conclusión, agradecemos las críticas de la Dra. Barrera a nuestra publicación esperando que nuestras respuestas satisfagan su inquietud.

Muchas gracias.

Hakan Ongun (por los autores)

Associate Professor in Neonatology
Akdeniz University School of Medicine,
Department of Neonatology

REFERENCIAS

1. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):344.
2. Juhl SM, Hansen ML, Fonnest G, Gormsen M, et al. Poor validity of the routine diagnosis of Necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatr*. 2017;106(3):394-8.
3. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(5):1322.
4. Lu CY, Liu KF, Qiao GX, Luo Y, et al. Risk factors for Necrotizing enterocolitis in preterm infants: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(8):908-16.
5. Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):509-15.
6. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(1):192.
7. Sowden M, van Weissenbruch MM, Bulabula ANH, van Wyk L, et al. Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerances in Preterm Neonates. *Nutrients*. 2022;14(16):3305.
8. Wang Y, Song J, Sun H, Xu F, et al. Erythropoietin prevents Necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *J Transl Med*. 2020;18(1):308.
9. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, Hintz SR, et al. Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2021;274(4):e370-80.
10. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Itzhaki O, Bader D, et al. Mode of delivery and necrotizing enterocolitis in very preterm very-low-birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(23):3933-9.

Risk factors for necrotizing enterocolitis at a neonatal intensive care unit

Mr. Editor:

I have read with interest the article by Ongun et al.¹ *"Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants in a level III neonatal intensive care unit over a four-year period"*. I will not pass up the opportunity to thank the authors of this published work, since the aim was to obtain information about this pathology in premature newborns and its possible association with risk factors.

When evaluating this scientific publication, I have noticed some aspects that could have intervened in the results. Thus, it should be noted that when compared with other studies that have the same line of study, the sample size is small and is only limited to a single neonatal intensive care unit. Another important point is the fact that the data that were taken into account to obtain reliable results are retrospective. This, in a way, tends to give limited precision when one wants to prove that the results are really true and that there really is an association between a dependent variable with an independent.²

When doing a bibliographic search, I was able to see another publication in which NEC in premature newborns is also taken as a central theme. In the study by T. Qian et al.³ the same method of analysis was used, the retrospective one, with the inclusion of all cases of NEC in neonates with a low birth weight. In this case, the data could be considered more reliable because 95 hospitals were included, therefore, it is easier to obtain more cases for a better analysis of the risk factors that are associated with the appearance of NEC. A point of comparison is that this cohort was more detailed in identifying its respective stages in each case of NEC. This is helpful to be able to collect data and identify other risk factors that may explain the appearance of NEC according to the phase in which it is located.

Finally, in the article by Ongun et al. it is mentioned that there are no previous studies on the relationship between cesarean section and the appearance of NEC, suggesting that cesarean section would be a risk factor for this pathology. However, in the article by T. Qian et al.³ showed that NEC is related to infections that progress to sepsis and that it is not necessarily related to cesarean section, since the onset of the infectious process could occur before, during or after NEC.

Another study that I consider important to

mention is that of Qi Lu et al.,⁴ a retrospective case-control study. One of its objectives was to identify whether the presence of neonatal sepsis was related to the appearance of NEC, which was briefly described as the fact that there was indeed a correlation. However, in the article by Ongun et al., it is mentioned that this data was collected in the group of patients, but no explanation was given for this variable in the Discussion of the results.

Despite having these observations, points have been seen in favor due to the controlled nature of this study on the groups of patients. However, data on newborn daily intakes and feeding intervals were not taken into account, just as mentioned within the limitations, which could be expanded a little further. It is important to take into account in this section of the article the fact that data was taken from a single center, which clearly decreases the reliability of the results. In my opinion, this work has the potential to be able to identify the risk factors for the progression from NEC to intestinal perforation, which can be complemented with other research that seeks the same purpose, but taking into account the limitations that should be avoided for a better use of the results that would be obtained.

Nayeli Margarita Cabrera Barrera 

Universidad Privada Antenor Orrego

E-mail: ncabrerab1@upao.edu.pe

REFERENCES

1. Ongun H, Demirezen S, Demir M. Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):405-15.
2. Quispe AM, Porta-Quinto T, Maita YA, Sedano CA, et al. Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes. *Rev Cuerpo Méd HNAAA*. 2020;13(3):333-8.
3. Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):509-15.
4. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(2):165-70.

Dear editor,

The authors read Dr. Barrera's letter with great interest and express their sincere gratitude to her criticism regarding the publication *'Developing*

necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period’.

The author shared her concern regarding nature of the study which was a single-center, retrospective cohort that was conducted in preterm infants with gestational age ≤ 37 weeks. She speculates whether this single center study leads to small sample size with risk of bias due to retrospective design, hence the results cannot be reliable. Despite her concern, one should figure out nature of necrotizing enterocolitis (NEC) publications on preterm neonates. There have been vast majority of NEC studies from retrospective single center ones to multicenter cohorts or meta-analysis evaluating global incidence,¹ different preexisting conditions,²⁻⁴ mortality risk factors based on birthweight categories,⁵ preventive strategies⁶⁻⁸ and approach to surgical interventions in case of intestinal perforation.⁹ By the time of this publication, several risk factors have been identified in the progression of NEC, but very few had focused on risk factors and conditions ultimately proceeding to intestinal perforation (from feeding intolerance to intestinal perforation). As mentioned in the methods section, the current NICU is one of the largest and highly referral centers among Mediterranean region of Turkey, the annual admission rates are 850-1100 newborns per year. Moreover, multidisciplinary approach under the supervision of board-certified neonatologists and pediatric subspecialties in addition to surgical consultants has led this NICU to become one of the highest referral centers; approximately half of the admissions consist of postnatal-transfers. Hence, health-care providers of this NICU deliver advanced neonatal care to a highly variable group of neonates that makes the study population a heterogenous group of patients. So by retrospectively observing this heterogenous group, the authors aimed to identify the ones who only suffer mild NEC in the form of feeding intolerance and not proceed to perforation or the ones who suffered severe forms of the disease. The results have demonstrated *i)* mode of conception and CS delivery were associated with acquiring NEC, *ii)* timing of first enteral feeding and hemodynamically-significant PDA were predisposing factors for NEC, while low 5-min Apgar score was the single independent predictor for intestinal perforation. We believe the results could guide

health-care providers delivering neonatal care in this manner and contribute to literature.

Dr. Barrera also mentioned her concern regarding the association between cesarean section (CS) and NEC by quoting the work of Qian et al.,⁵ who hypothesized NEC is related to infections that progress to sepsis and not necessarily related to CS delivery, since the onset of the infectious process could occur before, during or after NEC. We oppose this hypothesis, because recent research also demonstrated the role of intestinal immaturity and microbial dysbiosis in NEC pathophysiology. Lack of colonization with vaginal flora in CS delivery has been proposed to trigger microbial dysbiosis in preterm neonates and the authors of the present publication have discussed this point in detail. Besides association between CS delivery and NEC have been shown in a recent study from the Israel Neonatal Network.¹⁰

Dr. Barrera’s final critics was the absence of information regarding sepsis on discussion section. We, as the authors of this publications intentionally disregarded the well-known issue of sepsis due to limitation on the word count of the journal.

In conclusion, we appreciate Dr. Barrera’s criticism regarding our publication hoping the answers would satisfy the author’s concern.

Thank you.

*On behalf of other authors,
Hakan ONGUN, MD.*

Associate Professor in Neonatology
Akdeniz University School of Medicine,
Department of Neonatology

REFERENCES

1. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):344.
2. Juhl SM, Hansen ML, Fonnest G, Gormsen M, et al. Poor validity of the routine diagnosis of Necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatr.* 2017;106(3):394-8.
3. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(5):1322.
4. Lu CY, Liu KF, Qiao GX, Luo Y, et al. Risk factors for Necrotizing enterocolitis in preterm infants: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2022;24(8):908-16.
5. Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China:

- Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):509-15.
6. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(1):192.
 7. Sowden M, van Weissenbruch MM, Bulabula ANH, van Wyk L, et al. Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerances in Preterm Neonates. *Nutrients.* 2022;14(16):3305.
 8. Wang Y, Song J, Sun H, Xu F, et al. Erythropoietin prevents Necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2020;18(1):308.
 9. Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, Hintz SR, et al. Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants with Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2021;274(4):e370-80.
 10. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Itzchaki O, Bader D, et al. Mode of delivery and necrotizing enterocolitis in very preterm very-low-birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(23):3933-9.

JAMA PEDIATR. 2023 JAN 1;177(1):62-70.

Asociaciones longitudinales entre el uso de dispositivos móviles para la calma, y la reactividad emocional y las funciones ejecutivas en niños de 3 a 5 años

Longitudinal associations between use of mobile devices for calming and emotional reactivity and executive functioning in children aged 3 to 5 years

Radesky JS, Kaciroti N, Weeks HM, Schaller A, Miller AL.

RESUMEN

Importancia: los dispositivos móviles a menudo se usan para mantener a los niños pequeños ocupados o tranquilos, pero no se sabe si esta práctica influye en el desarrollo infantil.

Objetivo: examinar las asociaciones bidireccionales longitudinales entre la frecuencia informada por los padres del uso de dispositivos móviles para calmar a los niños pequeños y las funciones ejecutivas (FE) y la reactividad emocional de los niños, ajustado según el sexo y el temperamento.

Diseño, entorno y participantes: este estudio de cohorte prospectivo incluyó una muestra de conveniencia basada en la comunidad de padres de habla inglesa de niños con un desarrollo típico de 3 a 5 años. La duración del estudio fue de agosto de 2018 a enero de 2020, con datos del inicio (T1), del seguimiento a los 3 meses (T2) y a los 6 meses (T3).

Exposiciones: frecuencia de uso de dispositivos móviles informada por los padres para calmar a los niños cuando están molestos (escala Likert de 5 puntos).

Principales resultados y medidas: la FE del niño se evaluó con el Inventario de Calificación de Comportamiento de la Función Ejecutiva - Versión Preescolar Global Executive Composite y la reactividad emocional con la subescala de Reactividad Emocional de la Lista de Verificación de Comportamiento del Niño. Se construyeron modelos de ecuaciones estructurales para examinar las asociaciones cruzadas del uso de dispositivos para calmar, FE y reactividad emocional, probando la moderación por sexo o temperamento del niño (Child Behavior Questionnaire-Very Short Form).

Resultados: de 422 padres elegibles con datos en T1, 375 (88,9 %) proporcionaron datos en T2 y 366 (86,7 %) en T3. Al inicio, la edad

media (DE) de los 422 niños era de 3,8 (0,5) años, el número de niños en la muestra era de 224 (53,1 %), el número de personas de etnia blanca no hispana era de 313 (74,2 %); entre los padres, 254 (60,2%) tenían título universitario o superior. Entre los niños, el uso de dispositivos para calmar en T2 se asoció con una mayor reactividad emocional en T3 (r [coeficiente de regresión estandarizado] = 0,20; IC del 95 %, 0,10-0,30), mientras que una mayor reactividad emocional en T2 tuvo una asociación no significativa con aumento del uso del dispositivo para calmar en T3 (r = 0,10; IC del 95 %, -0,01 a 0,21). Entre los niños con gran nerviosismo temperamental, el uso de dispositivos para calmar en T2 se asoció con una mayor reactividad emocional en T3 (r = 0,11; IC del 95 %, 0,01-0,22), mientras que una mayor reactividad emocional en T2 se asoció con un mayor uso de dispositivos para calmar en T3 (r = 0,13; IC del 95 %, 0,02-0,24).

Conclusiones y relevancia: los hallazgos de este estudio sugieren que el uso frecuente de dispositivos móviles para calmar a los niños pequeños puede desplazar sus oportunidades para aprender estrategias de regulación emocional con el tiempo; por lo tanto, los profesionales de la salud pediátrica pueden recomendar enfoques calmantes alternativos.

COMENTARIO

Es fundamental que el niño en los primeros años de vida, reciba cuidados ajustados y sensibles de acuerdo a sus necesidades para lograr un desarrollo óptimo sumado a su potencial biológico. En los actos de crianza, la sensibilidad, la disponibilidad y la estabilidad de sus cuidadores, construye el apego seguro. Según Bowlby, este es un lazo crítico para la supervivencia y el desarrollo del niño, que establece la base de sus vínculos futuros y de sus reacciones frente a los estímulos ambientales.¹

Como pediatras debemos tener en cuenta que un contexto afectivo familiar, con interacciones de calidad, propicia el desarrollo y la regulación emocional.

Desde la experiencia podemos afirmar que los niños actualmente están inmersos en un contexto donde la oferta de dispositivos ocurre tempranamente, los medios ocupan gran parte de su rutina de entretenimiento diaria y los acompañan de manera incondicional.

Este fenómeno excede las recomendaciones de uso propuestas por las sociedades científicas, interfiere con la crianza y las interacciones y,

por este motivo, se asocia a mayor labilidad emocional.²

Analizaremos este estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal (con evaluaciones iniciales y de seguimiento a los 3 y 6 meses), que investiga las asociaciones bidireccionales, entre el uso de dispositivos en niños pequeños para calmar sus reacciones, y el desarrollo de las funciones ejecutivas y la moderación de su reactividad emocional.

Utiliza la Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF P), la subescala de reactividad emocional Child Behavior Checklist (CBCL P) y el reporte parental sobre la frecuencia y la finalidad con que le ofrecen el dispositivo móvil al niño.

Existen investigaciones similares, sin datos longitudinales ni estudio de asociaciones bidireccionales.³

En sus conclusiones afirman que el uso frecuente de dispositivos móviles para calmar a los niños pequeños desplaza otras estrategias de regulación emocional con el tiempo y que esta práctica es más frecuente en niños muy reactivos lo que produce un círculo vicioso de influencia negativa bidireccional.

Frente a estos hallazgos, que se comprueban en la práctica, los pediatras debemos apoyar las interacciones de calidad para favorecer acciones de regulación y evitar el uso de dispositivos y sus consecuencias.

Silvina Pedrouzo 

Secretaria de la Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación
Sociedad Argentina de Pediatría

REFERENCIAS

1. Bowlby J. A secure base: Clinical applications of attachment theory. New York: Taylor & Francis; 2005.
2. Radesky JS, Schumacher J, Zuckerman B. Mobile and interactive media use by young children: the good, the bad, and the unknown. *Pediatrics*. 2015;135(1):1-3.
3. Ofli A, Tezol O, Yalcin S, Yildiz D, et al. El uso excesivo de pantallas está asociado con labilidad emocional en niños preescolares. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(2):106-13.

AN PEDIATR. 2022 NOV;97(5):333-341.

Asociación entre el tiempo de pantalla recreativo y el exceso de peso y la obesidad medidos con tres criterios diferentes entre residentes en España de 2-14 años

Cartanyà-Hueso À, Lidón-Moyano C, Martín-Sánchez JC, González-Marrón A, et al.

RESUMEN

Introducción y objetivo: los estudios que evalúan la relación entre la obesidad y el tiempo de pantalla en la infancia y adolescencia son heterogéneos y siguen diferentes criterios para medir la obesidad. Además, existen pocos estudios que incluyan la exposición a los teléfonos inteligentes y las tabletas. Este estudio tiene como objetivo determinar la relación entre el tiempo de pantalla de ocio diario y el exceso de peso (sobrepeso más obesidad) y obesidad, utilizando diferentes criterios en personas de 2 a 14 años residentes en España.

Métodos: estudio transversal con los datos de la Encuesta Nacional de Salud de España de menores del año 2017 (n = 4528). Se determinó el sobrepeso y la obesidad a partir de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *International Obesity Task Force* (IOTF) y Orbegozo 2011. Se categorizó el tiempo diario de pantalla para fines recreativos en minutos como: 0-59, 60-119, 120-179 y ≥ 180 . Calculamos la razón de prevalencias cruda y ajustada (RPa) y los intervalos de confianza al 95 % (IC95%) de exceso de peso y obesidad según el tiempo de pantalla de ocio diario en minutos. Además, calculamos el cambio crudo y ajustado (Δa) y los IC95% del número esperado de criterios de exceso de peso y obesidad cumplidos según el tiempo de pantalla recreativo en minutos. Ajustamos las asociaciones por las potenciales variables de confusión.

Resultados: utilizar las pantallas para el ocio al menos 180 minutos diarios está asociado con una mayor prevalencia ajustada de tener exceso de peso (p. ej., Orbegozo 2011 RPa ≥ 180 : 1,20; IC95%: 1,02-1,42) y obesidad (i.e. IOTF RPa ≥ 180 : 1,41; IC95%: 1,06-1,86) y un mayor número esperado de criterios de exceso de peso cumplidos ($\Delta a \geq 180$: 1,18; IC95%: 1,06-1,31).

Conclusiones: períodos más largos de pantalla están asociados con el exceso de peso y la obesidad en la población de 2 a 14 años. Se

deberían confirmar estos resultados en estudios longitudinales ya que podríamos estar frente a un nuevo determinante de la salud infantil.

COMENTARIO

El trabajo muestra los resultados de una encuesta realizada a 4528 familias de niños de entre 2 y 14 años de edad; es una de las más grandes series publicadas. El objetivo principal de este artículo fue brindarnos información acerca de los riesgos de padecer sobrepeso u obesidad en relación al número de horas de exposición a pantallas con fines recreativos. Se propuso un número de horas diarias de exposición a partir de la cual aumenta en forma significativa dicho riesgo. Esta consecuencia es sin dudas una más de las tantas variables que una alta exposición a pantallas provoca, pero en este caso, es un tema de interés vital puesto que repercute en la salud cardiovascular del mañana adulto y constituye la principal causa de muerte en nuestro país.

El artículo es importante porque nos da herramientas concretas para generar conciencia a las familias dirigidas a regular los tiempos de las distintas actividades durante los períodos de ocio de sus hijos.

Una publicación de similares características, detalla aspectos relacionados a la alimentación de los niños expuestos durante un gran número de horas frente a la pantalla. En el grupo de mayor exposición se consumen menos frutas y verduras y más comidas hipercalóricas, gaseosas azucaradas y comidas rápidas.¹

Otro artículo de la misma revista destaca la necesidad de ofrecerle a los niños, niñas y adolescentes, actividades en la naturaleza. En el mismo se describen los beneficios de tales acciones cumpliendo con la necesidad de brindarles otras alternativas a nuestros hijos y pacientes y quizás reemplazar al menos parte de los tiempos recreativos en pantalla a los compartidos en la naturaleza.²

Para finalizar es importante destacar que el ejemplo de los padres es vital para crear o modificar hábitos en los hijos. Es por esto que consideramos prudente que esta información les pueda llegar durante las consultas periódicas de salud.

Diego Enriquez 

Médico pediatra

Miembro titular de la Sociedad Argentina de Pediatría

Jefe de Departamento Pediatría SIMMER

Simulación Médica Roemmers

REFERENCIAS

1. Dresch-Langley B. Children's health in the digital age. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3240.
2. Niiranen J, Kiviruusu O, Vornanen R, Saarenpää-Heikkilä O, Juulia Paavonen E. High-dose electronic media use in five-year-olds and its association with their psychosocial symptoms: a cohort study. *BMJ Open* 2021;11(3):e040848.
3. Ortega-García JA, Martínez-Gómez C, Bach A, Benítez-Rodríguez L, Ramis R. Creciente desconexión de la naturaleza. Urge una alianza de salud global para la prescripción de naturaleza. *An Pediatr (Barc)*. 2023;98(1):76-8.

Casos y Referencias

*Casa Cuna. Servicio de Primera y Segunda Infancia
Prof. Dr. Raúl P. Béranger*

LA ERUPCION DENTARIA EN UN LACTANTE DE CINCO MESES REVELADORA DE UNA CARENCIA EN VITAMINA C *

POR LOS

DRES. RAUL P. BERANGER y MARIO M. ETCHEGOYEN

El escorbuto infantil o enfermedad de Möller-Barlow, perfectamente caracterizado y reconocido como la expresión anatómoclinica de la deficiencia de la vitamina C o ácido ascórbico, es, sin duda, cada vez menos frecuente, al menos en cuanto a su manifestación florida, tal como la vieron los médicos del pasado. Lógico es que así ocurra, dada su naturaleza de carencia específica, que permite que se lo pueda prever y curar por los medios que actualmente conocemos. Pero si el escorbuto florido, es decir con manifestaciones o síntomas llamativos, como son las hemorragias y las alteraciones óseas, es hoy día, como acabamos de expresar, menos frecuente, no lo es en cambio en su forma frustra o subclínica. Y con más frecuencia aún que esta forma, se halla la carencia inaparente, latente o asintomática, que condiciona el terreno escorbútico, terreno sólo reconocible por la investigación que orienta la sospecha o por la acción de factores de revelación, tales como las infecciones, los trastornos de absorción, y en particular los traumatismos, noción ésta de gran significación biológica.

Consideramos que nuestra observación es precisamente un caso de esta última naturaleza (escorbuto inaparente puesto en evidencia por esos factores), con algunos hechos de interés práctico, lo que justifica su publicación.

Se trata de un lactante de cinco meses, nacido a término, y que fué alimentado por la madre al seno solamente durante el primer mes, continuando luego con diluciones de leche de vaca, hasta ser admitido poco después como pupilo en la Casa Cuna porque la madre enfermó y debió ser internada en un hospital.

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 25 de noviembre de 1947.

Ingresa en ese entonces el niño con peso normal y con lesiones en la piel, eritematoescamosas en la parte anterior de tórax y abdomen, y eritemato-erosivas en el escroto. Pronto estuvo en condiciones de ser entregado a cuidadora externa de nuestra Colocación Familiar. El estado general del niño se consideraba bueno y se desarrollaba, aparentemente, en condiciones normales. A los tres meses pesaba 5.620 g. Las lesiones de la piel persistían, algo mejoradas.

De nuevo es hospitalizado a los cuatro meses de edad, por neumopatía supurada, con acentuada pérdida de peso. La piel continúa enferma, las lesiones se han generalizado. Consultado el dermatólogo, diagnostica estreptodermitis. Por su neumopatía se trató al niño con penicilina, mejorando rápidamente, e incluso la dermatitis mejoró mucho; pero pronto se exacerbó ésta y se propaga más aún, a pesar del adecuado tratamiento local concomitante. A nivel del pliegue del cuello aparece una extensa grieta, de unos



Figura 1



Figura 2

diez centímetros de longitud, con supuración y rodeada de una zona muy congestiva y un paco sangrante. La lengua estaba enrojecida y despapilada con formación de pliegues transversales. A pesar de continuar el tratamiento con penicilina, los síntomas respiratorios se exacerbaban y continúa el niño con fiebre.

Cabe consignar que el régimen alimentario debió sufrir modificaciones en repetidas oportunidades por empujes diarreicos, que obligaron al uso de mezclas curativas (babeurre, leche albuminosa). Agregamos, como dato importante, que todas las mezclas que se usan en nuestro Servicio, tanto las curativas como las integrales, salvo raras excepciones, son acidificadas con jugo de limón; por otra parte este niño recibía semanalmente, como los demás internados, un inyección de 100 mg de vitamina C.

Una mañana se le notó en la encía superior, a nivel del sitio donde hacen su erupción los incisivos medios superiores, una coloración azulada, abultándose poco a poco la encía en los dos días siguientes hasta llegar, en esas cuarenta y ocho horas, a la formación de dos pequeñas bolsas sanguíneas sin aspecto inflamatorio (ver Fig. 1). Tal manifestación nos hizo

sospechar de inmediato su naturaleza escorbútica; por ello hicimos el estudio radiológico y la comprobación de la carencia vitamínica.

Razones circunstanciales nos impidieron dosar el ácido ascórbico en la sangre, lo que nos hubiera permitido apreciar con más exactitud el grado de carencia. Debimos recurrir entonces a la orina, donde comprobamos, mediante la prueba de reducción de Tillmans frente al colorante 2,6 dicloro-fenol-indofenol, su ausencia.

Las radiografías de esqueleto no muestran ninguna de las imágenes que tanto caracterizan la enfermedad; no se observa por lo tanto, ni aspecto vítreo de las diáfisis, ni la línea blanca de Fraenkel, ni orla o "cerclage" de los núcleos de osificación.

Probada la ausencia de vitamina en la orina, se comenzó a inyectar diariamente 100 mg de ácido ascórbico y se investigó también diariamente su aparición en la orina, tratando de comprobar así, en forma aproximada, la saturación de los tejidos, índice también del déficit vitamínico. Sólo recién con 1350 mg se dosó 5 mg % de ácido ascórbico, si bien ya se comprobaron vestigios cuando llevábamos inyectados 900 mg.

A poco de iniciado en esta forma el tratamiento, se pudo apreciar la rápida mejoría de la hemorragia gingival por la regresión y pronta desaparición de las dos bolsas hemáticas y, como hecho de gran significado, la notable mejoría de la piel, que hasta entonces se mostraba rebelde a cuanto tratamiento local se practicaba. Además fué evidente la mejoría del estado general, con franco ascenso de peso; desapareció la fiebre; y como digno de ser mencionado, se apreció un marcado cambio en el psiquismo: el niño estaba mucho más vivaz y sonríe con facilidad. En estas condiciones fué dado de alta para continuar con su asistencia en Consultorio Externo. Se suspendieron las inyecciones y se le reglamentó la dietética.

A los pocos días hicieron aparición los incisivos medios superiores en perfectas condiciones (ver Fig. 2), y posteriormente los inferiores sin la más leve manifestación hemorrágica.

COMENTARIOS

Esta observación, nos permite hacer algunas consideraciones. En primer lugar en cuanto concierne a su patogenia. Sin duda que ella se nos presenta un tanto compleja por la suma de factores que han debido actuar como determinantes o coadyuvantes. Ante todo, el hecho de que el niño debió ser alimentado desde el mes de edad con mezclas artificiales, sin poder descartar, por otra parte, las precarias condiciones alimentarias de la madre durante la gestación y durante el corto tiempo que pudo amamantar a su hijo. Asimismo, el hecho de que el niño, en su condición de pupilo, debió permanecer un determinado tiempo en la Colocación Familiar, nos hace sospechar, no sin cierto fundamento, que a pesar de las prescripciones médicas, al niño no se le suministró jugo de naranja o de limón, por razones fáciles de imaginar.

El niño se hospitaliza a la edad de cuatro meses por una neumopatía con trastorno dispéptico y una afección de la piel que fué diagnosticada como de naturaleza infecciosa (estreptodermatitis). Esta situación importa dos factores patogénicos, que se suman al de una mala alimentación arti-

ficial. En efecto, la infección es un factor reconocido como un índice de mayor requerimiento vitamínico (si bien podríamos considerarla, en este caso, como la expresión de la conocida disergia escorbútica); y el otro factor lo es el trastorno de absorción condicionado por los empujes diarreicos que integraban el cuadro mórbido de este enfermito. Tales factores, pues, han constituido causa más que suficiente para justificar la carencia comprobada clínicamente revelada por un síntoma que se considera casi patognomónico de la enfermedad que nos ocupa, cual es el de la hemorragia gingival.

Al puntualizar la carencia C, explícitamente dejamos de considerar las otras carencias que obligadamente debieron existir en mayor o menor grado, y esto para todos los principios alimentarios, desde el momento que los factores infección y trastorno de absorción, sumados a otros constituyen los comunes denominadores de todas las carencias, noción esta de fisiopatología nutritiva bien establecida en la obra actual y que hace que estemos más sobre el concepto de la pluricarencia o del síndrome pluricarencial. En apoyo de este aserto podríamos considerar la existencia en nuestro caso de una lengua roja y despapilada y hasta la misma piel asiento de una dermatitis estreptocócica, rebelde a todo tratamiento anti-infeccioso local y general, como expresiones de una deficiencia en alguno de los factores del complejo B. La rápida mejoría de todas estas manifestaciones coincidente con la administración del ácido ascórbico y del complejo B (pues en un principio se dieron varios comprimidos de este complejo), nos autorizan a tal interpretación.

Hay también en esta observación un hecho que debe ser comentado, y es el siguiente: que a pesar de la inyección semanal de 100 mg de ácido ascórbico que el niño recibía desde su internación, es decir durante un mes, y no obstante, como lo hemos señalado, el uso de las mezclas acidificadas con limón, la carencia subsistía. Y que debió ser muy acentuada, lo prueba el hecho de haber necesitado inyectar en total más de 900 mg en días sucesivos para poder hallar los primeros vestigios de la vitamina C en la orina, y que recién al llegar a 1.350 mg se pudieron dosar 5 mg %. Tal hecho puede ser considerado o como que, a pesar de una dosis alta pero única, los depósitos de esta dosis alta se agotaron rápidamente por las necesidades existentes, o bien porque los tejidos, es decir, el "terreno biológico", en carencia crónica aún cuando no acentuada, se hicieron vitaminorresistentes exigiendo por lo tanto grandes cantidades del principio específico para poder obtener la reparación, que sólo fué posible obtenerla por haber estado el proceso escorbútico dentro del límite de lo reversible.

Curación clínica y curación biológica son dos conceptos distintos pero que expresan una noción, en el terreno de una vitaminología, bien precisa y bien establecida. Estas y otras consideraciones que podríamos hacer, nos llevan a refirmar los conceptos de Mouriquand dados a conocer

en la excelente y medulosa monografía que escribiera sobre “Avitaminosis y Noción del Terreno”, principalmente en relación con las distrofias infantiles, y publicado en los “Archives de Médecine des Enfants”, de noviembre de 1939. Expresa el maestro francés, que el déficit incipiente de una determinada vitamina, origina sobre los tejidos en los que actúa de una manera específica, alteraciones sólo revelables al microscopio. La distrofia se inicia y progresa a medida que la carencia aumenta o se prolonga, a pesar de que en el terreno clínico el aspecto del sujeto es todavía el de la eutrofia. La distrofia es entonces aún inaparente o asintomática, y sólo se hará aparente o sintomática por los progresos mayores de la carencia o por la acción de factores de revelación como lo son las infecciones en general y, en el caso muy particular de la carencia C, los pequeños traumatismos y los procesos congestivos de variada etiología.

Tal es la interpretación que hacemos de nuestro caso al considerar la erupción dentaria como factor de revelación de la carencia existente. Desde ya por el síntoma en sí, tan característico y frecuente en el cuadro florido de un escorbuto (pero en tal circunstancia, es decir, en el escorbuto manifiesto, la hemorragia en la encía puede preceder, acompañar, o subseguir a la erupción dentaria). En segundo término, por haber coincidido la formación de los dos pequeños hematomas en los sacos dentarios de los incisivos con el hecho de estar éstos en pleno trabajo de erupción. No dejamos de considerar, sin embargo, que todo cuanto estaba ocurriendo en el niño —sobre todo el estado distrófico y la ya mencionada lesión rebelde y sangrante del cuello— era sin duda expresión de la carencia, aunque no tan elocuente como lo fué la hemorragia dentaria. Lo prueba la rápida mejoría, y hasta podemos decir curación, de todas las manifestaciones mórbidas, con el suministro de altas dosis de ácido ascórbico.

Es oportuno continuar señalando, siempre de acuerdo con Mouriquand, que cuando un sujeto ha sufrido una hipovitaminosis, aún después de la curación clínica persiste la distrofia de los tejidos sobre los que actúa la vitamina, y en consecuencia debe hacerse un tratamiento intenso y prolongado para poder llegar a la curación biológica o sea a la curación del terreno; sumando a esto la noción de que, sobreviniendo una nueva carencia, los síntomas aparecerán y se desarrollarán rápidamente, a pesar del menor grado de déficit vitamínico, por el estado de mayor sensibilidad o requerimiento en que se encuentran los tejidos antes afectados.

El conocimiento de estos últimos conceptos nos llevan a reafirmar que lo que en medicina se llama “terreno” (mayor o menor susceptibilidad para contraer ciertas y determinadas afecciones, y mayor o menor resistencia para la curación) y que antes se atribuía a factores hereditarios, congénitos, adquiridos, climáticos o hábitos de vida, etc., está en realidad conformado o determinado en muchas ocasiones por la difusión o pre-carencia de las vitaminas o de los otros principios indispensables, hoy bien conocidos, lo cual nos revela, y esto es una noción de trascendental im-

portancia, que ciertos "terrenos" pueden ser modificados del todo o por lo menos en gran parte, mediante una apropiada y oportuna terapéutica vitamínica o de los otros principios específicos en déficit.

CONCLUSIONES

1º La hipovitaminosis o carencia en vitamina C, y en general todas las hipocarencias, tal como la hemos comprobado y tal como la hemos comentado, en base a los conocimientos actuales de la vitaminología y en especial a los conceptos expresados por Mouriquand, es más frecuente de lo que se piensa, y está condicionada, sea por los trastornos de absorción o por su mayor requerimiento. El déficit por falta de aporte en realidad no debería ser considerado como factor patogénico, por ser del dominio pediátrico la indispensable necesidad de suministrar tal vitamina en las muy variadas formas en que se lo puede realizar en la práctica de la dietética infantil.

2º Que por lo tanto, el cuadro del escorbuto florido, salvo muy raras excepciones, dejará de ser tal por ser perfectamente prevenible, y que sólo la precarencia o terreno escorbútico podrá continuar como problema pediátrico, pero de fácil solución y fácil comprobación; basta para ello tenerlo presente.

3º Que los niveles de saturación del organismo con ácido ascórbico, determinados en el plasma o suero sanguíneo y que generalmente oscilan entre 0,5 y 1,5 mg por 100 cm³, sólo pueden ser mantenidos por el aporte diario de 20 a 30 mg.

4º Y que el concepto de pluricarencia debe dominar siempre al de carencia específica.

Percepciones y sentimientos de niños argentinos pospandemia por COVID-19

Perceptions and feelings of Argentine children post pandemic COVID-19

Jorge L. Cabana^a , Mirta G. Garategaray^b , María S. Ciruzzi^a , Claudio R. Pedra^b ,
Patricia Jauregui^a , Camila Lorenzo^c 

RESUMEN

La mortalidad y formas graves atribuibles al COVID-19 en población pediátrica han sido bajas en comparación con los adultos. No obstante, los niños, niñas y adolescentes (NNA) constituyen un universo especialmente afectado por la pandemia, en cuanto a restricción y limitación de sus derechos.

La Subcomisión de Derechos de la Niñez y Adolescencia y el Comité de Pediatría Social de la Sociedad Argentina de Pediatría entendieron trascendente recolectar sus voces para relevar el impacto que la transición de la situación de pandemia por COVID-19 a la actual “nueva normalidad” ha producido en los sentimientos, emociones y deseos de los NNA en Argentina.

Realizamos un estudio cualitativo, descriptivo, basado en encuesta anónima, entre NNA argentinos de 6 a 18 años residentes en Argentina. El análisis incluyó 1537 entrevistas efectivas.

Los resultados permitieron sugerir recomendaciones para desarrollar estrategias de afrontamiento, contención y acompañamiento de los NNA en la pospandemia.

Palabras clave: pandemia por COVID-19; análisis de sentimientos; derechos del niño; derechos del adolescente.

ABSTRACT

The frequency of the severity of the different expressions of SARS-COV-2 disease, and its mortality in the pediatric population have been low unlike in the adult population.

However, children and adolescents have been very affected by this virus, through the restriction and limitations of their rights.

The Subcommittee on the Rights of the Childhood and Adolescence and the Committee of Social Pediatrics of the Sociedad Argentina de Pediatría understood that it was very important to gather their voices to weigh the impact of the transition from COVID pandemic to this “new normalcy” and the effects on argentine children and adolescents’ rights, emotions and desires, especially those related to accessibility to education and health.

We carried on a qualitative descriptive narrative transversal phenomenological research, through an open anonymous survey, among children and adolescents between 6 and 18 years old, living in Argentina; 1537 surveys were collected.

The research findings allowed elaborate recommendations to develop strategies to face, protect and accompany the children and adolescents during the post-pandemic.

Key words: pandemic COVID-19; feelings analysis; children’s rights; teenagers rights.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10054>

Cómo citar: Cabana JL, Garategaray MG, Ciruzzi MS, Pedra CR, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos pospandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202310054.

^a Subcomisión de Derechos de la Niñez y Adolescencia, Sociedad Argentina de Pediatría; ^b Comité de Pediatría Social, Sociedad Argentina de Pediatría; ^c Becaria, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Jorge L. Cabana: cabana.jorge@gmail.com

Financiamiento: beca de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2023

Aceptado: 12-5-2023



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.

Los Estados Parte garantizarán al niño que esté en condiciones de formarse un juicio propio el derecho de expresar su opinión libremente en todos los asuntos que afectan al niño, teniéndose debidamente en cuenta las opiniones del niño, en función de la edad y madurez del niño.

Art. 12 inc. 1

Convención de los Derechos del Niño.

INTRODUCCIÓN

El día 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia¹ mundial generada por el virus SARS-CoV-2. Argentina decretó una cuarentena y aislamiento social (ASPO) desde el 20 de marzo de 2020 hasta el 6 de noviembre de 2020, cuando se implementó el DISPO (distanciamiento social preventivo obligatorio), vigente hasta el 1 de abril 2022.

Los reportes de casos de niños infectados con COVID-19 demuestran que la frecuencia de formas graves y la tasa de mortalidad atribuible a este virus en la población pediátrica son muy bajas en comparación con los adultos.² Con excepción de aquellos pacientes con patología de base, los NNA no estuvieron dentro de los grupos de riesgo susceptibles a esta enfermedad, aunque constituyen un universo muy especialmente afectado por el virus, en cuanto a la restricción y limitación de sus derechos, que vulneró su estado de salud, tal como es concebido por la OMS.³

Así se pudo apreciar, a través del estudio realizado por los suscriptos,³ cuánto daño y vulneración a los derechos sufrió la población infantil y adolescente durante la cuarentena estricta (ASPO).

La aparición de distintas vacunas contra el SARS-CoV-2 ha permitido evitar la enfermedad grave a través de la inmunización de toda la población y la contención de los contagios.

En el marco de la emergencia sanitaria vigente hasta el 31 de diciembre 2023, comenzamos a vivir una “cierta normalidad” que hace pensar en la ansiada etapa pospandemia. Por ello, se consideró trascendente recolectar las voces de los NNA para conocer cómo lograron adaptarse a esta “nueva normalidad” y cómo perciben los efectos de la pospandemia, los derechos recuperados y las necesidades pendientes.

OBJETIVO GENERAL

Relevar el impacto que la transición de la situación de pandemia por COVID-19 a la

actual “nueva normalidad” ha producido en los sentimientos, emociones y deseos de los NNA en Argentina.

Objetivos específicos

1. Identificar los cambios y similitudes apreciados por los NNA en su derecho a la educación y la vuelta a la escuela.
2. Identificar los cambios y similitudes apreciados por los NNA en sus interrelaciones personales y familiares.
3. Identificar los cambios y similitudes apreciados por los NNA en sus actividades de esparcimiento y sociales.
4. Identificar los cambios y similitudes apreciados por los NNA en la atención de su salud.
5. Explorar las percepciones, sentimientos y emociones de los NNA respecto de la vida diaria en situación de pospandemia.
6. Escuchar las voces de los NNA sobre la vacunación/educación y situación actual.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cualitativo descriptivo narrativo, transversal, fenomenológico, con encuesta anónima abierta. Las respuestas se recolectaron entre el 23 de junio de 2022 y el 30 de agosto de 2022.

La convocatoria se realizó a través de la estructura de la SAP, consensuando los medios electrónicos o presenciales que pudieran emplearse, y con la participación de pediatras de todo el país como investigadores asociados.

Criterios de inclusión

NNA argentinos, de 6 a 18 años de edad, que vivieran dentro del territorio argentino.

Consideraciones éticas

Se trató de una encuesta anónima, con absoluta disociación de los datos identitarios. Se solicitó consentimiento y asentimiento informado (CI/AI). Al ser un estudio federal, se observó el cumplimiento de la normativa local, nacional e internacional, así como las normas provinciales, tanto en las regulaciones sobre investigación como en cuanto a los comités de ética locales.

Quienes completaron la encuesta en línea accedían al CI/AI directamente. Los investigadores asociados (pediatras de referencia por región/provincia) fueron los encargados de tomar las encuestas a quienes no tenían acceso a internet.

Previo a su lanzamiento, se realizó una prueba

de la encuesta entre pacientes de cada uno de los investigadores, respetando los grupos etarios, de manera de detectar posibles expresiones confusas o dificultades interpretativas.

Análisis de datos

El análisis combinó una estrategia de tipo cualitativo y cuantitativo. La etapa cualitativa permitió incorporar una mirada holística que contempló la propia subjetividad de los actores que componían el objeto de estudio. Este análisis facilitó identificar y comprender las distintas trayectorias de los NNA en su respectivo contexto.

En el análisis cuantitativo, se realizó una codificación específica de las entrevistas, que permitió reorganizar la información y aproximar conclusiones generales, facilitando la evaluación de las variables y sus relaciones, para alcanzar una descripción de la situación de los NNA en la pospandemia.

Con el objetivo de establecer conclusiones rigurosas y representativas, los datos fueron ponderados sobre la base del Censo Nacional 2010, tomando como variables principales género, edad y región. La delimitación de las regiones tuvo como límites las provincias; se tomaron como referencia distintas regionalizaciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Se definieron 5 áreas: Pampeana (Buenos Aires, La Pampa, Córdoba, Santa Fe y Entre Ríos); Noroeste-NOA (Jujuy, Tucumán, Salta, Catamarca y Santiago del Estero); Noreste-NEA (Misiones, Corrientes, Formosa y Chaco); Cuyo (La Rioja, Mendoza, San Luis y San Juan);

Patagonia (Río Negro, Neuquén, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego).

RESULTADOS

Se realizaron 1537 entrevistas efectivas. Se identificaron 50,5 % masculinos, 49 % femeninos y 0,5 % no binarios. El 30 % se ubicó entre 6 y 9 años; el 39 %, entre 10 y 14 años, y el 31 %, entre 15 y 18 años.

El análisis del acceso a los derechos de los NNA en la pospandemia se hizo a partir de cuatro categorías: derecho a la educación, vuelta a la rutina, derecho a la salud, sensaciones y percepciones.

Derecho a la educación

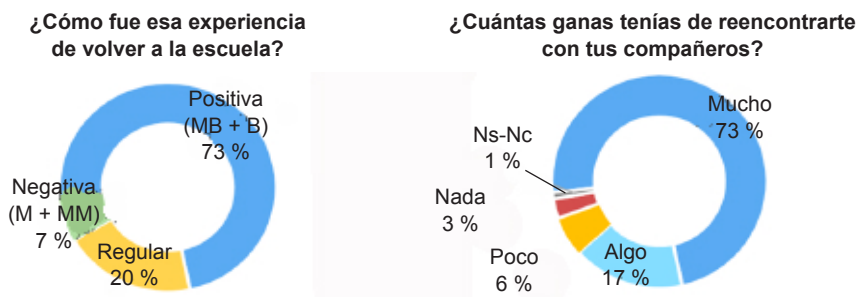
En relación con las clases, el 98 % tuvo alguna forma de asistencia. El 76 % asistió de forma mixta (virtual y presencial), con un mayor número en secundaria en comparación con primaria. Aquellos que solo tuvieron modalidad virtual explicaron que la razón fue el protocolo impuesto por las autoridades escolares.

La experiencia de volver a clase fue considerada “Buena” y “Muy buena” en un 73 %. El 7 % consideró la experiencia como “Mala” o “Muy mala” (*Figura 1*).

El 74 % expresó que tenía muchas ganas de reencontrarse con amigos, guarismo que se eleva hasta el 90 % si se suman los que contestaron “Mucho” y “Algo”.

Cuando se les preguntó a los NNA qué sintieron al volver al colegio, la mayoría refirió emociones positivas como alegría y emoción, mientras que en menor medida miedo, enojo

FIGURA 1. Experiencia escolar luego de la pandemia



Ns-Nc: no sabe-no contesta.

M: mala.

MM: muy mala.

MB: muy buena.

B: buena.

y tristeza. Asimismo, una cuarta parte de estos manifestaron emociones vinculadas a la ansiedad.

Al 80 % le costó retomar el ritmo de estudio y el 30 % de ellos tuvo que recurrir a apoyo extraescolar.

Vuelta a la rutina

El 95 % respondió haber retomado todas o algunas de las actividades sociales, especialmente en nivel inicial o universitario. Las principales actividades sociales fueron los encuentros familiares y con amigos, seguidas por fiestas, asistencia a clubes y actividades extracurriculares.

En cuanto a las actividades recreativas o deportivas, el 86 % retomó todas o algunas, especialmente en el caso de los varones en nivel primario. Las principales actividades recreativas o deportivas fueron deportes en equipo (con

predominio del género masculino) y actividades al aire libre (especialmente los NN de 6 a 9 años). En menor medida, pudieron retomar actividades culturales y artísticas (especialmente en el caso de las mujeres).

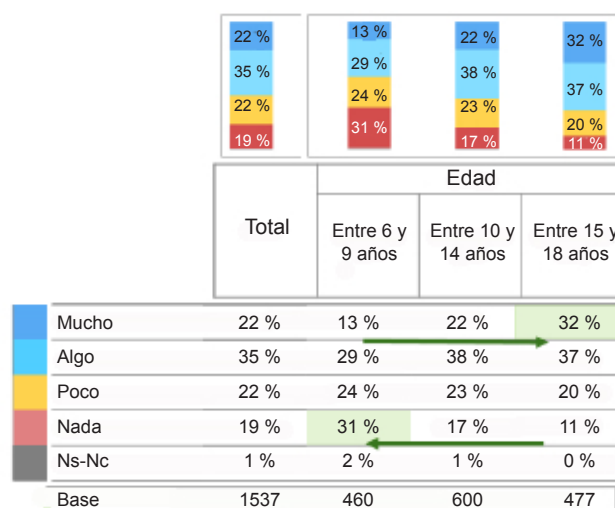
Derecho a la salud

Un 95 % de los NNA refiere haber recibido vacunación contra el COVID según lo establecido por el programa nacional a la fecha de realización de este estudio. El 93 % refirió que toda la familia se vacunó.

Durante la pandemia, el 52 % de los NNA refiere haber realizado controles pediátricos. En la pospandemia, este porcentaje se incrementa al 83 %.

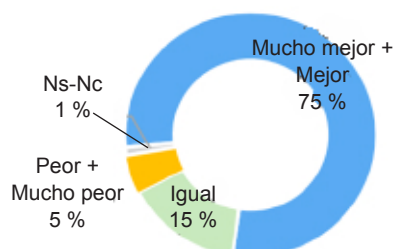
De los NNA que manifestaron algún tipo de discapacidad (el 3 % de la muestra), un 26 % expresó dificultades en el acceso a los tratamientos necesarios durante la pandemia.

FIGURA 2. En cuanto a la vuelta a la rutina, ¿te costó retomar el ritmo de estudio?



Ns-Nc: no sabe-no contesta.

FIGURA 3. Con respecto al año pasado, ¿cómo te sentís ahora?



Ns-Nc: no sabe-no contesta.

Sensaciones y percepciones

Un 79 % de los entrevistados refirieron sentirse “Mucho mejor” o “Mejor” que el año pasado, especialmente en las franjas de 6 a 9 años y de 15 a 18 años (*Figura 3*).

En cuanto a la perspectiva de futuro, el 69 % refirió que creía que el año próximo estaría “Mejor” o “Mucho mejor” que este año. Se observa esta respuesta especialmente en las franjas de 6 a 9 años y de 15 a 18 años.

DISCUSIÓN

Con el objetivo de reconocer el impacto de la pandemia en el acceso a los derechos de los NNA, partimos de una pregunta general: “Si tuvieras que decirnos qué te enseñó o qué te dejó la cuarentena en 4 palabras, ¿qué dirías?”. Esto nos permitió reconocer que las experiencias y percepciones de la infancia, más allá de sus particularidades, en general se vinculan a palabras como *valorar*, *familia* y *miedo*. Específicamente, se observó que, a medida que la edad de los entrevistados aumentaba, aparecieron palabras y pensamientos negativos vinculados a la soledad, miedos y temores a los que se enfrentaron durante la cuarentena.

A continuación se desarrollarán las percepciones y sentimientos de los NNA en relación con el acceso a los distintos derechos. A modo de consideración, los principales hallazgos de este estudio se derivan de las voces de los entrevistados, de sus testimonios y experiencias. No es posible extrapolar estos resultados a todo el universo, aunque sí se reconocen percepciones y experiencias similares. En el caso de los niños con algún tipo de discapacidad, por el bajo número de casos, no es adecuado desplegar conclusiones generales, pero, sin dudas, se reconocen datos que podrían ser relevantes para desarrollar en estudios próximos.

Educación

La escuela es mucho más que un espacio de aprendizaje; es el lugar de encuentro con sus amigos/compañeros y también el encuentro con sus docentes. Es un espacio de encuentro intergeneracional.

Un porcentaje de NNA ha referido que la escuela es percibida como algo propio, como un lugar de contención y acompañamiento, como un segundo hogar. Es un espacio que organiza y contiene.

La mayoría de NNA valora la presencialidad por sí misma, por el contacto con el docente y

sus pares. Se muestran contentos y alegres con la vuelta a la escuela, reconociéndola como un espacio seguro; identifican la educación como un derecho.

En el caso de aquellos NNA que no se mostraron positivos frente al regreso a clase (7 %), se han narrado situaciones de *bullying* y maltrato, conflictividad con los compañeros, situaciones de inhibición o vergüenza, que se han visto agravadas en la pospandemia y el regreso a la presencialidad.

La educación virtual instauró nuevas propuestas educativas y, a partir de la utilización de herramientas digitales, se constituyó en foco de interés de los NNA. En términos generales, se expresa cierta problemática para retomar el ritmo de estudio, así como cansancio y aburrimiento. Les costó sostener la atención o permanecer la jornada completa en la escuela.

La capacidad de comprensión y el aprendizaje de los contenidos digitales brindados de forma virtual establecieron una diferencia, según la capacidad de acompañamiento de las familias y su acceso efectivo a la tecnología.

Para los NNA con algún tipo de discapacidad, las clases virtuales fueron una dificultad por el ritmo y falta de comprensión de las consignas. Esto se suma a que muchos de ellos perdieron contacto con su acompañante terapéutico y/o docente auxiliar.

Vuelta a la rutina

La mayoría de los NNA regresó a sus actividades sociales y de esparcimiento previas a la pandemia. Las principales actividades que retomaron fueron los encuentros familiares y con amigos. Aparece la valoración del tiempo junto a la familia contraponiéndolo a la valoración del tiempo lejos de los afectos o frente a la pérdida de estos.

Acorde con lo señalado en el estudio anterior,⁴ entre los afectos, se reafirma la importancia de recuperar el contacto con los abuelos y el rol de las mascotas como compañía.

En cuanto a las actividades recreativas y deportivas, la mayoría de los NNA pudo retomar “todas” o “muchas” de las actividades previas a la cuarentena, especialmente se valoran las actividades al aire libre y los deportes en equipo.

Salud

Los controles pediátricos disminuyeron prácticamente a la mitad durante la pandemia. Este fenómeno fue multicausal y se refleja en

otros trabajos⁵ y en la experiencia diaria de los pediatras. No obstante, la mayoría de los NNA y sus familias recibieron vacunación contra el COVID-19 según la normativa vigente al momento del estudio.

En los adolescentes, aparecen áreas preocupantes relacionadas con su salud mental. Relevamos algunas situaciones como estados de ansiedad, ataques de pánico, tanto desde la experiencia propia como en sus pares.

Otra problemática vinculada a la salud mental refiere a la autopercepción de los adolescentes del cambio del cuerpo de manera crítica. Si bien es cierto que es un dato bastante común en esta franja etaria, de las encuestas surge que la pandemia (particularmente durante el ASPO y el DISPO) ha acrecentado los problemas alimentarios en los NNA, con conductas de riesgo para su salud.

Los NNA con discapacidad manifestaron dificultades para acceder a sus terapias durante la pandemia, así como la necesidad de recurrir a nuevos especialistas. En relación con ello, es necesario destacar los límites que la baja muestra de este grupo establece para cualquier conclusión con valor general que pueda extraerse.

Sensaciones generales

Cuando se indaga acerca del futuro (propio, familiar, y general), este es percibido desde dos enfoques fundamentales:

1. El futuro visto con esperanza, como un espacio de maduración y crecimiento, que requerirá esfuerzo personal. Es una posibilidad de vuelta total a la normalidad, tan añorada; es pérdida del miedo; recuperación de la libertad (mayor que la ya obtenida de manera paulatina); es un desafío que se enfrenta y acepta con muchas ganas de transitarlo; una oportunidad de recuperación de los afectos, que han estado como “suspendidos en el tiempo” esperando este regreso. Se trata en definitiva de una etapa generadora de nuevos proyectos, y están ansiosos por transitarla.
2. El futuro como lugar donde el tiempo pasado ya no se recupera, un lugar donde ya no están los afectos perdidos. Se percibe el futuro como un lugar donde se instala “definitivamente” un estado depresivo, la ansiedad y la angustia que aparecieron en situación de pandemia y que no se puede superar (aparecen problemas de salud mental surgidos y/o detonados durante la pandemia).

Cuando se indaga acerca del comportamiento

adulto en caso de volver a sufrir una pandemia, los NNA exigen que sus libertades y derechos no sufran tantas limitaciones, muy particularmente que no se vuelva al cierre de las escuelas, que los adultos sepan cuidarlos y cuidarse, especialmente siendo un ejemplo a través de su conducta y dando mensajes claros.

Demandan la necesidad de “Cuidarnos”, “No encerrarnos”, “Tenernos paciencia”, “Acompañarnos”, “Escucharnos”, “Prestarnos más atención porque estamos muy solos”.

Contraintuitivamente a lo que se podría pensar, piden que los adultos sepan ponerles límites, porque los necesitan para poder crecer responsables. También destacan la necesidad de abordar la salud mental, que se ha visto afectada durante la pandemia.

Cuando se les habilita la posibilidad de expresar lo que ellos quieran, surge nuevamente la importancia de los afectos, muy especialmente abuelos y mascotas, el lamento por el tiempo perdido aunque entendiendo la pandemia como una oportunidad de crecimiento y valoración de los vínculos y la familia.

Un dato interesante son las preguntas que los NNA realizan acerca del COVID-19, lo que demuestra la necesidad de desarrollar una mejor comunicación en salud.

Asegurar calidad para la salud de las futuras generaciones requiere decisiones basadas en un enfoque holístico, que considere el curso de vida de individuos y comunidades, con un abordaje multidimensional de la salud que priorice la prevención primordial y primaria. Solo así se logrará el compromiso de toda la sociedad para la plena vigencia de los derechos de los NNA.

Sobre la base de nuestro trabajo, recomendamos:

- Que los adultos –en especial las figuras de confianza de los NNA– tengan capacidad para escuchar sin prejuicios ni condicionamientos y funcionar como “amplificadores” de su voz, procurando anticiparse a las regresiones y otros problemas.
- Que se garantice la continuidad escolar no solo en cuanto al contenido curricular, sino especialmente como ámbito de promoción de hábitos saludables, de interacción socioafectiva y de desarrollo de la personalidad.
- Que el equipo docente pueda acompañar a la infancia con perspectivas de cuidado, sin estigmatizar.
- Que la consulta pediátrica sea una oportunidad

de escucha y acompañamiento frente a esta nueva normalidad para los NNA.

- Que los pediatras puedan flexibilizar los hitos de desarrollo, no medicalizar, no patologizar y acompañar a la familia en las singularidades que se presentan.
- Que la salud mental sea parte de la formación y capacitación de pediatras y docentes para la detección temprana de sufrimientos psíquicos de los NNA.
- Que el equipo de salud materno/infanto/juvenil cuente con posibilidades de intervenir desde dispositivos interdisciplinarios que aborden los emergentes biopsicosociales pospandémicos.
- Que el abordaje de salud integral en los NNA sea realizado intersectorialmente por educación y salud.
- Que el trabajo interdisciplinario e intersectorial en territorio sea respaldado con políticas públicas acordes.

Destacamos que los NNA han manifestado una gran solidaridad y preocupación no solo por sí mismos, sino muy especialmente por los otros. Ello constituye un campo fértil para trabajar conductas saludables en la infancia y adolescencia, enfocadas en reafirmar la diversión sin riesgos y en el fortalecimiento de los lazos comunitarios. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/10054_Subc_Cabana_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Médicos sin Fronteras. ¿Qué es una pandemia? ¿Cuál es la diferencia entre pandemia y epidemia? [Consulta: 5 de abril de 2023]. Disponible en <https://www.msf.org.ar/actualidad/que-una-pandemiacual-la-diferencia-pandemia-y-epidemia>
2. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.
3. Organización Mundial de la Salud. Constitución. [Consulta: 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/governance/constitution#:~:text=La%20salud%20es%20un%20estado,o%20condici%C3%B3n%20econ%C3%B3mica%20o%20social>
4. Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S107-22.
5. Tuñón I, Sánchez ME. Situación de las infancias en tiempos de cuarentena: Impacto del Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio por COVID-19 en el AMBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Educa, 2020. [Consulta: 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://wadmin.uca.edu.ar/public/ckeditor/Observatorio%20Deuda%20Social/Documentos/2020/2020-OBSERVATORIO-DOC-INVEST-BOL-1-NFANCIA.pdf>

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor