



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

## Editorial

- 194 El pediatra y la salud de las próximas generaciones: responsabilidades conjuntas y un desafío común  
*J. Cabana*

## Comentarios

- 196 El arte como instrumento para entender la naturaleza del sufrimiento  
*C. G. Musso, et al.*
- 197 Uso y abuso de drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la retinopatía del prematuro en Argentina, en 2015  
*E. R. Alda*

## Artículos originales

- 199 Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en niños de Argentina  
*A. D. Cancellara, et al.*
- 209 Conocimientos sobre la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana entre estudiantes de 11 a 20 años de comunas pobres de Bucaramanga, Colombia  
*J. R. García-Corzo, et al.*
- 216 Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio  
*J. Z. Finkelstein, et al.*
- 223 Impacto de una intervención educativa para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre sueño seguro del lactante  
*M. Rocca Rivarola, et al.*
- 232 Comportamiento de médicos residentes de pediatría durante una simulación clínica de un caso de madre violenta en una emergencia pediátrica  
*D. Enríquez, et al.*
- 237 Alteración de la percepción del estado nutricional por parte de padres de preescolares: un factor de riesgo para obesidad y sobrepeso  
*K. L. Chávez Caraza, et al.*

## Comunicaciones breves

- 243 Incremento de la expresión de Bax (proapoptótico) y disminución de la expresión de Bcl-2 (antiapoptótico) en recién nacidos con enterocolitis necrosante  
*U. Ates, et al.*

- 248 Nivel de participación social, recreativa, deportiva e independencia de adolescentes y adultos jóvenes con osteogénesis imperfecta  
*M. Rodríguez Celín, et al.*

## Artículo especial

- 252 Demanda de hospitalización por causas psicosociales en un hospital pediátrico  
*M. E. Bella, et al.*

## Actualización

- 258 El niño obeso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Puesta al día  
*A. Donoso F., et al.*
- 268 **Presentación de casos clínicos** (versión electrónica)  
e138-e200

## Pediatría práctica

- 272 Uveítis: cuando la interconsulta es al pediatra  
*P. García Munitis, et al.*

## Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 277 Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad  
*Comité Nacional de Alergia*

## ¿Cuál es su diagnóstico?

- 288 Presentación del nuevo caso clínico

## Correo de la SAP (versión electrónica)

- e201 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

## Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e209 El sulfatiazol en las enterocolitis disenteriformes  
*F. J. Menchaca, et al.*

## Cartas al editor (versión electrónica)

- e221 Validez de contenido usando la V de Aiken con intervalos de confianza: aportes a Rodríguez et al.  
*S. A. Domínguez-Lara*
- e222 En respuesta. *P. L. Rodríguez García*

## Editorial

- 194 El pediatra y la salud de las próximas generaciones: responsabilidades conjuntas y un desafío común  
*Jorge Cabana*

## Comentarios

- 196 El arte como instrumento para entender la naturaleza del sufrimiento  
*Carlos G. Musso y Paula A. Enz*
- 197 Uso y abuso de drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la retinopatía del prematuro en Argentina, en 2015  
*Ernesto R. Alda*

## Artículos originales

- 199 Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en niños de Argentina  
*Aldo D. Cancellara, Pablo Melonari, María V. Firpo, Andrea Mónaco, Gustavo C. Ezcurra, Lía Ruiz, Alicia M. Aletti, Gabriela Gregorio, Alejandra Gaiano, Alberto Aird, Luciana Bellone, Miriam Calvari, Carolina Torregrosa, Sandra Morinigo, María L. Vozza, Ivana Tonetto, Luis P. Flynn, Nancy M. Bidone, Carlota Russ y Alejandro Ellis*
- 209 Conocimientos sobre la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana entre estudiantes de 11 a 20 años de comunas pobres de Bucaramanga, Colombia  
*Jorge R. García-Corzo, Yolanda Tarazona-Álvarez, Johana P. Rojas-Gómez, Eloísa del P. Bayona-Millán y Luis A. Díaz-Martínez*
- 216 Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio  
*Juliana Z. Finkelstein, Mariana Duhau, Ana Speranza, Élica Marconi y Paola Escobar*
- 223 Impacto de una intervención educativa para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre sueño seguro del lactante  
*Manuel Rocca Rivarola, Pablo Reyes, Caterina Henson, Juan Bosch, Pablo Atchabahian, Ricardo Franzosi, Carla Di Pietro, Constanza Balboni y Norberto Giglio*
- 232 Comportamiento de médicos residentes de pediatría durante una simulación clínica de un caso de madre violenta en una emergencia pediátrica  
*Diego Enríquez, Raúl Gómez Traverso y Edgardo Szyld*
- 237 Alteración de la percepción del estado nutricional por parte de padres de preescolares: un factor de riesgo para obesidad y sobrepeso  
*Karla L. Chávez Caraza, Julieta Rodríguez de Ita, Jesús Santos Guzmán, Javán G. Segovia Aguirre, Diana C. Altamirano Montealvo y Víctor M. Matías Barrios*

## Comunicaciones breves

- 243 Incremento de la expresión de Bax (proapoptótico) y disminución de la expresión de Bcl-2 (antiapoptótico) en recién nacidos con enterocolitis necrosante  
*Ufuk Ates, Gulnur Gollu, Gonul Kucuk, Deniz Billur, Meltem Bingol-Kologlu, Yavuz Yılmaz, Hulya Ozkan-Ulu, Pinar Bayram, Emin Bagriacik y Huseyin Dindar*
- 248 Nivel de participación social, recreativa, deportiva e independencia de adolescentes y adultos jóvenes con osteogénesis imperfecta  
*Mercedes Rodríguez Celin y Virginia Fano*

## Artículo especial

- 252 Demanda de hospitalización por causas psicosociales en un hospital pediátrico  
*Mónica E. Bella y Vanesa Borgiattino*

## Actualización

- 258 El niño obeso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Puesta al día  
*Alejandro Donoso F., Pablo Córdova L., Pilar Hevia J. y Daniela Arriagada S.*
- 268 Presentación de casos clínicos (versión electrónica) e138-e200

## Pediatría práctica

- 272 Uveítis: cuando la interconsulta es al pediatra  
*Pablo García Munitis, Juan E. Ves Losada y Estefanía Mata*

## Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 277 Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad  
*Comité Nacional de Alergia*

## ¿Cuál es su diagnóstico?

- 288 Presentación del nuevo caso clínico

## Correo de la SAP (versión electrónica)

- e201 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

## Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e209 El sulfatiazol en las enterocolitis disenteriformes  
*Francisco J. Menchaca, Luis Moyano Centeno y Nicolás Albarracín*

## Cartas al editor (versión electrónica)

- e221 Validez de contenido usando la V de Aiken con intervalos de confianza: aportes a Rodríguez et al.  
*Sergio A. Dominguez-Lara*
- e222 En respuesta. Pedro L. Rodríguez García

## Editorial (full text in e-version)

- 194 Pediatricians and the health of future generations: Joint responsibilities and a common challenge**  
*Jorge Cabana*

## Comments (full text in e-version)

- 196 Art as an instrument to understand the nature of suffering**  
*Carlos G. Musso and Paula A. Enz*
- 197 Use and abuse of anti-angiogenic drugs for Retinopathy of Prematurity treatment in Argentina, 2015**  
*Ernesto R. Alda*

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

- 199 Multicenter study on invasive *Streptococcus pyogenes* infections in children in Argentina**  
*Aldo D. Cancellara, Pablo Melonari, María V. Firpo, Andrea Mónaco, Gustavo C. Ezcurra, Lía Ruiz, Alicia M. Aletti, Gabriela Gregorio, Alejandra Gaiano, Alberto Aird, Luciana Bellone, Miriam Calvari, Carolina Torregrosa, Sandra Morinigo, María L. Vozza, Ivana Tonetto, Luis P. Flynn, Nancy M. Bidone, Carlota Russ and Alejandro Ellis*
- 209 Knowledge on human immunodeficiency virus mechanisms of transmission among schoolchildren in the age range of 11 to 20 years old from poor districts of Bucaramanga, Colombia**  
*Jorge R. García-Corzo, Yolanda Tarazona-Álvarez, Johana P. Rojas-Gómez, Eloísa del P. Bayona-Millán and Luis A. Díaz-Martínez*
- 216 Trend in infant mortality rate in Argentina within the framework of the Millennium Development Goals**  
*Juliana Z. Finkelstein, Mariana Duhau, Ana Speranza, Élica Marconi and Paola Escobar*
- 223 Impact of an educational intervention to improve adherence to the recommendations on safe infant sleep**  
*Manuel Rocca Rivarola, Pablo Reyes, Caterina Henson, Juan Bosch, Pablo Atchabahian, Ricardo Franzosi, Carla Di Pietro, Constanza Balboni and Norberto Giglio*
- 232 Behavior of pediatric medical residents during a clinical simulation of a violent mother in a pediatric emergency**  
*Diego Enríquez, Raúl Gómez Traverso and Edgardo Szylid*
- 237 Altered perception of the nutritional status of preschoolers by their parents: A risk factor for overweight and obesity**  
*Karla L. Chávez Caraza, Julieta Rodríguez de Ita, Jesús Santos Guzmán, Javán G. Segovia Aguirre, Diana C. Altamirano Montealvo and Víctor M. Matías Barrios*

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

- 243 Increase in pro-apoptotic Bax expression and decrease in anti-apoptotic Bcl-2 expression in newborns with necrotizing enterocolitis**  
*Ufuk Ates, Gulnur Gollu, Gonul Kucuk, Deniz Billur, Meltem Bingol-Kologlu, Yavuz Yilmaz, Hulya Ozkan-Ulu, Pinar Bayram, Emin Bagriacik and Huseyin Dindar*
- 248 Osteogenesis imperfecta: Level of independence and of social, recreational and sports participation among adolescents and youth**  
*Mercedes Rodríguez Celin and Virginia Fano*

## Special article

- 252 Demand for hospitalization due to psychosocial causes in a pediatric hospital**  
*Mónica E. Bella and Vanesa Borgiattino*

## Review (full text in e-version)

- 258 The obese child in the Intensive Care Unit. Update**  
*Alejandro Donoso F., Pablo Córdova L., Pilar Hevia J. and Daniela Arriagada S.*

- 268 Case reports**  
e138-e200

## Practical pediatrics

- 272 Uveitis: when the referral is to the pediatrician**  
*Pablo García Munitis, Juan E. Ves Losada and Estefanía Mata*

## Sociedad Argentina de Pediatría Commissions, Committees and Working Groups

- 277 Prevention of allergic diseases in childhood: from theory to reality**  
*National Committee on Allergy*

## What is your diagnosis?

- 288 New clinical presentation**

## Selected papers from current literature

- e201 Abstracts and commentaries**

## Archivos 75 years ago

- e209 Sulfathiazole in disenteriforme enterocolitis**  
*Francisco J. Menchaca, Luis Moyano Centeno and Nicolás Albarracín*

## Letters

- e221 Content validity using Aiken's V with confidence intervals: contributions to Rodríguez et al.**  
*Sergio A. Dominguez-Lara*
- e222 In response.** *Pedro L. Rodríguez García*

## El pediatra y la salud de las próximas generaciones: responsabilidades conjuntas y un desafío común

*Pediatricians and the health of future generations: Joint responsibilities and a common challenge*

La identificación de los primeros años de vida como "período crítico", ha sido siempre reconocida en pediatría, concibiendo la importancia de la salud del niño desde el momento mismo de la concepción. Es en este período crítico cuando un efecto adverso del ambiente desencadena un proceso denominado "programación de los primeros años de vida" que influye en los resultados posteriores de la salud.

Ya en la primera mitad del siglo 20, evidencias epidemiológicas mostraron que condiciones ambientales adversas intrauterinas podrían tener influencia en la salud del adulto. El ejemplo más trágico de la programación epigenética prenatal fue el invierno del "hambre" de los holandeses en la Segunda Guerra Mundial. Los científicos descubrieron cómo literalmente se podía reprogramar los genes a partir de la experiencia intrauterina: el hambre de la madre se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la descendencia y de enfermedades metabólicas como obesidad, síndrome metabólico y diabetes del adulto.<sup>1</sup>

Una revisión reciente publicada en *Arch Dis Child* sobre la programación de los primeros años de vida,<sup>2</sup> destaca que ya en 1934 Kermack y cols. analizaron las tasas históricas de muerte en Inglaterra, Escocia y Suecia refiriendo que "las cifras se comportan como si la expectativa de la vida fuera determinada por las condiciones que han existido durante años anteriores del niño".<sup>3</sup> Sostenían que las mejoras en la mortalidad infantil dependían en gran medida de las mejoras de la salud materna.

En la década de 1980, Barker y col. postularon que frente a la restricción calórica intrauterina, el feto retrasa su tasa de crecimiento, reduce la función de órganos clave y altera sus mecanismos metabólicos y endocrinos, siendo más vulnerable a factores ambientales adversos.<sup>4</sup>

La hipótesis supone que frente a un entorno adverso en la vida intrauterina y en los primeros años, el organismo prepararía una "respuesta adaptativa predictiva" para un ambiente desprovisto de recursos, pero en un ambiente postnatal bien provisto, pueden predisponer a un

mayor riesgo de enfermedades no transmisibles (ENT) en la edad adulta (respuesta no prevista). Este razonamiento dio inicio al concepto del Desarrollo de los Orígenes de la salud y la enfermedad (*Developmental Origins of Health and Disease*), en el que las exposiciones tempranas de la vida conducirían a modificaciones epigenéticas (metilación del ADN, modificación de las histonas y RNAs pequeños, no codificantes) en la programación, con efectos a largo plazo a través de cambios estructurales en los órganos.

La revisión menciona los diversos factores ambientales prenatales y posnatales que predisponen las ENT. Entre los factores maternos hace referencia a las infecciones, el consumo de alcohol y drogas, ciertos medicamentos, la obesidad y el estrés materno y la sobreexposición prenatal a glucocorticoides y atóxicos ambientales como el arsénico y el plomo, como factores asociados a una mayor alteración del desarrollo neurológico. Entre los factores posnatales, la dieta y la evolución del peso, especialmente en el primer año de vida, se vinculan con un aumento del riesgo para Enfermedad Cardiovascular (ECV), Hipertensión Arterial (HTA) y sobrepeso. El parto prematuro se ha asociado con trastornos metabólicos tales como reducción de sensibilidad a la insulina y mayor adiposidad y el estrés en la infancia aumenta el riesgo de trastornos mentales y ECV.

Finalmente destaca la creciente evidencia referida a los efectos de las exposiciones tempranas de la vida y la transmisión no genómica a la generación posterior.<sup>5</sup> Tres estudios de cohortes en humanos sugieren posibles instancias de la transmisión de los efectos programados, dos a través de la línea femenina<sup>6</sup> y uno a través de la línea paterna. Este estudio de Kaati, et al. detalla la información histórica sobre cohortes de Suecia, que mostraron que la disponibilidad de alimentos durante la infancia de los abuelos influyó en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes en sus nietos.<sup>7</sup>

El embarazo y la primera infancia constituyen el período crítico para el crecimiento y desarrollo adecuado del individuo. En esta etapa se define



el futuro, no en términos de sobrevivencia, sino en términos de condiciones y calidad de vida; se va programando la posibilidad que tendrá cada niño para crecer y desarrollar todo su potencial hacia un adulto sano. Conocer las derivaciones de la "programación fetal" desde la concepción, redimensiona el rol del pediatra.

Los estudios epidemiológicos han puesto a la pediatría en un lugar de privilegio para la prevención de las enfermedades no transmisibles (ENT) robusteciendo la teoría del origen fetal de la enfermedad del adulto. Es menester que este concepto, otrora conocido para los neonatólogos y nutricionistas, sea incorporado hoy por el pediatra general en el primer nivel de atención, a fin de brindar recomendaciones oportunas y orientar a la familia en esta etapa de la vida, para la prevención de las ENT.

Las acciones de prevención y promoción de la salud deben poner énfasis en la detección oportuna de los problemas de crecimiento y desarrollo y en la exposición a riesgos ambientales. La alimentación saludable y la práctica de ejercicio físico durante la gestación, la protección de la embarazada de sustancias químicas, la prolongación de la lactancia materna y retrasar la introducción de la alimentación complementaria, son algunas de las recomendaciones indispensables en este período crítico.

Dichas acciones requieren la responsabilidad y el compromiso conjunto de los integrantes del

equipo de salud materno-infantil, para asegurar una adecuada atención pre y perinatal y un seguimiento competente del niño en su primera infancia, que le permita un desarrollo saludable para toda la vida. ■

*Dr. Jorge Cabana*

Médico pediatra

Presidente de la Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.194>

1. The Dutch Famine Birth Cohort Study. [Acceso: 12 de enero de 2016]. Disponible en: [http://www.dutchfamine.nl/index\\_files/study.htm](http://www.dutchfamine.nl/index_files/study.htm)
2. Williams TC, Drake AJ. What a general paediatrician needs to know about early life programming. *Arch Dis Child* 2015;100(11):1058-63.
3. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death rates in Great Britain and Sweden some general regularities and their significance. *Lancet* 1934;223(5770):698-703.
4. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-81.
5. Drake AJ, Liu L. Intergenerational transmission of programmed effects: public health consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(4):206-13.
6. Emanuel I, Filakti H, Alberman E, Evans SJ. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort. 1. Evidence for a multigenerational effect. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(1):67-74.
7. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10(11):682-8.

## Pediatricians and the health of future generations: Joint responsibilities and a common challenge

The first years of life have always been recognized in the field of pediatrics as a “critical period”, envisaging the importance of a child’s health since the time of conception. During this critical period, environmental factors trigger a process called “early life programming,” which has an impact on future health outcomes.

In the first half of the 20<sup>th</sup> century, based on epidemiological evidence, it has been demonstrated that adverse intrauterine environmental conditions may have consequences on adult health. The most tragic instance of prenatal epigenetic programming has been the Dutch famine during World War II. Scientists found out how genes could be literally reprogrammed based on intrauterine experience: the hunger suffered by mothers was associated in their offspring to an increased risk of cardiovascular disease and metabolic conditions like obesity, metabolic syndrome and adult diabetes.<sup>1</sup>

A recent review published by the *Archives of Disease in Childhood* on early life programming<sup>2</sup> notes that, back in 1934, Kermack et al. analyzed historical mortality rates in England, Scotland and Sweden and referred that “figures acted as if the expectation of life was determined by the conditions existing in the years prior to the existence of the child”.<sup>3</sup> The authors maintained that improvements in childhood mortality largely depended on maternal health.

During the 1980s, Barker et al. suggested that a restricted fetal calorie intake results in a delayed fetal growth rate, reduces vital organ functioning and affects metabolic and endocrine mechanisms, making these infants more vulnerable to adverse environmental factors.<sup>4</sup>

This hypothesis assumes that, when facing an adverse environment during the intrauterine period and the first years of life, the body prepares a “predictive adaptive response” to an environment bereft of resources; however, in a postnatal environment with adequate resources, it poses a higher risk of noncommunicable diseases (NCDs) during adulthood (unexpected response). Such reasoning resulted in the concept of “Developmental Origins of Health and Disease”, which indicates that exposure during early life may lead to epigenetic modifications (DNA methylation, histone modification, and

small, non-coding RNA pieces) in programming, which have long-term effects caused by structural organ changes.

Several prenatal and postnatal environmental factors are described in the review as predisposing factors for NCDs. Maternal factors assumingly associated with a greater level of neurological disorders include infections, drug and alcohol use, certain medications, obesity and maternal stress, and prenatal overexposure to glucocorticoids and to environmental toxic agents such as arsenic and lead. Diet and weight gain, especially in the first year of life, are among postnatal factors to be considered and are related to an increased risk of cardiovascular disease (CVD), hypertension (HTN) and overweight. Preterm birth has been associated with metabolic disorders such as a reduced insulin sensitivity and higher levels of adiposity; also stress during infancy increases the risk of mental disorders and CVD.

Finally, it is worth noting the increasing evidence regarding exposure during early life and non-genomic transmission to future generations.<sup>5</sup> Three cohort studies conducted in humans suggest potential instances of programmed effect transmission, two through the maternal line,<sup>6</sup> and one through the paternal line. This study by Kaati et al. provides details of historical data on Swedish cohorts that demonstrated that food availability during grandparents’ childhood had an impact on their grandchildren’s risk of developing CVD and diabetes.<sup>7</sup>

Pregnancy and early childhood make up a critical period for the adequate growth and development of individuals. During this stage, the future is defined, not in terms of survival but of conditions and quality of life; the chances each child will have to grow and develop their potential as a healthy adult are being programmed. Knowing the consequences of “fetal programming” since the moment of conception provides a whole new dimension to the role of pediatricians.

Epidemiological studies have placed pediatrics in a privileged position to prevent NCDs by strengthening the concept of a fetal origin of adult disease. It is necessary for this concept, once known by neonatologists and dietitians, to become part of general pediatricians’ armamentarium in current primary care settings

so that they may offer timely recommendations and guidance to families regarding this stage of life aimed at preventing NCDs.

Disease prevention and health promotion actions should focus on the early detection of growth and development problems and exposure to environmental risks. A healthy diet and exercise during pregnancy, prolonged breastfeeding, a late complementary feeding introduction and protecting pregnant women against exposure to chemicals are some of the basic recommendations for this critical period.

Such measures require the joint responsibility and commitment of maternal and child health team members to ensure an adequate antenatal and perinatal care and an appropriate follow-up during early childhood, thus allowing individuals to be healthy throughout life. ■

*Jorge Cabana M.D.*  
President  
Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.194>

1. The Dutch Famine Birth Cohort Study. [Accessed on: January 12, 2016]. Available at: [http://www.dutchfamine.nl/index\\_files/study.htm](http://www.dutchfamine.nl/index_files/study.htm)
2. Williams TC, Drake AJ. What a general paediatrician needs to know about early life programming. *Arch Dis Child* 2015;100(11):1058-63.
3. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death rates in Great Britain and Sweden some general regularities and their significance. *Lancet* 1934;223(5770):698-703.
4. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-81.
5. Drake AJ, Liu L. Intergenerational transmission of programmed effects: public health consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(4):206-13.
6. Emanuel I, Filakti H, Alberman E, Evans SJ. Intergenerational studies of human birthweight from the 1958 birth cohort. 1. Evidence for a multigenerational effect. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(1):67-74.
7. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10(11):682-8.

## El arte como instrumento para entender la naturaleza del sufrimiento

### *Art as an instrument to understand the nature of suffering*

Continuando con la serie de artículos relacionados con el arte como instrumento educativo en medicina,<sup>1</sup> nos ocuparemos, en esta oportunidad, de describir *la naturaleza del sufrimiento humano*, compañero ineludible tanto del enfermo, su familia y sus agentes de salud en particular como de todo el género humano en general. En el presente artículo, exploraremos la naturaleza del sufrimiento a la luz del pensamiento del escritor Marcel Proust, quien se explayó sobre este tema con la autoridad que le confirió la conjugación en él tanto del genio literario como de la condición de enfermo crónico, ya que era un asmático grave.<sup>2,3</sup>

Basaremos, entonces, el presente análisis en dos de sus frases más conocidas respecto del sufrimiento, plasmadas por este autor en los tomos "Albertina ha desaparecido"<sup>4</sup> y "Sodoma y Gomorra"<sup>5</sup> de su colosal novela *En búsqueda del tiempo perdido*. Veamos la primera de estas frases: "No se cura un sufrimiento sino a condición de soportarlo plenamente".<sup>4</sup>

Aquí, Proust remite al concepto de que el dolor es inevitable, pues depende de circunstancias externas a nosotros (el dolor es inherente a la existencia misma), mientras que, por el contrario, el sufrimiento es opcional, dado que, en realidad, es un producto de nuestra mente, pues es ella quien posee la potencialidad de dispararlo a través de su reinterpretación, que es el "soportarlo plenamente" al que Proust se refiere. Desde ya que no tiene sentido buscar voluntariamente el dolor, pues eso sería masoquismo, pero, cuando este llega, debe ser aceptado, lo cual no es rendirse (resignación), sino transitarlo con la serenidad necesaria para conseguir su resolución (resignificación). Es decir que, si bien puede haber situaciones dolorosas que se nos impongan, somos siempre dueños de la actitud que adoptaremos frente a ellas (Frankl).<sup>6</sup> Es el *amor fati* (amor al destino) nietzscheano o aceptación del dolor que nos ha tocado en suerte para reconvertirlo y evitar que se vuelva sufrimiento (inútil reverberación mental de dicho dolor) y lograr, a la vez, que se transforme en acción en pos de su superación.<sup>7</sup>

Veamos la segunda frase proustiana: "La enfermedad es el médico más escuchado: a la bondad, al saber, no se sabe más que prometer; al sufrimiento se le obedece".<sup>5</sup>

En esta segunda frase, Proust nos transmite la idea de que el dolor es un regalo amargo que nos brinda la vida, pues implica una oportunidad

de crecimiento espiritual. El dolor, al mostrarnos nuestra vulnerabilidad, nos saca de la comodidad del espacio personal (ego), del cual difícilmente hubiésemos salido de modo espontáneo, y nos enseña a apreciar el valor de su ausencia (binomio dolor-placer), anula nuestra soberbia, propicia el acercamiento al prójimo (el dolor compartido se aliviana) y nos muestra un camino que, de seguirlo, nos conducirá al crecimiento y la trascendencia. El dolor (físico o espiritual) que no deviene sufrimiento sino entendimiento se convierte en fortaleza (Nietzsche).<sup>7</sup>

El dolor puede llegar a ser motor del desarrollo personal, pues genera la conmoción interior (fractura) indispensable para permitir el remodelado intelectual que nos conduzca al desarrollo espiritual. Porque el dolor incomoda es que brinda un estímulo para el cambio y la transformación superadora, pero es nuestra tarea emprenderla. La comprensión del verdadero sentido del dolor (un hecho real y momentáneo) y su diferencia con el sufrimiento (perpetuación de una construcción mental) es de sumo valor para que el agente de salud adquiera la capacidad para asimilar su sufrimiento personal y pueda ayudar a que sus enfermos asimilen el propio, en una suerte de "alquimia espiritual" que transforma el plomo (dolor) en oro (crecimiento mental) (Jung).<sup>8</sup>

Concluimos, entonces, que la comprensión de la naturaleza y fin del sufrimiento resulta fundamental para los agentes de salud, tanto en su vida personal como laboral, y que el arte es un valioso recurso para lograr dicho entendimiento. ■

Dr. Carlos G. Musso y Dra. Paula A. Enz  
Escuela de Medicina, Instituto Universitario del  
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.196>

#### REFERENCIAS

1. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):494-5.
2. Beutler M. Los hombres de la historia. Proust. Buenos Aires: Centro Editor de América Latina; 1986.
3. Musso CG. Obras maestras del arte universal y la medicina: En busca del tiempo perdido de Marcel Proust (1871-1922). *Evid Actual Pract Ambul* 2012;15(2):58.
4. Proust M. En busca del tiempo perdido: Albertina ha desaparecido. Buenos Aires: CS Ediciones; 2006.
5. Proust M. En busca del tiempo perdido: Sodoma y Gomorra. Buenos Aires: CS Ediciones; 2006.
6. Frankl VE. El hombre en busca de sentido. Barcelona: Herder; 1991.
7. Valesi E. Friedrich Nietzsche. La máscara de Dionisos. Buenos Aires: Lea; 2012.
8. Jung CG. El libro rojo. Buenos Aires: El hilo de Ariadna; 2012.



## Uso y abuso de drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la retinopatía del prematuro en Argentina, en 2015

*Use and abuse of anti-angiogenic drugs for Retinopathy of Prematurity treatment in Argentina, 2015*

Permítannos comenzar este comentario reproduciendo el título de un artículo publicado en 2012<sup>1</sup> por Graham Quinn (EE. UU.), Brian Darlow (NZ) y Andrea Zin (Br), referentes internacionales en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la retinopatía del prematuro (*retinopathy of prematurity*; ROP, por sus siglas en inglés).

El conocimiento de la cascada de factores vasoproliferativos en el desarrollo de la vasculatura retiniana aumentó el interés por el uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento de la ROP grave. La utilización de bevacizumab se ha difundido como uno de los más efectivos.

El estudio aleatorizado, multicéntrico (14 hospitales de Texas, EE. UU.) de Mintz-Hittner y col.,<sup>2</sup> denominado BEAT-ROP, publicado en *New Engl J Med* en 2011, pese a que la población enrolada fue pequeña (143 niños tratados, 286 ojos), concluyó impulsando el uso de Avastin® (bevacizumab) como tratamiento de elección en la ROP grave en Zona I o agresiva posterior (AP-ROP),<sup>3</sup> también conocida como *rush disease* por su rapidez evolutiva al desprendimiento de la retina.

La real eficacia de este tratamiento *off label* (uso no validado por el fabricante) llevó a la utilización rápidamente ascendente del bevacizumab, sin considerar sus posibles efectos secundarios. El estudio BEAT-ROP no estuvo diseñado para evaluar los efectos oculares y generales colaterales del fármaco utilizado. Tampoco se estudió la concentración sérica del fármaco ni su tiempo de permanencia y de eliminación en el torrente sanguíneo (se han detectado niveles después de 15 días de su administración intraocular).

Debemos recordar que la ROP se desarrolla a una edad gestacional en la que existe un rápido crecimiento de vasos pulmonares, renales y cerebrales, entre otros. Su interrupción por acción directa de los antiangiogénicos podría ocasionar graves secuelas en su evolución a distancia; no lo sabemos.

Pero, para los que hemos convivido con la enfermedad ROP desde la fibroplasia retrolental (FRL) como simples observadores de una ceguera terminal, continuando con la primera clasificación internacional en 1984, que nos permitió ubicarnos en "tiempo y espacio", hasta sus posteriores ablaciones retinianas por crio y laserterapia con resultados y efectos colaterales diversos, la

interpretación fisiopatológica presentada en marzo de 2001 por el grupo sueco encabezado por Ann Hellstrom<sup>4</sup> en *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA (PNAS)* y avalado por Mary Ellen Avery marcó un hito, un antes y un después, y nos permitió conocer los pasos del accionar del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*Insulin-like growth factor 1*; IGF-1, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular endothelial growth factor*; VEGF, por sus siglas en inglés) en el desarrollo de la retina normal y sus cambios en la ROP.

A partir de entonces, comenzaron las investigaciones terapéuticas centradas en el bloqueo intravítreo de la VEGF con los antiangiogénicos, que estaban en pleno auge como tratamiento del cáncer y sus ramificaciones multiorgánicas. Las diferentes drogas paulatinamente se centraron en el bevacizumab y, específicamente, en el Avastin® como fármaco de elección.

El entusiasmo observado en los oftalmólogos con experiencia en el tratamiento de la ROP fue comprensible y avalado por el menor daño a la retina y la necesidad inferior de repetir el tratamiento varias veces, comparado con la crio o laserterapia.

No obstante, su uso *off label* restringía su indicación. Finalmente, nuestra Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aceptó su utilización en situaciones bien definidas: ROP en estadio + 3 plus o agresiva posterior, bajo protocolo hospitalario y consentimiento informado de los padres; indicaciones similares a las propuestas por Mintz-Hittner<sup>5</sup> en 2009.

También su indicación ante fracasos con laserterapia fue ampliamente difundida entre los oftalmólogos pediátricos, como medida humanitaria ante una discapacidad visual grave inminente.

El Grupo ROP Argentina, en la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la ROP, recientemente publicada,<sup>6</sup> recomienda: "Considerar la monoterapia intravítrea con bevacizumab (sin necesidad de la fotocoagulación con láser) antes de que se desarrolle el desprendimiento de retina en ROP grado 3 plus en Zona I (no en Zona II), con

hemorragias, pupila rígida, neovascularización intravítrea (con mínima fibrosis) o agresiva posterior (AP-ROP): dosis de 0,625 mg a través de pars plana a 2 mm del limbo”.

Sin embargo, son infrecuentes los estadios graves de ROP, directamente relacionados con la edad gestacional; en los más inmaduros, su prevalencia es mayor. Si consideramos a todos los niños tratados, la AP-ROP se presenta entre el 5%-10% de los casos; dicho de otra manera, 1 cada 10-20 prematuros afectados tendrían indicación de antiangiogénicos por aplicación intraocular.

Hasta aquí, su uso se indica en una patología grave que llevaría rápidamente al desprendimiento de la retina y a la ceguera, en la mayoría de los casos.

Pero, al comenzar este comentario, hablábamos del abuso (RAE: uso excesivo, indebido, injusto) de las drogas antiangiogénicas en el tratamiento de la ROP, en Argentina durante 2015.

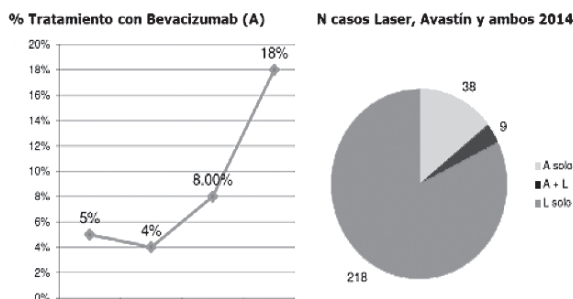
Observemos, en la *Figura 1*, los datos aportados por el Grupo ROP Argentina (XIV Jornada Nacional, 37.º CONARPE-SAP, Mendoza, 2015) en 88 Servicios de Neonatología y en las 24 provincias argentinas, donde se reportaron 212834 nacimientos en 2014. Sobre 7371 niños con riesgo de desarrollar ROP (2502 < 1500 g), 1000 desarrollaron la enfermedad y la cuarta parte requirió tratamiento (265).

Después de un inicio “controlado” en su indicación durante 2011 y 2012, el aumento en el uso del bevacizumab fue sorprendente; en 2014, 18% recibieron antiangiogénicos como única terapéutica o combinada con laserterapia: casi 1 cada 5 niños tratados.

Preocupa aún más si analizamos la cifra de 2015 (primer semestre): 29% de los casos tratados recibieron bevacizumab, ¡1 cada 3 niños!

Realidades como la expresada no son nuevas en medicina; sobran ejemplos de sobreindicaciones

FIGURA 1. Porcentaje de todos los recién nacidos tratados con bevacizumab (Avastin) sobre el total de niños tratados, cómo único tratamiento o combinado con laserterapia, entre 2011 y 2014. Fuente: Grupo ROP Argentina (con permiso).



farmacológicas ante resultados iniciales casi “mágicos”, sin evidencias que ratifiquen su uso y sus posibles efectos colaterales.

La investigación en terapias con antiangiogénicos para ROP no se ha centrado únicamente en bevacizumab; también hay experiencia con ranibizumab y propanolol.<sup>7</sup> La ventaja mayor con este último fármaco es su administración oral y, en un futuro cercano, su administración por gotas oftálmicas, un real desafío terapéutico.

Los antiangiogénicos forman parte de la terapéutica de la ROP y nadie lo puede poner en duda, pero, de cualquier manera, la fotocoagulación con láser sigue siendo el “estándar de oro”.

Se requerirán rigurosos estudios clínicos, multicéntricos, controlados y con seguimiento a largo plazo para brindar evidencias que justifiquen su correcta indicación en la terapéutica de una enfermedad con posibilidad de ser invalidante de por vida.<sup>8</sup> En nuestro estado actual del conocimiento de esta terapia prometedora, la prudencia debe ser prioritaria. ■

Ernesto R. Alda

Médico pediatra neonatólogo.

Jefe del Servicio de Neonatología, Hospital Privado del Sur,

Bahía Blanca. Docente de la carrera de Medicina,

Departamento de Ciencias de la Salud,

Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

Miembro del Grupo ROP Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.197>

## REFERENCIAS

- Quinn GE, Darlow BA, Zin AA. Use and abuse of anti-angiogenic drugs for ROP treatment. *Vision 2020 Latinoamérica Boletín trimestral*. Enero 2012. Disponible en <https://vision2020la.wordpress.com/traduccion/use-and-abuse-of-anti-angiogenic-drugs-for-rop-treatment/>
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-15.
- Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):677-8.
- Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(10):5804-8.
- Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):182-7.
- Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP). Buenos Aires, 2015. [Acceso: 12 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000723cnt-guia-pract-clin-ROP-2015.pdf>.
- Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, Dal Monte M, et al. Oral propanolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2013;163(6):1570-7.
- Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2015;10(6):e0129383.

## Art as an instrument to understand the nature of suffering

We continue with our series of articles regarding Art as an educational tool in medicine.<sup>1</sup> This time, we will describe the *nature of human suffering*, an inherent partner of patients, their families and health care providers in particular, and of the entire human race in general. In this article, we will explore the nature of suffering in light of Marcel Proust's thoughts, who was an authority on this subject because he embodied both a literary genius and a chronically-ill patient with severe asthma.<sup>2,3</sup>

So we will base our analysis on two of Proust's most recognized quotes about suffering, reflected in "The Sweet Cheat Gone"<sup>4</sup> and "Sodom and Gomorrah"<sup>5</sup> from his masterpiece *In Search of Lost Time*. Let us take a look at the first quote: "We are healed of a suffering only by experiencing it to the full".<sup>4</sup>

Here Proust refers to the concept of pain being unavoidable because it depends on circumstances that are external to us (pain is inherent to existence itself); on the contrary, suffering is optional because it is actually a product of our mind. It is our mind that is potentially capable of banishing suffering through re-interpretation; that is what Proust means by "experiencing it to the full". Of course voluntarily seeking pain makes no sense –that would be masochism–, but once pain is here, it should be embraced. This does not mean yielding (resignation), it means experiencing pain with composure in order to achieve its resolution (redefinition). This is to say that, although we may go through painful situations, we are the masters of the approach that we will adopt to face them (Frankl).<sup>6</sup>

This refers to Nietzsche's *amor fati* (love of fate) or accepting the pain imposed on us to transform it and prevent it from turning into suffering (a useless mental reverberation of said pain) and, at the same time, cast it into actions aimed at overcoming it.<sup>7</sup>

Let us take a look at the second quote from Proust: "Illness is the doctor to whom we pay most heed; to kindness, to knowledge, we make promise only; pain we obey."<sup>5</sup>

With this concept, Proust conveys the idea that pain is a bitter gift of life since it implies a chance of spiritual growth. Pain shows us our vulnerability and therefore pushes us away from the comfort of our personal space (ego), a place we would have not left spontaneously, and it

teaches us to appreciate the value of its absence (pain-pleasure dyad), it overrides our pride, promotes our approach to our fellow men (when pain is shared, it ameliorates) and shows us a path that, if followed, will lead us to development and transcendence. When pain, either physical or spiritual, does not result in suffering but in understanding, it turns into strength (Nietzsche).<sup>7</sup>

Pain may be the engine of personal development; it causes an inner shock (fracture) that is essential for an intellectual restructuring that will lead us to spiritual development. It is because pain makes us uncomfortable that it stimulates change and an ambitious transformation, but undertaking it is our task. Understanding the true meaning of pain (a real and momentary fact) and how it differs from suffering (perpetuation of a mental construct) is highly valuable for health care providers to acquire the ability to mentally grasp their personal suffering and be able to help sick patients comprehend their own suffering in a sort of "spiritual alchemy" that transforms lead (pain) into gold (mental development) (Jung).<sup>8</sup>

To sum up, understanding the nature and goal of suffering is essential for health care providers, both at a personal and an occupational level, and art is a valuable resource to achieve such understanding. ■

Carlos G. Musso, M.D., and Paula A. Enz, M.D.  
School of Medicine, Instituto Universitario del  
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.196>

### REFERENCES

1. Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. Arch Argent Pediatr 2014;112(6):494-5.
2. Beutler M. Los hombres de la historia. Proust. Buenos Aires: Centro Editor de América Latina; 1986.
3. Musso CG. Obras maestras del arte universal y la medicina: En busca del tiempo perdido de Marcel Proust (1871-1922). Evid Actual Pract Ambul 2012;15(2):58.
4. Proust M. En busca del tiempo perdido: Albertina ha desaparecido. Buenos Aires: CS Ediciones; 2006.
5. Proust M. En busca del tiempo perdido: Sodoma y Gomorra. Buenos Aires: CS Ediciones; 2006.
6. Frankl VE. El hombre en busca de sentido. Barcelona: Herder; 1991.
7. Valesi E. Friedrich Nietzsche. La máscara de Dionisos. Buenos Aires: Lea; 2012.
8. Jung CG. El libro rojo. Buenos Aires: El hilo de Ariadna; 2012.

## Use and abuse of anti-angiogenic drugs for Retinopathy of Prematurity treatment in Argentina in 2015

Please allow us to start this comment by copying the title of an article published in 2012<sup>1</sup> by Graham Quinn (USA), Brian Darlow (NZ) and Andrea Zin (UK), international reference leaders in the field of retinopathy of prematurity (ROP) prevention, diagnosis and management.

Knowledge on the cascade of vasoproliferative factors involved in the development of the retinal vasculature raised the interest in the use of anti-angiogenic drugs for severe ROP treatment. Bevacizumab has been publicized as one of the most effective drugs.

A randomized, multicenter study (14 hospitals from Texas, USA) conducted by Mintz-Hittner et al.,<sup>2</sup> called BEAT-ROP, and published by the *New Engl J Med* in 2011 in spite of the small population enrolled (143 infants treated, 286 eyes), concluded boosting the use of Avastin® (bevacizumab) as the treatment of choice for zone I severe ROP or aggressive posterior ROP (AP-ROP),<sup>3</sup> also known as “rush” disease due to its rapid progress to retinal detachment.

The actual effectiveness of this off-label use (not validated by the manufacturer) led to a rapidly growing use of bevacizumab without consideration of its potential side effects. The BEAT-ROP study was not designed to assess the ocular and general side effects of bevacizumab. It also omitted to study the serum drug concentration and the time it remains in the bloodstream or its excretion (it has been detected up to 15 days following intraocular administration).

It is worth noting that ROP develops at a gestational age when lung, kidney and brain vessels, among others, grow rapidly. The interruption of such growth by the direct action of anti-angiogenic drugs may result in severe, still unknown, sequelae in the long term.

However, for those of us who have experienced ROP from the times of retrolental fibroplasia (RLF) as nothing but witnesses of terminal blindness, followed by the first classification in 1984, which allowed us to settle in “time and space”, up to the subsequent cryotherapy and laser treatment for retinal ablation and their varying outcomes and side effects, the physiopathological interpretation presented in March 2001 by the Swedish group led by Ann Hellstrom<sup>4</sup> in *Proceedings of the*

*National Academy of Sciences of USA* (PNAS) and endorsed by Mary Ellen Avery was a milestone, a turning point that allowed us to become aware of the action of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the normal development of the retina and ROP-induced changes.

Since that time, therapeutic research focused on intravitreal VEGF blocking using anti-angiogenic drugs, which were then booming for the treatment of cancer and multiple organ metastases. The different drug studies gradually focused on bevacizumab, specifically Avastin®, as the drug of choice.

The excitement observed among ophthalmologists with experience in the treatment of ROP was understandable, and was supported by the lower level of retinal damage and the lower number of treatment repetitions needed, compared to cryotherapy and laser treatment.

However, its off-label use restricted its indication. Finally, the Drug, Food and Technology Administration of Argentina (ANMAT) approved its use in well-defined circumstances: stage 3+ plus disease or aggressive posterior ROP, in accordance with a hospital protocol, and with the parents' informed consent. Similar indications had been proposed by Mintz-Hittner<sup>5</sup> in 2009.

Its indication in the case of laser treatment failure was also widely disseminated among pediatric ophthalmologists as a humanitarian measure against an imminent severe visual disability.

The ROP Argentina Group has recommended the following in its recently published Clinical Practice Guidelines (CPGs) for ROP prevention, diagnosis and management<sup>6</sup>: “Consider intravitreal bevacizumab monotherapy (with no need for laser photocoagulation) before retinal detachment in zone I ROP stage 3 plus disease (not in zone II), with bleeding, rigid pupil, intravitreal neovascularization (with minimal fibrosis) or aggressive posterior ROP (AP-ROP): 0.625 mg pars plana intravitreal injection at 2 mm from the limbus”.

However, severe ROP stages, directly related to gestational age, are uncommon although their prevalence is higher among the more immature patients. Considering all treated infants, AP-ROP



accounts for 5% to 10% of cases; i.e., 1 in every 10-20 preterm infants may have an indication for intraocular anti-angiogenic drugs.

To date, its use is mostly indicated in the case of severe disease that may rapidly result in retinal detachment and blindness.

But at the beginning of this article, we mentioned an abuse (Merriam-Webster: improper or excessive use or treatment) of anti-angiogenic drugs for ROP treatment in Argentina in 2015.

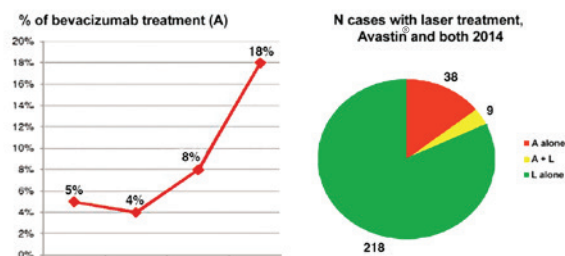
Figure 1 shows the data provided by the ROP Argentina Group (at the 14<sup>th</sup> National Conference, 37<sup>th</sup> Argentine Pediatrics Congress organized by the SAP in Mendoza, 2015) from 88 Departments of Neonatology across the 24 Argentine provinces, with a total of 212 834 births reported in 2014. Among 7371 infants at risk of ROP (2502 <1500 g), 1000 developed the disease and one fourth required treatment (265).

After a "controlled" initial syndicated use in 2011 and 2012, bevacizumab use increased surprisingly. In 2014, 18% of patients received anti-angiogenic drugs as monotherapy or combined with laser treatment, i.e., almost 1 in every 5 treated children.

This information is even more concerning once we analyze data from 2015 (first semester): 29% of cases received bevacizumab, i.e., 1 in every 3 children!

This is not a new reality. In the field of medicine there are many examples of an excessive drug indication resulting from initial, practically "magical" results with no evidence supporting their use and potential side effects.

FIGURE 1. Percentage of all newborn infants treated with bevacizumab (Avastin) out of all treated infants, as monotherapy or combined with laser treatment, between 2011 and 2014. Source: ROP Argentina Group (authorized)



Research on anti-angiogenic drugs for ROP has not focused exclusively on bevacizumab; there is also experience on the use of ranibizumab and propranolol.<sup>7</sup> The greatest advantage of the latter is its oral administration and, in the near future, it may be administered in eye drops, a true therapeutic challenge.

There is no doubt that anti-angiogenic drugs are part of ROP treatment; however, in any case, laser photocoagulation is still the "gold standard".

Rigorous multicenter, controlled clinical trials with long-term follow-up are required to provide evidence that will warrant the correct indication of these drugs for a disease that may cause a lifelong disability.<sup>8</sup> Given the current state of knowledge on this promising therapy, caution should be our priority. ■

Ernesto Raúl Alda

Head of the Department of Neonatology,  
Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca.

Teacher at the Department of Health Sciences,  
Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

Member of the ROP Argentina Group

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.197>

## REFERENCES

1. Quinn GE, Darlow BA, Zin AA. Use and abuse of anti-angiogenic drugs for ROP treatment. *Vision 2020 Latinoamérica Boletín trimestral*. January 2012. Available at: <https://vision2020la.wordpress.com/traduccion/es/use-and-abuse-of-anti-angiogenic-drugs-for-rop-treatment/>
2. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-15.
3. Reynolds JD. Bevacizumab for retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):677-8.
4. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(10):5804-8.
5. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):182-7.
6. Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP). Buenos Aires, 2015. [Accessed on: January 12, 2016]. Available at: <http://www.msar.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000723cnt-guia-pract-clin-ROP-2015.pdf>.
7. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, Dal Monte M, et al. Oral propranolol for retinopathy of prematurity: risks, safety concerns, and perspectives. *J Pediatr* 2013;163(6):1570-7.
8. Pertl L, Steinwender G, Mayer C, Hausberger S, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors for the treatment of retinopathy of prematurity. *PLoS One* 2015;10(6):e0129383.

# Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en niños de Argentina

## Multicenter study on invasive *Streptococcus pyogenes* infections in children in Argentina

Dr. Aldo D. Cancellara<sup>a</sup>, Dr. Pablo Melonari<sup>b</sup>, Dra. María V. Firpo<sup>c</sup>, Dra. Andrea Mónaco<sup>d</sup>, Dr. Gustavo C. Ezcurra<sup>e</sup>, Dra. Lía Ruiz<sup>f</sup>, Dra. Alicia M. Aletti<sup>g</sup>, Dra. Gabriela Gregorio<sup>h</sup>, Dra. Alejandra Gaiano<sup>i</sup>, Dr. Alberto Aird<sup>j</sup>, Dra. Luciana Bellone<sup>k</sup>, Dra. Miriam Calvari<sup>l</sup>, Dra. Carolina Torregrosa<sup>ll</sup>, Dra. Sandra Morinigo<sup>m</sup>, Dra. María L. Voza<sup>n</sup>, Dra. Ivana Tonetto<sup>ñ</sup>, Dr. Luis P. Flynn<sup>o</sup>, Dra. Nancy M. Bidone<sup>p</sup>, Dra. Carlota Russ<sup>q</sup> y Dr. Alejandro Ellis<sup>r</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* (IISP) presentan elevada morbimortalidad aún en la actualidad; no obstante, a nivel regional, existen escasas publicaciones en pediatría.

**Objetivo.** Describir la prevalencia, los factores predisponentes y las características clínicas de niños internados por IISP, analizar los factores de riesgo asociados a bacteriemia y letalidad.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo, descriptivo de IISP en niños ≤ 18 años, internados en Pediatría de 20 centros asistenciales del país, entre 2010 y 2012. Variables evaluadas: edad, sexo, focos clínicos iniciales y tardíos, patología crónica previa, factores predisponentes, tratamiento y evolución.

**Resultados.** Se analizaron 143 pacientes. Incidencia de 4,97 casos/10000 egresos. Mediana de edad 54 meses; tenían patología crónica previa 11,2%. Tuvieron factores predisponentes 67,1%. Las formas de presentación más frecuentes fueron la piel y las partes blandas en 77, sepsis en 30, osteoarticulares en 19, fascitis necrotizante en 13, síndrome de shock tóxico en

11. Se aisló *Streptococcus pyogenes* en 56,6% de los hemocultivos; la presencia de más de un foco clínico y la ausencia de cirugía se asociaron a bacteriemia (OR 4,8; p=0,003 y OR 3,1; p=0,0012, respectivamente). El promedio de internación fue 13,4 días. La tasa de letalidad fue 7,6% asociada a síndrome de shock tóxico (OR 10; p=0,005), fascitis necrotizante (OR 104; p<0,0001) e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (OR 26; p<0,001).

**Conclusiones.** La mayoría de las IISP se presentaron en pacientes sin patología crónica previa. Los focos de presentación, frecuentemente con bacteriemia, fueron la piel y las partes blandas. Hubo asociación estadísticamente significativa entre bacteriemia y ≥ 2 focos iniciales y ausencia de cirugía.

La letalidad, asociada a SSTS y fascitis necrotizante, fue similar a otras publicaciones.

**Palabras clave:** *Streptococcus pyogenes*, fascitis necrotizante, síndrome de shock tóxico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.199>

- a. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Hospital Pediátrico Dr. Notti, Villa Nueva de Guaymallén, Mendoza.
- c. Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán.
- d. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- e. Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, provincia de Santa Fe.
- f. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.
- g. Hospital de Niños "Víctor J. Vilela", Rosario.
- h. Hospital A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires.
- i. Hospital Materno Infantil de San Isidro, San Isidro.
- j. Hospital Infantil Municipal, Córdoba.
- k. Hospital Regional Ushuaia, Ushuaia, y Hospital Regional de Río Grande, Río Grande.
- l. Hospital Pediátrico del Niño Jesús, Córdoba.
- ll. Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- m. Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán, Resistencia.
- n. Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Barrio Güemes Capital, Córdoba.
- ñ. Hospital Interzonal Penna, Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires.
- o. Sanatorio de Niños, Rosario, provincia de Santa Fe, y Hospital Italiano, Rosario, provincia de Santa Fe.
- p. CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- q. Fundación Hospitalaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- r. CEMIC y Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Correspondencia:**  
Dr. Aldo D. Cancellara:  
adcancel@intramed.net

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 27-8-2015  
Aceptado: 23-11-2015

## INTRODUCCIÓN

El estreptococo  $\beta$ -hemolítico o *Streptococcus pyogenes* (*Sp*) ha sido reconocido como un patógeno importante desde el inicio de la microbiología moderna y está incluido entre las diez causas más frecuentes de mortalidad atribuibles a enfermedades infecciosas.<sup>1</sup> Este agente causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas de enfermedad, desde cuadros, como faringitis, impétigo, escarlatina, hasta infecciones invasivas graves.<sup>2</sup> Se definen como infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* (IISP) aquellas cuyo aislamiento del agente ocurre en sitios normalmente estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, entre otros), que provocan cuadros de bacteriemia, osteomielitis, celulitis, meningitis hasta la fascitis necrotizante y síndrome de *shock* tóxico estreptocócico (SSTS), que presentan elevada morbimortalidad.<sup>3</sup>

En las últimas tres décadas, se ha observado un aumento de las IISP a nivel mundial.<sup>3-8</sup> Sus características epidemiológicas son complejas. Una mayor agresividad se ha asociado frecuentemente a la emergencia de cepas más virulentas relacionadas con los serotipos M1 y M3 con capacidad de alterar la función fagocítica y con la producción de exotoxinas pirogénicas, principalmente la SpeA, que pueden actuar como superantígenos.<sup>6,9,10</sup> En adultos, se ha observado una letalidad global por infecciones invasoras del 10% al 80%, a pesar de realizar un tratamiento adecuado.<sup>3,11</sup> Estas cifras de letalidad corresponden, en más del 50%, a SSTS y a fascitis necrotizante en un 10%-20%. Los estudios en población pediátrica demuestran que las infecciones invasoras graves son menos frecuentes y de menor letalidad, entre el 5% y el 10%.<sup>12</sup>

En nuestro medio, existen escasas publicaciones que analicen las características clínicas y de evolución de este tipo de infecciones en niños.<sup>13,14</sup>

El objetivo del presente estudio fue describir la prevalencia y características clínicas de casos de IISP en niños internados; identificar signos, síntomas clínicos y factores de riesgo; analizar las variables asociadas al resultado de los hemocultivos y a letalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional, entre el 1 de enero de 2010 y el

31 de diciembre de 2012. Se consideraron todos los pacientes con IISP internados en 20 centros asistenciales del país. Los centros intervinientes fueron los que aceptaron participar del estudio, a partir de una invitación a través del Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

### Criterios de elegibilidad

La búsqueda de pacientes se realizó a través de los registros de Microbiología de los centros asistenciales intervinientes: aislamientos de *Sp*, de muestras de sangre o líquidos de punción (cefalorraquídeo, pleural, osteoarticular o abscesos). Posteriormente, se revisaron las historias clínicas de los pacientes identificados a fin de evaluar las variables: edad, lugar de adquisición, focos clínicos iniciales y de aparición tardía (> 72 h), patología crónica previa, factores predisponentes, alteraciones del laboratorio, tratamiento y evolución.

### Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años internados en Pediatría (se excluyen pacientes internados en Neonatología).
- Internados en las instituciones participantes, con documentación de enfermedad bacteriana invasiva por *Sp*.
- Residentes en Argentina.

### Definiciones

La enfermedad invasiva por *Sp* se consideró de acuerdo con los criterios establecidos por el *Working Group on Severe Streptococcal Infections* y se definió como el aislamiento de *Sp* de hemocultivo en un sitio normalmente estéril (líquido cefalorraquídeo, sinovial, peritoneal o pleural) o de biopsia de tejido.<sup>3</sup>

Una infección se consideró intranosocomial cuando fue adquirida luego de 72 horas de hospitalización del paciente.

### Tamaño muestral

Asumiendo una tasa de incidencia de enfermedad invasiva de 4/10 000 hospitalizaciones, con una precisión de 2 en 10 000, se propuso incluir, en la muestra, un total de no menos de 38 401 historias clínicas (denominador) para evaluar los casos con un nivel de confianza del 95%.

**Ficha de evaluación:** se confeccionó una ficha *ad hoc* para la recolección de datos. Las

variables evaluadas fueron patología crónica previa, factores presdisponentes, formas clínicas, microbiológicas, terapéuticas y de evolución (*Anexo*).

Las muestras microbiológicas fueron procesadas, y los microorganismos, identificados y tipificados por procedimientos microbiológicos estándar.<sup>15</sup>

Se definió fascitis necrotizante como infección del tejido celular subcutáneo rápidamente destructiva y progresiva con compromiso de la fascia muscular.<sup>16</sup>

El SSTS se consideró según lo publicado.<sup>17</sup>

**Tratamiento:** se consideraron las siguientes alternativas complementarias o no.

- Antibiótico empírico inicial y rotación posterior. Se consideró que era adecuado si el antibiótico administrado en forma empírica tenía cobertura frente a *Sp*, *y*, en la rotación, se asoció clindamicina.
- Cirugía, requerimiento de drenaje y/o desbridamiento.
- Uso de gammaglobulina intravenosa en una dosis sugerida de 2 g/kg al diagnosticarse SSTS o fascitis necrotizante.<sup>1</sup>
- Requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

### Evolución:

Se registró el alta según tres criterios:

- Alta sin secuelas, alta con secuelas, fallecido.

### Análisis estadístico:

Se estimó la incidencia de IISP basada en datos de cada hospital.

La susceptibilidad antibiótica se resumió como valor absoluto y relativo del total de muestras estudiadas.

Para el análisis de los datos, se utilizó el *software* STATA 11. Se realizó una descripción de los casos relevados utilizando, para las variables continuas, media, desvío estándar, mediana y mínimo-máximo, y, para las variables categóricas, se presentaron frecuencias de ocurrencia y razones de *odds* con su intervalo de confianza del 95%. Para hacer las comparaciones a través del resultado del hemocultivo (positivo-negativo) y muerte (sí-no), se utilizó el test de chi-cuadrado o el test de Fisher. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos que presentaron un nivel de significación igual o inferior a 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

### RESULTADOS

Se analizaron datos de 143 pacientes, 92 de sexo masculino (64,3%). La mediana de edad fue

TABLA 1. Tasa de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*

N	Centro asistencial	Casos	Año 2010	Año 2011	Año 2012	Total de egresos	Tasa cada 10 000 egresos
1	Hospital Notti, Mendoza	28	15 939	16 616	16 470	49 025	5,7
2	Hospital del Niño Jesús, Tucumán	23	9162	9695	10 327	29 184	7,8
3	Hospital Pedro de Elizalde, CABA	22	8386	7912	8805	25 103	8,7
4	Hospital Alassia, Santa Fe	18	13 278	13 087	12 282	38 647	4,6
5	Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	10	10 480	10 912	10 592	31 984	3,1
6	Hospital Vilela, Rosario, Santa Fe	8	7555	7816	7779	23 150	3,4
7	Hospital A. Posadas, Ramos Mejía, Bs. As.	8	3695	3410	3549	10 654	7,5
8	Hospital Materno Infantil de San Isidro	6	1851	1856	1826	5533	10,8
9	Hospital Municipal, Córdoba	4	2332	3057	2448	7837	5,1
10	Hospital Regional de Ushuaia, T. del Fuego	3	624	712	567	1903	15,7
11	Hospital Pediátrico Niño Jesús, Córdoba	3	2312	2410	2046	6768	4,43
12	Sanatorio Mater Dei, CABA	2	2650	2574	2589	7813	2,5
13	CEMIC, CABA	2	1058	1169	1093	3320	6,0
14	Hospital A. Castelán, Resistencia, Chaco	2	3205	4321	2736	10 262	1,9
15	Sanatorio de Niños, Rosario, Santa Fe	1	4696	4849	4742	14 287	0,7
16	Hospital Italiano (pediatría), Rosario, S. Fe	0	659	494	489	1642	0
17	Hospital Misericordia, Córdoba	1	784	866	553	2203	4,5
18	Hospital Interzonal Penna, Bahía Blanca	1	1436	1408	1345	4189	2,3
19	Hospital de Río Grande, T. del Fuego	1	684	713	675	2072	4,8
20	Fundación Hospitalaria, CABA	0	3903	3604	4677	12 184	0
	<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>94 689</b>	<b>97 481</b>	<b>83 308</b>	<b>287 760</b>	<b>4,97</b>



de 54 meses (rango: 1-168 meses). El 23,8% de los pacientes fue menor de 24 meses; 64% de los casos ocurrieron en primavera o verano.

La incidencia global en el período de estudio fue de 4,97 casos/10 000 egresos hospitalarios (143/287 760), con tasa de 3,69 (35 casos); 6,15 (60 casos) y 5,76/10 000 (48 casos) egresos entre 2010 y 2012, y con variaciones entre los diferentes centros (Tabla 1). La mayoría (130 pacientes) adquirió la infección fuera del ámbito hospitalario, y 13 pacientes la adquirieron en forma intrahospitalaria (9%).

El 88,8% de los niños no tuvieron patología crónica previa (127/143). Las patologías crónicas previas detectadas en el 11,2% (16/143) de los pacientes fueron sibilancias recurrentes y/o asma bronquial en 8, cardiopatía en 5, diabetes en 2, epilepsia en 1, síndrome disautonómico en 1, obesidad en 1, desnutrición en 1, enfermedad reumatológica en 1, enfermedad hematológica en 1. Algunos pacientes tuvieron más de una patología.

Tuvieron factores predisponentes el 67,1% de los pacientes (93/143): varicela en 31, traumatismo previo en 31, impétigo en 24, cirugía en 10, eczema en 6, quemadura en 3. Otras lesiones de piel no incluidas en las categorías anteriores fueron más frecuentes (excoriaciones, laceraciones, heridas por punción, etc.), en 38. Algunos pacientes tuvieron más de un factor predisponente. En el 32,9% (47/143) de los pacientes, no se detectó un factor predisponente.

En la Figura 1, se observan las formas clínicas de presentación inicial y tardía. Algunos pacientes tuvieron más de un foco clínico de presentación.

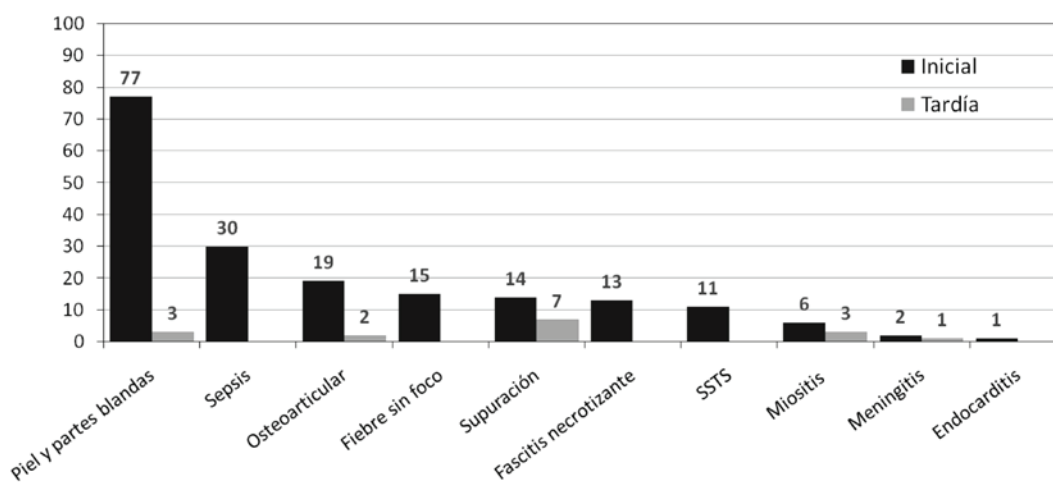
El 26,6% (38/143) de los pacientes tuvieron 2 o más focos iniciales. En niños con más de un foco clínico inicial, fue más probable el hemocultivo positivo, comparados con los niños que tuvieron un único foco inicial (OR 4,8;  $p=0,0003$ ).

El 73,2% presentó leucocitosis mayor de 15 000/mm<sup>3</sup>, y el 21,6%, mayor de 20 000/mm<sup>3</sup>. La eritrosedimentación > 30 mm en la 1ª hora se detectó en el 68,0% (66/97) de los pacientes evaluados. El 25,5% (13/51) de los pacientes tuvieron hepatograma alterado. La enzima lacticodehidrogenasa se halló elevada en el 86,7% (13/15) de los pacientes evaluados; la creatinfosfoquinasa, aumentada en 77,8% (7/9); y la creatinina, en el 30,3% (17/56) de los pacientes a los que se les solicitó dicho estudio.

Se aisló *Sp* de hemocultivos en 81 pacientes (56,6%); de piel y partes blandas en 45, de líquido articular en 10, de líquido cefalorraquídeo en 7, de líquido pleural en 6. Algunos pacientes tuvieron más de un sitio de aislamiento.

Recibieron tratamiento antibiótico empírico inicial adecuado 142 pacientes (solo 1 recibió empíricamente azitromicina). El esquema antibiótico se modificó al conocerse el resultado de los cultivos en 88 pacientes; en estos casos, el esquema más utilizado fue  $\beta$ -lactámicos más clindamicina.

FIGURA 1. Formas clínicas de presentación, según sean iniciales o tardías



N= 143 pacientes.

SSTS: síndrome de shock tóxico estreptocócico.

En 63 pacientes (44,0%), se practicó drenaje quirúrgico. En niños sin cirugía, fue más probable el hemocultivo positivo, comparados con los niños que tuvieron cirugía (OR 3,1;  $p = 0,0012$ ) (Tabla 2). Se administró gammaglobulina intravenosa a 9 pacientes (6,3%). Cuatro pacientes presentaron secuelas (2,8%).

El promedio de internación fue 13,4 días (r: 1-80 días). El 20,3% (29/143) de los pacientes requirió internación en Cuidados Intensivos. En el análisis univariado, se observó que, en los niños con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos

Pediátricos (UCIP), fue mucho más probable el evento de muerte, comparados con los niños que no ingresaron a la UCIP (OR 26;  $p < 0,0001$ ) (Tabla 3).

La tasa de letalidad global fue 7,69% (11 pacientes). En niños con SSTS, fue más probable el evento de muerte (4/11), comparados con los niños que no lo tuvieron (OR 10;  $p = 0,005$ ). En los niños con fascitis necrotizante, fue mucho más probable el evento de muerte (5/11), comparados con los niños que no la tuvieron (OR 104;  $p < 0,0001$ ).

TABLA 2. Variables relacionadas con resultados del hemocultivo. Análisis univariado

Variable	HEMOCULTIVO		p	
	Negativo	Positivo		
Edad	Menor de 24 meses	51 (46,8%)	58 (53,2%)	p= 0,1381
	Mayor de 24 meses o igual	11 (32,4%)	23 (67,7%)	
Patología crónica previa	No	55 (43,3%)	72 (56,7%)	p= 0,9731
	Sí (alguna enfermedad)	7 (43,8%)	9 (56,3%)	
Foco inicial	1	55 (52,4%)	50 (47,6%)	p= 0,0003
	2 o más focos	7 (18,4%)	31 (81,6%)	
Síndrome de shock tóxico	No	60 (45,5%)	72 (54,6%)	p= 0,1141
	Sí	2 (18,2%)	9 (81,8%)	
Fascitis necrotizante	No	58 (44,6%)	72 (55,4%)	p= 0,3925
	Sí	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
Leucocitos > 20000/mm <sup>3</sup>	No	42 (39,6%)	64 (60,4%)	p= 0,1760
	Sí	17 (53,1%)	15 (46,9%)	
Cirugía	No	25 (31,7%)	54 (68,4%)	p= 0,0012
	Sí	37 (58,7%)	26 (41,3%)	
Unidad de Cuidados Intensivos	No	54 (47,8%)	59 (52,2%)	p= 0,0504
	Sí	8 (27,6%)	21 (72,4%)	
Muerte	No	59 (45%)	72 (55%)	p= 0,3483
	Sí	3 (27,3%)	8 (72,7%)	

TABLA 3. Variables asociadas con letalidad. Análisis univariado

Signos, síntomas y factores de riesgo	Muerte		p	
	Negativo	Positivo		
Edad	Menor de 24 meses	100 (92,6%)	8 (7,4%)	p= 0,7247
	Mayor de 24 meses o igual	31 (91,2%)	3 (8,8%)	
Patología crónica previa	No	115 (91,3%)	11 (8,7%)	p= 0,6133
	Sí (alguna enfermedad)	16 (100%)	0 (0%)	
Foco inicial	1	99 (94,3%)	6 (5,7%)	p= 0,1546
	2 o más focos	32 (86,5%)	5 (13,5%)	
Síndrome de shock tóxico	No	124 (94,7%)	7 (5,3%)	p= 0,0050
	Sí	7 (63,6%)	4 (36,4%)	
Fascitis necrotizante	No	124 (95,4%)	6 (4,6%)	p < 0,0001
	Sí	7 (58,3%)	5 (41,7%)	
Leucocitos > 20000/mm <sup>3</sup>	No	98 (92,5%)	8 (7,6%)	p= 0,7116
	Sí	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
Cirugía	No	74 (94,9%)	4 (5,1%)	p= 0,2811
	Sí	56 (88,9%)	7 (11,1%)	
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	No	111 (98,2%)	2 (1,8%)	p < 0,0001
	Sí	19 (67,9%)	9 (32,1%)	

## DISCUSIÓN

En las últimas décadas, numerosos estudios refieren un aumento del número de casos de IISP, tanto en adultos como en niños.<sup>2-5,10,18</sup> En nuestro medio, nuestra serie es la de mayor número de casos reportados en niños, con una mediana de edad de 54,0 meses, similar a la reportada por Davies y col., con mediana de 48 meses,<sup>12</sup> y por Zachariadou y col., de 5,4 años,<sup>19</sup> y menor a la referida por Burnett, con una media de 7,8 años.<sup>20</sup>

Si bien, en nuestro estudio, la tasa de internación fue mayor en 2012 que al inicio del estudio, el período es acotado para marcar una verdadera tendencia de aumento de infecciones invasivas, como lo señalan otras publicaciones.<sup>5,7,8,21</sup>

En el 11,2% de los niños, se detectó el antecedente de patología crónica, similar a lo reportado por Stockmann en la revisión de 1514 casos de IISP en Utah con 11% de antecedentes de comorbilidades en niños y 51% en adultos ( $p < 0,001$ ).<sup>7</sup> En nuestra serie, la patología crónica más frecuente fue sibilancias recurrentes y/o asma, y, en segundo lugar, patología cardíaca, enfermedad de base que predominó en el estudio de Stockmann.<sup>7</sup> En revisiones de publicaciones con pacientes adultos, la patología previa es mayor a la referida en pediatría.<sup>6,16,22</sup>

El 67,1% de nuestros pacientes tuvieron factores predisponentes. La varicela como factor predisponente fue bien descrita por Laupland et al.,<sup>23</sup> En nuestro estudio, se halló en 21,6%, similar a lo referido por Zachariadou y col.,<sup>19</sup> y mayor a otros estudios recientemente realizados en países de la región que cuentan con vacuna contra la varicela incorporada en el Calendario Nacional.<sup>18</sup> Los factores predisponentes hallados en nuestra serie muestran la piel como la puerta de entrada predominante.<sup>24</sup>

La infección de la piel y las partes blandas fue el foco infeccioso que más frecuentemente hallamos en la presentación inicial, semejante a lo publicado.<sup>7,14,22,24-26</sup> La frecuencia de aparición de fascitis necrotizante y SSTS corresponde a cifras menores a la publicada en adultos<sup>10,12</sup> y similares o menores a las de las series pediátricas.<sup>9,14,19,25-29</sup>

El 56,6% de nuestros pacientes padecieron bacteriemia, cifra que es superior a la referida en nuestro medio por Paganini y col. (39%),<sup>14</sup> y semejante a la referida en un estudio previo de Cancellara y col. (64%),<sup>26</sup> y algo menor a publicaciones internacionales, con 72%<sup>28</sup> y 74%.<sup>19</sup>

En nuestra revisión, la leucocitosis mayor de 20000/mm<sup>3</sup> no se asoció con mayor bacteriemia

y letalidad. Los estudios de laboratorio solicitados podrían tener un sesgo dado el diseño retrospectivo del estudio, por lo que estos se pudieron haber solicitado a los pacientes de mayor gravedad.

En 44,4% de los pacientes, se practicó drenaje de material purulento como parte del tratamiento, lo que está relacionado con los focos predominantes hallados en la piel y las partes blandas. La ausencia de cirugía se asoció con mayor bacteriemia.

Si bien Shah et al.<sup>30</sup> no encontraron diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de los pacientes con SSTS que recibieron gammaglobulina endovenosa y placebo, existe consenso en el uso de gammaglobulina endovenosa en las formas más graves de IISP.<sup>31</sup> En nuestro trabajo, dada su naturaleza retrospectiva, no todos los centros consignaron el esquema de gammaglobulina usado, y, aunque consideramos que hubo un escaso uso, la tasa de letalidad global fue similar a la publicada por otros autores.

Todos, salvo un paciente, recibieron tratamiento antibiótico inicial adecuado y luego se adecuó al conocerse el resultado de los cultivos al esquema recomendado de  $\beta$ -lactámico más clindamicina.<sup>31-34</sup>

Solo una escasa proporción de nuestros pacientes (9%) adquirió la infección en el ámbito hospitalario, en general, relacionada con cirugías previas.

La tasa de letalidad en nuestro estudio fue de 7,69%, similar a otras publicaciones en pediatría.<sup>14,28,35</sup> La tasa de letalidad por SSTS y por fascitis necrotizante fue 36% (4/11) y 38% (5/13), respectivamente, lo que remarca la alta letalidad específica que conllevan estas dos entidades, similar a lo observado por Johansson, quien describió una letalidad por SSTS de 67% comparada con un 4,9% de los que no tuvieron SSTS.<sup>24</sup>

Una limitación de este estudio es que el tamaño de la muestra no fue suficiente como para realizar un análisis multivariado; asimismo, es posible que no se hayan podido detectar otras asociaciones significativas por este mismo motivo.

Otra de las limitaciones es que, al ser un estudio retrospectivo, no tuvimos la posibilidad de saber si la letalidad señalada en nuestro estudio estuvo relacionada con factores de virulencia de *Sp* (sobre la base de susceptibilidad antibiótica, del *emm* o serotipos, como en otros trabajos se menciona).<sup>4,6,11,13,35</sup> Tampoco se evaluó el tiempo que transcurrió entre el comienzo de los

síntomas y el inicio de la terapia con antibióticos adecuados.

La IISP es un problema aún no resuelto, que causa gran morbimortalidad. Es importante tener en cuenta su sospecha diagnóstica precoz para instaurar el tratamiento adecuado.

## CONCLUSIONES

La mayoría de las IISP se presentaron en pacientes sin patología crónica previa. Los focos de presentación, frecuentemente con bacteriemia, fueron la piel y las partes blandas. Hubo una asociación estadísticamente significativa entre bacteriemia y más de 2 focos iniciales y ausencia de cirugía. La letalidad, asociada a SSTS y fascitis necrotizante, fue similar a otras publicaciones. ■

## Agradecimientos

A la Lic. en Estadística Laura Gutiérrez, a la Analista de Sistemas Adriana Isola, al Grupo de trabajo y a los Servicios de Bacteriología.

## REFERENCIAS

- Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect* 2014;69(Suppl 1):s63-9.
- Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;368:1-27.
- Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. *JAMA* 1993;269(3):384-9.
- Ibeke T, Tominaga K, Shima T, Okuno R, et al. Increased prevalence of group A *streptococcus* isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012. *Epidemiol Infect* 2015;143(4):864-72.
- Moses AE, Ziv A, Harari M, Rahav G, et al. Increased incidence and severity of *Streptococcus pyogenes* bacteremia in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(9):767-70.
- O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):853-62.
- Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, Blaschke AJ, et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group A streptococcal disease in Utah, 2002-2010. *Clin Infect Dis* 2012;55(4):479-87.
- Svensson N, Oberg S, Henriques B, Holm S, et al. Invasive group A streptococcal infections in Sweden in 1994 and 1995: epidemiology and clinical spectrum. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):609-14.
- Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, et al. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1589-98.
- Zurawski CA, Bardsley M, Beall B, Elliott JA, et al. Invasive group A streptococcal disease in metropolitan Atlanta: a population-based assessment. *Clin Infect Dis* 1998;27(1):150-7.
- Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Powell D, et al. Predictors of death after severe *Streptococcus pyogenes* infection. *Emerg Infect Dis* 2009;15(8):1304-7.
- Davies HD, Matlow A, Scriver SR, Schielevert P, et al. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(1):49-56.
- Lopardo HA, Vidal P, Sparo M, Jeric P, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol* 2005;43(2):802-7.
- Paganini H, Luppino V, Hernández C, Seú S, et al. Infecciones invasivas por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del Grupo A. *Arch Argent Pediatr* 2001;99(1):9-13.
- Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, et al. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2011.
- Kaul R, Mc Geer A, Low DE, Green K, et al. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 1997;103(1):18-24.
- Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the Group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269(3):390-1.
- Vomero A, García G, Pandolfo S, Zunino C, et al. Enfermedades invasoras por *Streptococcus pyogenes* 2005-2013. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(6):729-34.
- Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, et al. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect* 2014;142(3):512-9.
- Burnett AM, Domachowske JB. Therapeutic considerations for children with invasive group A streptococcal infections: a case series report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(6):550-5.
- Vallalta Morales M, Soriano Navarro CJ, Salavert Lletit M, Montero Alonso M, et al. Group A streptococcal bacteremia: outcome and prognosis factors. *Rev Esp Quimioter* 2006;19(4):367-75.
- Megged O, Yinnon AM, Raveh D, Rudensky B, et al. Group A streptococcus bacteraemia: comparison of adults and children in a single medical centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):156-62.
- Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000;105(5):E60.
- Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *streptococcus pyogenes* deep tissue infections. *Clin Infect Dis* 2010;51(1):58-65.
- Alarcón C, Ordenes MC, Denegri M, Zúñiga J. Infecciones invasoras por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico Grupo A. *Rev Chil Pediatr* 2006;77(5):487-91.
- Cancellara A, Dondoglio P, Baich Fernández A. Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en pediatría [abstract]. En X Congreso Sociedad Argentina de Infectología; 2010; Mar del Plata.
- Minodier P, Bidet P, Rallu F, Tapiero B, et al. Clinical and microbiologic characteristics of group A streptococcal necrotizing fasciitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(6):541-3.
- Mulla ZD. Clinical and epidemiologic features of invasive group A streptococcal infections in children. *Pediatr Int* 2007;49(3):355-8.
- Huang YC, Huang YC, Chiu CH, Chang LY, et al. Characteristics of group A streptococcal bacteremia with comparison between children and adults. *J Microbiol*



- Immunol Infect* 2001;34(3):195-200.
30. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, et al. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1369-76.
  31. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal infections. En: Kimberlin DW, ed. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Pág.732-44.
  32. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive Group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):136-40.
  33. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. *Streptococcus pyogenes*. En *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4.ª ed. Buenos Aires: SAP; 2012. Págs.663-7.
  34. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1096-100.
  35. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2014;50(9):687-92.

## ANEXO

### FICHA DE RECOLECCIÓN ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE INFECCIONES INVASIVAS POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES* EN NIÑOS DE ARGENTINA

**Centro asistencial:**

**Fecha de nacimiento:**

**Domicilio (ciudad):**

**Fecha de ingreso:**

**Días totales de internación:**

**Iniciales:**

**Edad (meses):**

**Sexo:**

**Fecha de egreso:**

**Lugar de adquisición:**

PATOLOGÍA CRÓNICA PREVIA	SÍ	NO
DIABETES		
ENFERMEDAD CARDÍACA CRÓNICA		
ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA		
INMUNODEFICIENCIA		
• infección por VIH		
• enfermedad hematológica		
• enfermedad reumatológica		
• uso de terapia inmunosupresora		
ALCOHOLISMO		
ADICCIÓN A DROGAS ENDOVENOSAS		

FACTORES PREDISPONENTES	SÍ	NO
TRAUMATISMO		
CIRUGÍA		
OTRAS LESIONES DE PIEL		
ECZEMA		
QUEMADURAS		
IMPÉTIGO		
VARICELA		

FORMAS CLÍNICAS	INICIAL	TARDÍOS (>72 h)
PIEL Y PARTES BLANDAS		
MIOSITIS		
OSTEOARTICULAR		
PLEUROPULMONAR		
FIEBRE SIN FOCO		
SEPSIS		
FASCITIS NECROTIZANTE		
SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO		
OTROS		

SITIO DE AISLAMIENTO (COLOQUE TODOS)					
SANGRE	LCR	LÍQUIDO ARTICULAR	LÍQUIDO PLEURAL	PIEL Y PARTES BLANDAS	OTROS (ESPECIFIQUE)

LCR: líquido cefalorraquídeo.

**SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA**

LABORATORIO	RESULTADO
• HEMOGRAMA	
• ERITROSEDIMENTACIÓN	
• PCR CUANTITATIVA	
• HEPATOGRAMA	
• LDH	
• CPK	
• UREMIA	
• CREATININA	

PCR: proteína C reactiva; LDH: lacticodeshidrogenasa; CPK: creatinfosfoquinasa.

TRATAMIENTO	DURACIÓN (días)	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
ANTIBIÓTICO EMPÍRICO INICIAL:		
ROTACIÓN DE ANTIBIÓTICOS:		

CIRUGÍA (cuál)	SÍ	NO

GAMMAGLOBULINA	SÍ	NO

INGRESO A UTI	SÍ	NO

UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

EGRESO		
Sin secuelas	Con secuelas	Fallecido

-----  
Firma y sello

## Archivos hace 75 años

Departamento de Salud Pública de la Provincia de Santa Fe  
Clínica del Niño

### El sulfatiazol en las enterocolitis disenteriformes

por los doctores

**Francisco J. Menchaca**

Director de la Clínica del Niño

**Luis Moyano Centeno**

Médico de la Clínica

**Nicolás Albarracín**

Médico agregado al Servicio

Dentro de la medicina infantil y a través de los años transcurridos, la importancia concedida a la infección como factor de diarrea, ha variado de acuerdo a las ideas etiopatogénicas que hacían suyas los pediatras más avezados de cada época.

En la actual, el origen infeccioso del trastorno diarreico parece rehabilitarse después de haber estado desplazado algún tiempo, por el concepto del daño nutritivo o alimenticio.

La enterocolitis disenteriforme o folicular, constituye en nuestro país un síndrome diarreico con sintomatología más o menos característica y al cual se atribuye casi unánimemente una etiología infecciosa. En los libros argentinos de medicina infantil se encuentran conceptos bastante concretos al respecto. Navarro nos dice en el capítulo XXV de "El Lactante" "La enterocolitis que estudiamos en este capítulo es, sin ninguna duda, de naturaleza infecciosa, así lo demuestran su sintomatología y su evolución" En el tratado del Prof. Garrahan leemos "La enterocolitis es un proceso infeccioso de intestino que se denomina así por su localización"

Son excepcionales, como sabemos, las enterocolitis disenteriformes debidas a estados diatésicos, alérgicos, hemorragíparos, etc.

La reacción disenteriforme del intestino ante la infección se manifiesta, bien sabido es, no sólo cuando ésta se localiza "in situ", sino también cuando ella tiene como punto de partida otra región del organismo. En esta última circunstancia se la denomina infección "parenteral", que parece jugar el papel etiopatogénico más impor-

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

## Multicenter study on invasive *Streptococcus pyogenes* infections in children in Argentina

Aldo D. Cancellara M.D.<sup>a</sup>, Pablo Melonari M.D.<sup>b</sup>, María V. Firpo M.D.<sup>c</sup>,  
 Andrea Mónaco M.D.<sup>d</sup>, Gustavo C. Ezcurra M.D.<sup>e</sup>, Lía Ruiz M.D.<sup>f</sup>, Alicia M. Aletti M.D.<sup>g</sup>,  
 Gabriela Gregorio M.D.<sup>h</sup>, Alejandra Gaiano M.D.<sup>i</sup>, Alberto Aird M.D.<sup>j</sup>,  
 Luciana Bellone M.D.<sup>k</sup>, Miriam Calvari M.D.<sup>l</sup>, Carolina Torregrosa M.D.<sup>m</sup>,  
 Sandra Morinigo M.D.<sup>n</sup>, María L. Voza M.D.<sup>o</sup>, Ivana Tonetto M.D.<sup>p</sup>, Luis P. Flynn M.D.<sup>q</sup>,  
 Nancy M. Bidone M.D.<sup>r</sup>, Carlota Russ M.D.<sup>a</sup> and Alejandro Ellis M.D.<sup>r</sup>

### ABSTRACT

**Introduction.** Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (ISpIs) cause a high morbidity and mortality, even at present; however, at a regional level there are few publications on this subject in the field of pediatrics.

**Objective.** To describe the prevalence, predisposing factors and clinical characteristics of children hospitalized for ISpI, and analyze risk factors associated with bacteremia and lethality.

**Material and methods.** Retrospective, descriptive study on ISpIs in children  $\leq 18$  years old hospitalized in the Pediatric Ward of 20 healthcare facilities across Argentina between 2010 and 2012. Assessed outcome measures: age, gender, early and late clinical sources of infection, prior chronic condition, predisposing factors, treatment and evolution.

**Results.** One hundred and forty-three patients were analyzed. The incidence of ISpI was 4.97 cases/10 000 hospital discharges. Patients' median age was 54 months old, and 11.2% had a prior chronic condition. Also, 67.1% had predisposing factors. The most common clinical manifestations were in the skin and soft tissue in 77 patients, sepsis in 30, bone and joint

involvement in 19, necrotizing fasciitis in 13, and toxic shock syndrome in 11. *Streptococcus pyogenes* was isolated in the blood cultures of 56.6%. More than one clinical source of infection and no surgery were associated with bacteremia (odds ratio [OR]: 4.8,  $p = 0.003$  and OR: 3.1,  $p = 0.0012$ , respectively). The average length of stay in the hospital was 13.4 days. Fatality rate was 7.6% in association with toxic shock syndrome (OR: 10,  $p = 0.005$ ), necrotizing fasciitis (OR: 104,  $p < 0.0001$ ) and admission to the Pediatric Intensive Care Unit (OR: 26,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Most ISpIs were observed in patients without a prior chronic condition. The most common manifestation was, frequently with bacteremia, in the skin and soft tissue. A statistically significant association was observed between bacteremia and  $\geq 2$  early sources of infection and no surgery. Fatality rate, in association with streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis, was similar to that observed in other publications.

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.199>

- a. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires.
- b. Hospital Pediátrico Dr. Notti, Villa Nueva de Guaymallén, Mendoza.
- c. Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Tucumán.
- d. Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- e. Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Santa Fe.
- f. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba.
- g. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario.
- h. Hospital A. Posadas, El Palomar, Buenos Aires.
- i. Hospital Materno Infantil de San Isidro, San Isidro.
- j. Hospital Infantil Municipal, Córdoba.
- k. Hospital Regional Ushuaia, Ushuaia, and Hospital Regional de Río Grande, Río Grande.
- l. Hospital Pediátrico del Niño Jesús, Córdoba.
- ll. Sanatorio Mater Dei, Autonomous City of Buenos Aires.
- m. Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán, Resistencia.
- n. Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Güemes Capital neighborhood, Córdoba.
- ñ. Hospital Interzonal Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires.
- o. Sanatorio de Niños, Rosario, Santa Fe, and Hospital Italiano, Rosario, Santa Fe.
- p. CEMIC, Autonomous City of Buenos Aires
- q. Fundación Hospitalaria, Autonomous City of Buenos Aires
- r. CEMIC and Sanatorio Mater Dei, Autonomous City of Buenos Aires.

### E-mail address:

Aldo D. Cancellara, M.D.:  
 adcancel@intramed.net

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 08-27-2015

Accepted: 11-23-2015

## INTRODUCTION

Beta-hemolytic *Streptococcus* or *Streptococcus pyogenes* has been recognized as an important bacterial agent since the beginnings of modern microbiology and is one of the top ten leading causes of mortality due to infections.<sup>1</sup>

A wide range of clinical manifestations are the result of *Streptococcus pyogenes*, including pharyngitis, impetigo, scarlet fever and severe invasive infections.<sup>2</sup> Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (ISpIs) are defined as those whose pathogen is isolated in normally sterile sites (blood, cerebrospinal fluid, joint fluid, etc.), that cause bacteremia, osteomyelitis, cellulitis, meningitis, necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome (STSS), and have a high morbidity and mortality.<sup>3</sup>

Over the past three decades, the occurrence of ISpIs has increased worldwide.<sup>3-8</sup> ISpI's epidemiological features are complex. A greater aggressiveness has been associated with the emergence of more virulent strains related to M1 and M3 serotypes, capable of altering phagocyte function, and with the production of pyrogenic exotoxins, especially SpeA, which may act as superantigens.<sup>6,9,10</sup> In adults, overall fatality rate caused by invasive infections has been observed to range from 10% to 80%, in spite of an adequate management.<sup>3,11</sup> STSS accounts for more than 50% of fatality rate, while necrotizing fasciitis, for 10-20%. Studies conducted in the pediatric population have evidenced that severe invasive infections are less common and less lethal, accounting for 5-10% of deaths.<sup>12</sup>

In our setting, there are very few publications available in which the clinical characteristics and the course of this type of pediatric infections are analyzed.<sup>13,14</sup>

The objective of this study is to describe the prevalence and clinical characteristics of ISpI in hospitalized children, identify its clinical signs and symptoms and risk factors, and analyze outcome measures associated with blood culture results and fatality rate.

## MATERIAL AND METHODS

### Design

Cross-sectional, descriptive, observational study conducted between January 1st, 2010 and December 31st, 2012. All patients with ISpI and hospitalized in 20 healthcare facilities located across Argentina were included. Participating facilities were those that accepted the invitation made by the National Committee on Infectious Diseases of the Argentine Society of Pediatrics.

### Eligibility criteria

Patients were initially screened by reviewing the records of the Department of Microbiology of participating facilities: isolation of *Streptococcus pyogenes* in blood samples or puncture fluid tests (cerebrospinal, pleural, abscess or osteoarticular fluids). Medical records of identified patients were then reviewed to assess outcome measures: age, site of infection, early and late clinical sources of infection (>72 h), prior chronic condition, predisposing factors, lab test alterations and evolution.

### Inclusion criteria

- Patients younger than 18 years old hospitalized in the Pediatric Ward (patients hospitalized in the Department of Neonatology were excluded).
- Hospitalized in any of the participating facilities, and with documented invasive *Streptococcus pyogenes* infection.
- Living in Argentina.

### Definitions

Invasive *Streptococcus pyogenes* infection was considered based on the criteria established by the Working Group on Severe Streptococcal Infections, and defined as the isolation of *Streptococcus pyogenes* in the blood culture of a normally sterile site (cerebrospinal, synovial, peritoneal or pleural fluid) or a tissue biopsy.<sup>3</sup>

Infections were considered nosocomial if acquired more than 72 hours after the patient hospitalization.

### Sample size

Assuming an invasive infection incidence of 4/10 000 hospitalizations, with a 2 in 10 000 precision, it was proposed a sample including at least 38 401 medical records (denominator) to assess cases with a 95% confidence level.

### Assessment record

A separate record was specially designed to collect data. Assessed outcome measures included prior chronic condition, predisposing factors, clinical manifestation, microbiological characteristics, treatment and evolution (*Annex*).

Microbiological samples were processed and microorganisms were identified and typified using standard microbiological procedures.<sup>15</sup>



Necrotizing fasciitis was defined as a rapidly destructive and progressive infection of subcutaneous tissue involving the muscle fascia.<sup>16</sup>

STSS was considered based on publications.<sup>17</sup>

### Treatment

The following options were considered, either in combination or monotherapy.

- Initial empiric antibiotic treatment with subsequent antibiotic cycling. Treatment was considered adequate if the empiric antibiotic had coverage against *Streptococcus pyogenes*, and if it was associated with clindamycin during antibiotic cycling.
- Surgery, drainage and/or debridement requirement.
- Use of intravenous gamma globulin at a recommended dose of 2 g/kg at the time of diagnosis of STSS or necrotizing fasciitis.<sup>1</sup>
- Requirement for admission to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU).

### Course

Discharge was recorded according to one of the following criteria:

- Discharge without sequelae, discharge with sequelae, or deceased.

### Statistical analysis

The incidence of ISpI was estimated based on each hospital's data.

Antibiotic susceptibility was summarized as an absolute value and a relative value of the total studied samples.

The STATA 11 software was used for data analysis. Studied cases were described using, for continuous outcome measures, mean, standard deviation, median and minimum-maximum and, for categorical outcome measures, rate and odds ratio (OR) with the corresponding 95% confidence interval. Comparisons were made based on blood culture result (positive-negative) and death (yes-no) using the  $\chi^2$  test or Fisher's test. Results were considered statistically significant if their significance level was 0.05 or lower ( $p \leq 0.05$ ).

### RESULTS

Data from 143 patients were analyzed. Ninety-two patients were male (64.3%). Patients' median age was 54 months old (range: 1-168 months old); 23.8% were younger than 24 months old. Sixty-four percent of cases occurred in the spring or summer.

The overall incidence in the study period was 4.97 cases/10 000 hospital discharges (143/287 760), with a discharge rate of 3.69

TABLE 1. Rate of invasive *Streptococcus pyogenes* infections

N	Healthcare facility	Cases	Year 2010	Year 2011	Year 2012	Total number of discharges	Rate per 10 000 hospital discharges
1	Hospital Notti, Mendoza	28	15 939	16 616	16 470	49 025	5.7
2	Hospital del Niño Jesús, Tucumán	23	9162	9695	10 327	29 184	7.8
3	Hospital Pedro de Elizalde, Aut. City of Bs. As.	22	8386	7912	8805	25 103	8.7
4	Hospital Alassia, Santa Fe	18	13 278	13 087	12 282	38 647	4.6
5	Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	10	10 480	10 912	10 592	31 984	3.1
6	Hospital Vilela, Rosario, Santa Fe	8	7555	7816	7779	23 150	3.4
7	Hospital A. Posadas, Ramos Mejía, Bs. As.	8	3695	3410	3549	10 654	7.5
8	Hospital Materno Infantil de San Isidro	6	1851	1856	1826	5533	10.8
9	Hospital Municipal Córdoba	4	2332	3057	2448	7837	5.1
10	Hospital Regional de Ushuaia T. del Fuego	3	624	712	567	1903	15.7
11	Hospital Pediátrico Niño Jesús, Córdoba	3	2312	2410	2046	6768	4.43
12	Sanatorio Mater Dei, Aut. City of Bs. As.	2	2650	2574	2589	7813	2.5
13	CEMIC, Aut. City of Buenos Aires	2	1058	1169	1093	3320	6.0
14	Hospital A. Castelán, Resistencia, Chaco	2	3205	4321	2736	10 262	1.9
15	Sanatorio de Niños, Rosario, Santa Fe	1	4696	4849	4742	14 287	0.7
16	Hospital Italiano (Pediatric Department), Rosario, S. Fe	0	659	494	489	1642	0
17	Hospital Misericordia, Córdoba	1	784	866	553	2203	4.5
18	Hospital Interzonal Penna, Bahía Blanca	1	1436	1408	1345	4189	2.3
19	Hospital de Río Grande, T. del Fuego	1	684	713	675	2072	4.8
20	Fundación Hospitalaria, Aut. City of Bs. As.	0	3903	3604	4677	12 184	0
	<b>Total</b>	<b>143</b>	<b>94 689</b>	<b>97 481</b>	<b>83 308</b>	<b>287 760</b>	<b>4.97</b>

(35 cases), 6.15 (60 cases) and 5.76 (48 cases) per 10 000 hospital discharges between 2010 and 2012, with variations among the different facilities (Table 1). Most patients (130) had acquired the infection outside the hospital setting, while 13 (9%) had a nosocomial infection.

No prior chronic condition was observed in 88.8% of children (127/143). Among the 11.2% (16/143) of patients who had a prior chronic condition, recurrent wheezing and/or bronchial asthma was observed in 8, heart disease in 5, diabetes in 2, and epilepsy, dysautonomia, obesity, malnutrition, rheumatic disease and hematological disease each in 1 patient. Some patients had more than one condition.

Predisposing factors were present in 67.1% of patients (93/143): chickenpox in 31, prior trauma in 31, impetigo in 24, surgery in 10, eczema in 6, burn wound in 3. Other skin lesions not included in the above categories were more common (abrasions, lacerations, puncture wounds, etc.), which were observed in 38 patients. Some patients had more than one predisposing factor. No predisposing factor was detected in 32.9% (47/143) of patients.

Figure 1 shows the early and late clinical manifestations. Some patients had more than one clinical source of infection. Two or more early sources of infection were observed in 26.6% (38/143) of patients. Children with more than one early source of infection were more likely to have a positive blood culture, compared to those

who had a single early source of infection (OR: 4.8,  $p = 0.0003$ ).

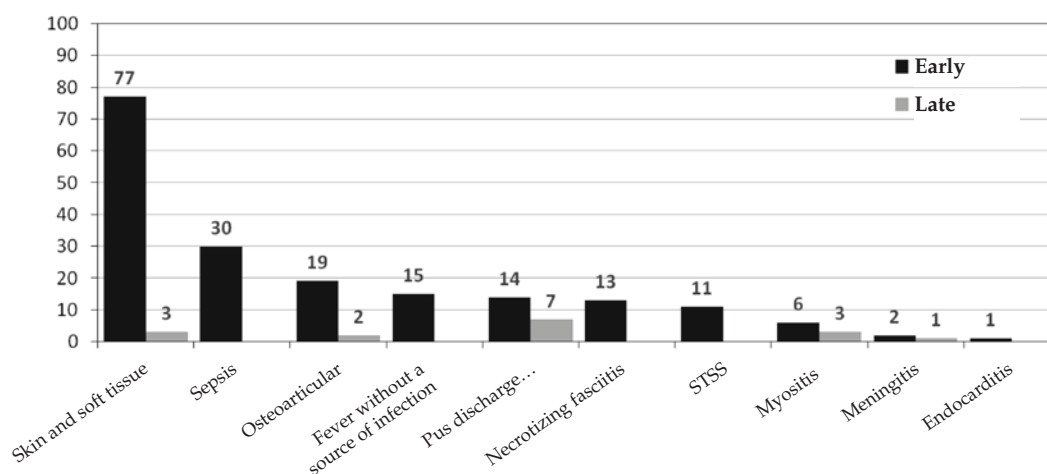
Leukocytosis above  $15\,000/\text{mm}^3$  was seen in 73.2% of patients, while 21.6% had more than  $20\,000/\text{mm}^3$ . Erythrocyte sedimentation rate  $>30\text{ mm}$  in the first hour was detected in 68.0% (66/97) of studied patients. Abnormalities in liver function tests were observed in 25.5% (13/51). Lactate dehydrogenase was high in 86.7% (13/15) of studied patients, creatine phosphokinase was high in 77.8% (7/9), and creatinine, in 30.3% (17/56) of those who had this test requested.

*Streptococcus pyogenes* was isolated from blood cultures in 81 patients (56.6%); the pathogen was isolated from the skin and soft tissue in 45, from joint fluid in 10, from cerebrospinal fluid in 7, and from pleural fluid in 6. The agent was isolated from more than one site in some patients.

An adequate initial empiric antibiotic treatment was administered to 142 patients (only 1 received azithromycin empirically). The antibiotic schedule was changed once culture results were available from 88 patients; in these cases, the most common schedule included beta-lactam antibiotics and clindamycin.

Surgical drainage was performed in 63 patients (44.0%). Children who had no surgery were more likely to have a positive blood culture compared to those who had undergone surgery (OR: 3.1,  $p = 0.0012$ ) (Table 2). Intravenous gamma globulin was administered to 9 patients (6.3%). Four patients had sequelae (2.8%).

FIGURE 1. Early or late clinical manifestations (N: 143 patients)



STSS: streptococcal toxic shock syndrome.

The average hospital length of stay was 13.4 days (range: 1-80 days). Admission to the ICU was required in 20.3% (29/143). As per the univariate analysis, children admitted to the PICU had a much higher chance of dying than those who were not admitted to the PICU (OR: 26,  $p < 0.0001$ ) (Table 3).

The overall fatality rate was 7.69% (11 patients). Among children with STSS, death was more probable (4/11) compared to those who did not have STSS (OR: 10,  $p = 0.005$ ). Among children with necrotizing fasciitis death was much

more probable (5/11) compared to those who did not have it (OR: 104,  $p < 0.0001$ ).

## DISCUSSION

Over the past decades, several studies have indicated that ISpI cases have increased, both in adults and children.<sup>2-5,10,18</sup> In our setting, our series accounts for the largest number of cases reported in children, whose median age was 54.0 months old, similar to the median age reported by Davies et al. of 48 months old,<sup>12</sup> and to that reported by Zachariadou et al. of 5.4 years old, but younger

TABLE 2. Outcome measures related to blood culture results. Univariate analysis

Outcome measure		Blood culture		p
		Negative	Positive	
Age	Younger than 24 months old	51 (46.8%)	58 (53.2%)	p= 0.1381
	24 months or older	11 (32.4%)	23 (67.7%)	
Prior chronic condition	No	55 (43.3%)	72 (56.7%)	p= 0.9731
	Yes (any disease)	7 (43.8%)	9 (56.3%)	
Early source of infection	1	55 (52.4%)	50 (47.6%)	p= 0.0003
	2 or more sources of infection	7 (18.4%)	31 (81.6%)	
Toxic shock syndrome	No	60 (45.5%)	72 (54.6%)	p= 0.1141
	Yes	2 (18.2%)	9 (81.8%)	
Necrotizing fasciitis	No	58 (44.6%)	72 (55.4%)	p= 0.3925
	Yes	4 (30.8%)	9 (69.2%)	
Leukocytes > 20000/mm <sup>3</sup>	No	42 (39.6%)	64 (60.4%)	p= 0.1760
	Yes	17 (53.1%)	15 (46.9%)	
Surgery	No	25 (31.7%)	54 (68.4%)	p= 0.0012
	Yes	37 (58.7%)	26 (41.3%)	
Intensive Care Unit	No	54 (47.8%)	59 (52.2%)	p= 0.0504
	Yes	8 (27.6%)	21 (72.4%)	
Death	No	59 (45%)	72 (55%)	p= 0.3483
	Yes	3 (27.3%)	8 (72.7%)	

TABLE 3. Outcome measures associated with lethality. Univariate analysis.

Signs, symptoms and risk factors		Death		p
		Negative	Positive	
Age	Younger than 24 months old	100 (92.6%)	8 (7.4%)	p= 0.7247
	24 months or older	31 (91.2%)	3 (8.8%)	
Prior chronic condition	No	115 (91.3%)	11 (8.7%)	p= 0.6133
	Yes (any disease)	16 (100%)	0 (0%)	
Early source of infection	1	99 (94.3%)	6 (5.7%)	p= 0.1546
	2 or more sources of infection	32 (86.5%)	5 (13.5%)	
Toxic shock syndrome	No	124 (94.7%)	7 (5.3%)	p= 0.0050
	Yes	7 (63.6%)	4 (36.4%)	
Necrotizing fasciitis	No	124 (95.4%)	6 (4.6%)	p < 0.0001
	Yes	7 (58.3%)	5 (41.7%)	
Leukocytes >20 000/mm <sup>3</sup>	No	98 (92.5%)	8 (7.6%)	p= 0.7116
	Yes	28 (90.3%)	3 (9.7%)	
Surgery	No	74 (94.9%)	4 (5.1%)	p= 0.2811
	Yes	56 (88.9%)	7 (11.1%)	
Pediatric Intensive Care Unit	No	111 (98.2%)	2 (1.8%)	p < 0.0001
	Yes	19 (67.9%)	9 (32.1%)	

than the mean age referred by Burnett of 7.8 years old.<sup>20</sup>

Although in our study the hospitalization rate was greater in 2012 than at the study initiation, the limited period allows to show an actual increasing trend in invasive infections, as pointed out by other publications.<sup>5,7,8,21</sup>

A history of chronic conditions was detected in 11.2% of children, similar to what was reported by Stockmann in a review of 1514 ISpI cases in Utah, where 11% of children and 51% of adults had a history of comorbidities ( $p < 0.001$ ).<sup>7</sup> In our series, the most common chronic conditions were recurrent wheezing and/or asthma, followed by heart disease, which was the prevailing condition in Stockmann's study.<sup>7</sup> A review of the literature regarding adult patients evidences that a prior disease is more common in this population than among pediatric patients.<sup>6,16,22</sup>

Predisposing factors were observed in 67.1% of our patients. Chickenpox as a predisposing factor was well described by Laupland et al.<sup>23</sup> In our study, chickenpox was detected in 21.6% of patients, similar to what was reported by Zachariadou et al.,<sup>19</sup> and higher than in other recent studies conducted in other countries of the same region where chickenpox immunization is part of the national immunization schedule.<sup>18</sup> According to the predisposing factors observed in our series, skin was the prevailing source of infection.<sup>24</sup>

Skin and soft tissue infection was the most common early source of disease, similar to other publications.<sup>7,14,22,24-26</sup> The rate of necrotizing fasciitis and STSS is lower than what has been published regarding adults<sup>10,12</sup> and similar to or lower than what was reported in other pediatric series.<sup>9,14,19,25-29</sup>

Bacteremia was present in 56.6% of our patients, which is higher than what was referred in our setting by Paganini et al. (39%),<sup>14</sup> similar to the reports of Cancellara et al. (64%),<sup>26</sup> and somewhat lower than the 72%<sup>28</sup> and 74%<sup>19</sup> reported in the international literature.

In our review, leukocytosis above 20 000/mm<sup>3</sup> was not associated with a higher rate of bacteremia and fatality. Given the retrospective design of this study, there might be a bias in requested lab tests, which may have been ordered in those patients who had a more severe condition.

Purulent material was drained in 44.4% of patients as part of treatment, which is related to the prevailing skin and soft tissue sources of infection. Not having undergone a surgery was

associated with a higher rate of bacteremia.

Although Shah et al.<sup>30</sup> did not find a statistically significant difference in mortality among patients with STSS who received intravenous gamma globulin and placebo, there is consensus regarding the use of intravenous gamma globulin in the more severe forms of ISpI.<sup>31</sup> Given the retrospective nature of our study, not all facilities had recorded the gamma globulin schedule used and, although we believe use was scarce, the rate of overall fatality rate was similar to that published by other authors.

All, except one patient, received an adequate initial antibiotic treatment, which was then adapted to the recommended schedule with beta-lactams and clindamycin once culture results were available.<sup>31-34</sup>

Only a small number of our patients (9%) acquired the infection in the hospital setting, which was in general associated with prior surgeries.

The fatality rate in our study was 7.69%, similar to that reported in other publications in the pediatric field.<sup>14,28,35</sup> The fatality rate associated with STSS and necrotizing fasciitis was 36% (4/11) and 38% (5/13), respectively. This underscores the highly-specific fatality rate caused by these two conditions, similar to what has been observed by Johansson, who described a 67% STSS fatality rate, compared to 4.9% among those who did not have STSS.<sup>24</sup>

One of the limitations of this study is that the sample size was not enough to perform a multivariate analysis; in addition, and for the same reason, other significant associations may have gone undetected.

Another limitation is that, given the study's retrospective nature, it was not possible to establish whether the fatality rate observed in our study was related to other *Streptococcus pyogenes* virulence factors (based on antibiotic susceptibility, serotypes or *emm* genotypes, as mentioned in other publications).<sup>4,6,11,13,35</sup> Also, in this study the time elapsed between the onset of symptoms and the introduction of treatment with adequate antibiotics was not assessed.

ISpI is an ongoing health problem with a high rate of morbidity and mortality. It is important to suspect ISpI during an early diagnosis so as to start an adequate management.

## CONCLUSIONS

Most ISpIs were observed in patients without a prior chronic condition. The most common



manifestation was, frequently with bacteremia, in the skin and soft tissue. A statistically significant association was observed between bacteremia and more than two early sources of infection and no surgery. Fatality rate, in association with STSS and necrotizing fasciitis, was similar to that observed in other publications. ■

### Acknowledgments

We would like to thank Laura Gutiérrez, B.S. in Statistics, Adriana Isola, Systems Analyst, the Work Group, and the Department of Bacteriology.

### REFERENCES

1. Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect* 2014;69 (Suppl 1):s63-9.
2. Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 368:1-27.
3. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. *JAMA* 1993;269(3):384-9.
4. Ibeke T, Tominaga K, Shima T, Okuno R, et al. Increased prevalence of group A *Streptococcus* isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012. *Epidemiol Infect* 2015;143(4):864-72.
5. Moses AE, Ziv A, Harari M, Rahav G, et al. Increased incidence and severity of *Streptococcus pyogenes* bacteremia in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(9):767-70.
6. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):853-62.
7. Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, Blaschke AJ, et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group A streptococcal disease in Utah, 2002-2010. *Clin Infect Dis* 2012;55(4):479-87.
8. Svensson N, Oberg S, Henriques B, Holm S, et al. Invasive group A streptococcal infections in Sweden in 1994 and 1995: epidemiology and clinical spectrum. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):609-14.
9. Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, et al. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1589-98.
10. Zurawski CA, Bardsley M, Beall B, Elliott JA, et al. Invasive group A streptococcal disease in metropolitan Atlanta: a population based assessment. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1): 150-7.
11. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Powell D, et al. Predictors of death after severe *Streptococcus pyogenes* infection. *Emerg Infect Dis* 2009;15(8):1304-7.
12. Davies HD, Matlow A, Scriber SR, Schielevert P, et al. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(1):49-56.
13. Lopardo HA, Vidal P, Sparo M, Jeric P, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol* 2005;43(2):802-7.
14. Paganini H, Luppino V, Hernández C, Seú S, et al. Infecciones invasivas por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico del Grupo A. *Arch Argent Pediatr* 2001;99(1):9-13.
15. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, et al. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 2011.
16. Kaul R, Mc Geer A, Low DE, Green K, et al. Population based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 1997;103(1):18-24.
17. Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the Group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993;269(3):390-1.
18. Vomero A, García G, Pandolfo S, Zunino C, et al. Enfermedades invasoras por *Streptococcus pyogenes* 2005-2013. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(6):729-34.
19. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, et al. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect* 2014;142(3):512-9.
20. Burnett AM, Domachowske JB. Therapeutic considerations for children with invasive group A streptococcal infections: a case series report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(6):550-5.
21. Vallalta Morales M, Soriano Navarro CJ, Salavert Lletit M, Montero Alonso M, et al. Group A streptococcal bacteremia: outcome and prognosis factors. *Rev Esp Quimioter* 2006;19(4):367-75.
22. Megged O, Yinnon AM, Raveh D, Rudensky B, et al. Group A streptococcus bacteraemia: comparison of adults and children in a single medical centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):156-62.
23. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000;105(5):E60.
24. Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of streptococcus pyogenes deep tissue infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51(1): 58-65.
25. Alarcón C, Ordenes MC, Denegri M, Zúñiga J. Infecciones invasoras por *Streptococcus* -hemolítico Grupo A. *Rev Chil Pediatr* 2006;77(5):487-91.
26. Cancellara A, Dondoglio P, Baich Fernández A. Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en pediatría [abstract]. En X Congreso Sociedad Argentina de Infectología; 2010; Mar del Plata.
27. Minodier P, Bidet P, Rallu F, Tapiero B, et al. Clinical and microbiologic characteristics of group A streptococcal necrotizing fasciitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(6):541-3.
28. Mulla ZD. Clinical and epidemiologic features of invasive group A streptococcal infections in children. *Pediatr Int* 2007;49(3):355-8.
29. Huang YC, Huang YC, Chiu CH, Chang LY, et al. Characteristics of group A streptococcal bacteremia with comparison between children and adults. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34(3):195-200.
30. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, et al. Intravenous Immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1369-76.
31. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal infections. In: Kimberlin DW, ed. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Pages 732-44.



32. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive Group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):136-40.
33. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. *Streptococcus pyogenes*. In *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4.ta ed. Buenos Aires: SAP; 2012. Pages 663-7.
34. Zimelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(12):1096-100.
35. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2014;50(9):687-92.

**ANNEX**

**DATA COLLECTION RECORD  
MULTICENTER STUDY ON INVASIVE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* INFECTIONS  
IN CHILDREN IN ARGENTINA**

**Healthcare facility:**

**Date of birth:**

**Address (city):**

**Admission date:**

**Total hospital length of stay:**

**Initials:**

**Age (months):**

**Gender:**

**Discharge date:**

**Site of acquisition:**

PRIOR CHRONIC CONDITION	YES	NO
DIABETES		
CHRONIC HEART DISEASE		
CHRONIC LUNG DISEASE		
IMMUNODEFICIENCY		
• HIV infection		
• Hematooncological disease		
• Rheumatic disease		
• Use of immunosuppressive therapy		
ALCOHOLISM		
IV DRUG ADDICTION		

PREDISPOSING FACTORS	YES	NO
TRAUMA		
SURGERY		
OTHER SKIN LESIONS		
ECZEMA		
BURN WOUNDS		
IMPETIGO		
CHICKENPOX		

CLINICAL PRESENTATIONS	INITIAL	LATE (>72 h)
SKIN AND SOFT TISSUE		
MYOSITIS		
OSTEOARTICULAR		
PLEUROPULMONARY		
FEVER WITHOUT A SOURCE OF INFECTION		
SEPSIS		
NECROTIZING FASCIITIS		
STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME		
OTHERS		

ISOLATION SITE (INDICATE ALL)					
BLOOD	CSF	JOINT FLUID	PLEURAL FLUID	SKIN AND SOFT TISSUE	OTHERS (SPECIFY)

CSF: cerebrospinal fluid.

**ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY**

LAB TESTS	RESULT
• BLOOD COUNT	
• ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE	
• QUANTITATIVE CRP	
• LIVER FUNCTION TESTS	
• LDH	
• CPK	
• BLOOD UREA	
• CREATININE	

CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase; CPK: creatine phosphokinase.

TREATMENT	DURATION (days)	ADMINISTRATION ROUTE
INITIAL EMPIRIC TREATMENT:		
ANTIBIOTICS CYCLING:		

SURGERY (indicate)	YES	NO

GAMMA GLOBULIN	YES	NO

ADMISSION TO ICU	YES	NO

ICU: intensive care unit.

DISCHARGE		
Without sequelae	With sequelae	Deceased

-----  
Signature and stamp

# Conocimientos sobre la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana entre estudiantes de 11 a 20 años de comunas pobres de Bucaramanga, Colombia

*Knowledge on human immunodeficiency virus mechanisms of transmission among schoolchildren in the age range of 11 to 20 years old from poor districts of Bucaramanga, Colombia*

Dr. Jorge R. García-Corzo<sup>a</sup>, Psic. Yolanda Tarazona-Álvarez<sup>b</sup>, Psic. Johana P. Rojas-Gómez<sup>b</sup>, Psic. Eloísa del P. Bayona-Millán<sup>b</sup> y Dr. Luis A. Díaz-Martínez<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue la segunda causa de mortalidad en adultos jóvenes residentes en Bucaramanga en 2013, después de las lesiones de causa externa.

**Objetivo.** Establecer el grado de conocimiento sobre mecanismos de transmisión y estrategias de prevención del VIH en estudiantes de 13 a 20 años de colegios de las comunas pobres de Bucaramanga.

**Metodología.** Estudio transversal con estudiantes, escogidos al azar, con encuesta anónima autodiligenciada. En el análisis, se describieron cada variable y modelos binomiales de asociación de las respuestas según edad, sexo, nivel académico y experiencia sexual previa.

**Resultados.** Se encuestaron 729 estudiantes (57% mujeres); el 50,6% de los varones afirmaron haber tenido relaciones sexuales, así como el 31,1% de las mujeres. El 58,6% aseguraron que una persona que se veía saludable podía estar infectada. El 69,1% respondieron que podía transmitirse durante el embarazo; el 39,2%, durante el parto; el 37,7%, con la lactancia; el 79,7%, por medio de jeringas usadas por otros; el 29,5%, por compartir alimentos con personas infectadas; y el 31,7%, por mosquitos. El 70,6% consideraron que podía prevenir el VIH evitando relaciones sexuales; el 67,5%, si eran monógamos; y el 80,0%, usando correctamente condón. La proporción de respuestas adecuadas no estuvo relacionada con mayor nivel académico, edad, género o experiencia sexual.

**Conclusiones.** La calidad del conocimiento sobre mecanismos de transmisión y prevención de la infección por VIH es muy deficiente, a pesar del currículo de educación sexual. El conocimiento no fue mejor en los grados académicos más altos.

**Palabras clave:** VIH, educación, transmisión, conocimiento, adolescente.

- Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander.
- Secretaría de Desarrollo Social, Alcaldía de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:**  
Dr. Jorge R. García-Corzo:  
jrgarciacor@gmail.com

**Financiamiento:**  
Este estudio fue financiado por la Secretaría de Desarrollo Social de la Alcaldía de Bucaramanga y la Universidad Industrial de Santander, instituciones que facilitaron el tiempo a los investigadores para realizar el trabajo y suministraron los insumos para su ejecución.

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

Recibido: 26-4-2015  
Aceptado: 18-11-2015

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.209>

## INTRODUCCIÓN

En el año 2012, había 2,1 millones de adolescentes de países de bajos y medianos ingresos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo y las personas de 15 a 24 años aportaron el 42% de la incidencia.<sup>1</sup> Similar tendencia se da en América. En 2013, en Estados Unidos, el 21% de la incidencia ocurrió en personas de 13 a 24 años y el mayor número de diagnósticos entre todas las edades se dio de 20 a 24 años; la población más afectada fueron los hombres homo y bisexuales.<sup>2</sup> En América Latina y el Caribe, 250 000 de los 1,4 millones de habitantes infectados por VIH en 2011 tenían entre 15 y 24 años de edad.<sup>1,3</sup> En Colombia, la mitad de los casos diagnosticados hasta 2011 estaban entre la tercera y la cuarta década de vida. Ese año, se notificaron 6687 casos de VIH, con una prevalencia en personas de 15 a 24 años de 0,3% (0,4% para hombres y 0,1% para mujeres). De los casos reportados, 2,6% fueron en menores de 18 años y 1,2%, en menores de 15 años,<sup>4</sup> pero existe un importante déficit de registro.

En la ciudad de Bucaramanga, la infección por el VIH es la segunda causa de muerte en adultos jóvenes después de las lesiones de causa externa.<sup>5</sup> Considerando el período de latencia del VIH, muchas de estas infecciones fueron contraídas en la adolescencia.<sup>4,6</sup>



Todo esto muestra que es muy importante que los adolescentes tengan un conocimiento básico sobre los factores de riesgo para adquirir el VIH y prevenir la infección.<sup>7-10</sup> En Colombia, existe un programa de educación sexual con ese fin.<sup>11</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar el nivel de conocimiento sobre mecanismos de transmisión del VIH y estrategias de prevención conocidas de los estudiantes de los últimos cuatro niveles de la educación secundaria colombiana (llamados grados 8, 9, 10 y 11) de los colegios ubicados en zonas pobres de Bucaramanga.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal entre estudiantes de los últimos cuatro niveles de educación secundaria (grados 8-11) de los colegios de tres comunas de Bucaramanga (Colombia), a finales del año escolar 2013. En general, la edad de los estudiantes de 8° grado es 14 años, la de los de 9°, 15 años, y la de los de 10° y 11°, 16 y 17 años, respectivamente. Se contó con permiso de la autoridad escolar y aprobación del Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander. Los padres o tutores dieron su consentimiento escrito de manera anticipada, y los estudiantes, su asentimiento escrito antes de contestar la encuesta.

Para el cálculo de la muestra, se usó la información sobre nivel de conocimiento sobre VIH aportado por un estudio local previo,<sup>12</sup> usando una precisión del 95%. El tamaño de muestra se ajustó considerando que podría haber pérdidas del 15%, y se decidió abordar, al menos, a setecientos estudiantes. Se estratificó la muestra por tipo de institución participante de forma proporcional a la distribución de la población

escolarizada según la naturaleza de los colegios (12% asistían a instituciones no estatales).

La encuesta aplicada era anónima y autodilucidada, basada en el AIS\_Individual\_QRE\_DHS6 de 2011 de ONUSIDA.<sup>13</sup> El instrumento está estandarizado, fue usado y validado en Honduras y ha sido empleado en Colombia.<sup>3,4</sup>

Antes de realizar el estudio, se hizo una prueba piloto en un grupo escolar similar al evaluado para verificar su comprensión. La encuesta fue aplicada por la Secretaría de Desarrollo Social de la Alcaldía de Bucaramanga a través de 15 gestores sociales, quienes distribuyeron el instrumento y lo recogieron una vez que fue completado en una sesión de 30 minutos en el aula de clase.

Las respuestas ante las preguntas relacionadas con la transmisión o la prevención del VIH fueron evaluadas como correctas o incorrectas y se incluyeron dentro de estas últimas aquellas en las que el estudiante había señalado que no sabía o en las que no había marcado ninguna de las opciones disponibles. La variable dependiente fue el conocimiento integral sobre transmisión de la infección por el VIH y su prevención, el cual se estimó como adecuado cuando el estudiante dio de 6 a 8 respuestas correctas ante las ocho preguntas sobre transmisión y de 3 a 4 respuestas correctas para las cuatro preguntas sobre métodos de prevención.

Se establecieron las prevalencias de respuesta adecuada y de conocimiento integral por género y nivel académico, considerando como significativas aquellas comparaciones con  $\alpha < 0,05$  según la prueba estadística correspondiente

TABLA 1. Características de los participantes según nivel académico

Característica	8° grado	9° grado	10° grado	11° grado	Sin especificar
Participantes	198	190	172	144	25
Varones	88 (44,4%)	76 (40,0%)	76 (44,2%)	57 (39,6%)	15 (60,0%)
Edad (media, DE)	14,3 (1,0)	15,2 (1,1)	16,1 (1,0)	16,9 (0,9)	15,6 (1,3)
Práctica religiosa					
<i>Activamente</i>	85 (42,9%)	78 (41,1%)	69 (40,1%)	65 (45,1%)	5 (20,0%)
<i>Poco activo</i>	29 (14,7%)	43 (22,6%)	28 (22,1%)	35 (24,3%)	8 (32,0%)
<i>Inactivo</i>	13 (6,6%)	13 (6,8%)	11 (6,4%)	6 (4,2%)	4 (16,0%)
<i>Sin creencias</i>	35 (17,7%)	28 (14,7%)	19 (11,1%)	14 (9,7%)	4 (16,0%)
<i>No informa</i>	36 (18,2%)	28 (14,7%)	35 (20,4%)	24 (16,7%)	4 (16,0%)
Relaciones sexuales	50 (25,3%)	63 (33,2%)	67 (39,0%)	67 (46,5%)	8 (32,0%)
Uso de alucinógenos	40 (20,2%)	32 (16,8%)	30 (17,4%)	26 (18,1%)	6 (24,0%)

DE: desvío estándar.

a cada situación. Finalmente, para establecer factores sociodemográficos asociados con la respuesta correcta a cada pregunta y con tener un conocimiento integral, se obtuvo la razón de prevalencia por medio de regresión logística no condicional utilizando las recomendaciones de Greenland en la construcción del modelo.<sup>14</sup> El análisis se realizó con Stata® SE 12.1 (StataCorp LP, College Station, USA).

## RESULTADOS

Se abordaron 761 estudiantes, de los cuales 729 (95,8%) llenaron la encuesta; 411 (56,9%) eran mujeres, 308 (42,8%) eran varones y 10 (0,3%) no escribieron el dato. La edad varió de 11 a 20 años (mediana de 16 años), sin diferencia significativa en cuanto a edad entre hombres y mujeres (datos no mostrados) ni en la proporción de hombres y mujeres por grado. En la *Tabla 1*, se aprecian las características demográficas por nivel académico de los participantes; 25 estudiantes (3,4%) no anotaron el grado.

El antecedente de relaciones sexuales por franjas de edad fue reportado por 39 de 184 estudiantes menores de 15 años (21,2%); 179 de 474 estudiantes de entre 15 y 17 años (37,8%) y 34 de 63 con 18 o más años de edad (54,0%), con diferencia estadística significativa ( $p < 0,001$ ).

De los hombres, 158 (50,6%) afirmaron haber tenido relaciones sexuales. De ellos, el 84,8% (134) había tenido relaciones de tipo heterosexual; el 4,4% (7), homosexual; y el 10,8% (17), bisexual. A su vez, 129 (31,1%) de las mujeres habían tenido relaciones sexuales, de las cuales el 89,9% (116) eran de tipo heterosexual; el 5,4% (7), homosexual; y el 4,7% (6), bisexual.

De quienes habían tenido relaciones sexuales, 103 (40,4%) manifestaron haber utilizado condón la última vez, sin diferencia significativa entre hombres y mujeres.

9,6% de los varones y 4,3% de las mujeres que habían tenido relaciones sexuales se habían realizado, alguna vez, una prueba para VIH, con diferencia estadística significativa ( $p = 0,005$ ).

276 estudiantes (37,9%) habían fumado tabaco en alguna ocasión en su vida, 207 (28,4%) habían ingerido alcohol en los 30 días anteriores y 134 (18,4%) habían usado sustancias psicoactivas ilícitas.

En la *Tabla 2*, se aprecian las respuestas dadas a las preguntas sobre transmisión y prevención de la infección por VIH por género. No hubo asociación entre respuestas adecuadas a cada pregunta y características académicas o

personales de los estudiantes, experiencia sexual previa o fe religiosa (datos no mostrados).

La *Tabla 3 y 4* muestran la cantidad de respuestas correctas a cada pregunta. No hubo diferencia estadística significativa en cuanto a sexo o nivel académico. Tampoco hubo diferencia al analizar en conjunto el conocimiento integral sobre VIH (transmisión y prevención): entre mujeres, fue del 20,2% y, en varones, del 15,7% ( $p = 0,117$ ), mientras que, por nivel académico, fue del 16,7% en 8º grado, del 18,4% en 9º, del 19,8% en 10º y del 19,4% en 11º ( $p = 0,845$ ), variables que tuvieron un OR no significativo de 0,693 (IC 95%: 0,458-1,049) y de 1,0 (IC 95%: 0,986-1,014), respectivamente. Al realizar la regresión logística, el modelo no reveló ninguna asociación.

El nivel de conocimiento no fue diferente entre estudiantes que manifestaron haber usado sustancias psicoactivas ilegales respecto de los que no (17,7% vs. 20,9%,  $p = 0,379$ ), entre quienes habían fumado o no (18,8% vs. 17,0%,  $p = 0,222$ ) ni entre los usuarios de alcohol en el último mes (16,9% vs. 18,0%,  $p = 0,791$ ).

## DISCUSIÓN

Los colegios de Bucaramanga aplican el programa de educación sexual a los estudiantes siguiendo los lineamientos del Programa de Educación para la Sexualidad y Construcción de Ciudadanía, de carácter obligatorio.<sup>11</sup> Este debe dotar a los estudiantes de los conocimientos necesarios sobre el VIH. Los colegios donde se realizó el estudio han sido certificados por el organismo de control municipal; sin embargo, solo 58,6% afirmó que una persona que se veía saludable podía estar infectada, lo que preocupa en el marco de la estrategia de prevención de VIH y de no discriminación hacia quien está infectado por VIH. En este aspecto, hay variaciones marcadas. En Australia, el 83% de los estudiantes respondió adecuadamente<sup>15</sup> y en Cuba, el 36,6%,<sup>16</sup> lo que muestra que, pese a la intensidad y contenido de los currículos, hay importantes diferencias en el conocimiento y, por lo tanto, en los desenlaces.

En un estudio realizado en Cartagena (Colombia), 71,1% de los estudiantes respondieron de manera correcta que una persona aparentemente sana podía tener VIH.<sup>17</sup> ¿Por qué ocurre esta diferencia en colegios de Colombia con el mismo plan educativo? Es posible que en Cartagena, donde el turismo tiene diversos impactos, se ponga más énfasis respecto a que alguien asintomático puede tener VIH.

TABLA 2. Conocimiento por género sobre la transmisión y prevención del virus de la inmunodeficiencia humana

Pregunta	Mujeres (N= 415)	Hombres (N= 312)	Valor de p	Total (N= 729)
¿Ha escuchado sobre VIH o SIDA?				
Sí.	403 (97,1%)	289 (92,6%)	0,083	694 (95,2%)
No.	5 (1,2%)	12 (3,9%)		17 (2,3%)
No sabe/no responde.	7 (1,7%)	11 (3,5%)		18 (2,5%)
¿Una persona saludable puede estar infectada con VIH?				
Sí (respuesta correcta).	252 (60,7%)	175 (56,1%)	0,140	427 (58,6%)
No.	36 (8,7%)	29 (9,3%)		65 (8,9%)
No sabe/no responde.	127 (30,6%)	108 (34,6%)		137 (32,5%)
¿El VIH se puede transmitir en el embarazo?				
Sí (respuesta correcta).	313 (75,4%)	190 (60,9%)	0,003	504 (69,1%)
No.	35 (8,5%)	29 (9,3%)		74 (6,5%)
No sabe/no responde.	67 (16,1%)	93 (29,8%)		198 (27,2%)
¿El VIH se puede transmitir en el parto?				
Sí (respuesta correcta).	165 (39,8%)	120 (38,5%)	0,992	286 (39,2%)
No.	60 (14,5%)	47 (15,1%)		107 (14,7%)
No sabe/no responde.	190 (45,8%)	145 (46,5%)		336 (46,1%)
¿El VIH se puede transmitir por la lactancia materna?				
Sí (respuesta correcta).	161 (38,8%)	113 (36,2%)	0,631	245 (37,7%)
No.	52 (12,5%)	36 (11,6%)		89 (12,2%)
No sabe/no responde.	202 (48,7%)	138 (44,2%)		365 (50,1%)
¿Se puede transmitir el VIH por la picadura de mosquitos?				
Sí.	137 (33,0%)	94 (30,2%)	0,543	231 (31,7%)
No (respuesta correcta).	132 (31,8%)	109 (34,9%)		243 (33,3%)
No sabe/no responde.	146 (35,2%)	109 (34,9%)		255 (35,0%)
¿Se puede transmitir el VIH al compartir alimentos con un infectado?				
Sí.	118 (28,4%)	96 (30,8%)	0,870	215 (29,5%)
No (respuesta correcta).	156 (37,6%)	112 (35,9%)		269 (36,9%)
No sabe/no responde.	141 (34,0%)	104 (33,3%)		245 (33,6%)
¿Se puede transmitir el VIH por usar agujas utilizadas por otro?				
Sí (respuesta correcta).	338 (81,5%)	241 (77,2%)	0,844	581 (79,7%)
No.	19 (4,5%)	19 (6,1%)		38 (5,2%)
No sabe/no responde.	59 (14,0%)	52 (16,7%)		110 (15,1%)
¿Cuál tipo de relación sexual es de riesgo para transmitir el VIH?				
Vaginal.	292 (70,4%)	205 (65,7%)	0,626	498 (68,3%)
Oral.	107 (25,8%)	97 (30,1%)	0,500	202 (27,7%)
Anal.	124 (29,8%)	116 (37,2%)	0,131	240 (32,9%)
Ninguna.	10 (2,4%)	7 (2,2%)	0,925	17 (2,3%)
No sabe.	57 (13,6%)	34 (10,8%)	0,353	92 (12,6%)
¿Se puede reducir el riesgo de transmitir el VIH en el embarazo con medicamentos especiales?				
Sí (respuesta correcta).	121 (29,2%)	77 (24,7%)	0,566	198 (27,2%)
No.	64 (15,4%)	51 (16,4%)		116 (19,5%)
No sabe/no responde.	230 (55,4%)	184 (59,0%)		415 (56,9%)
¿Se puede prevenir el VIH evitando relaciones sexuales?				
Sí (respuesta correcta).	295 (71,1%)	219 (70,2%)	0,463	515 (70,6%)
No.	65 (15,7%)	47 (15,1%)		112 (15,4%)
No sabe/no responde.	55 (13,2%)	46 (14,7%)		102 (14,0%)
¿Se puede prevenir el VIH teniendo relaciones sexuales con una persona fiel no infectada?				
Sí (respuesta correcta).	294 (70,9%)	197 (63,1%)	0,160	492 (67,5%)
No.	44 (10,5%)	52 (16,7%)		97 (13,3%)
No sabe/no responde.	77 (18,6%)	63 (20,2%)		140 (19,2%)
¿Se puede prevenir el VIH usando correctamente el condón?				
Sí (respuesta correcta).	325 (78,3%)	256 (82,1%)	0,532	583 (80,0%)
No.	28 (6,8%)	19 (6,1%)		47 (6,5%)
No sabe/no responde.	62 (14,9%)	37 (11,8%)		99 (13,6%)

Igualmente, es pobre el conocimiento sobre la transmisión del VIH relacionada con la gestación y la lactancia. El 37,7% de los estudiantes sabían que podía transmitirse por la leche materna (en el estudio cubano, 50%).<sup>16</sup>

En nuestro estudio, solo 33,3% sabían que no se transmitía por mosquitos. Esta falsa concepción es común. En Australia, apenas el 36% de los estudiantes era consciente de que el virus no se transmitía así.<sup>15</sup> Algo similar ocurre en Cuba con 21,6%,<sup>16</sup> en China con 40%-60%<sup>18,19</sup> y en otras partes de Colombia.<sup>17</sup> Estas falsas creencias pueden debilitar esfuerzos para enseñar y convencer a los adolescentes para usar las medidas de prevención adecuadas (abstinencia, monogamia, condón) al distraer su atención desde los factores de riesgo reales hacia aspectos errados imposibles de controlar para el adolescente.

Los factores de riesgo para adquirir VIH en los adolescentes incluyen ser hombre que tiene relaciones sexuales con hombres (con el 72% de la incidencia en Estados Unidos), tener múltiples compañeros sexuales, inyectarse drogas ilegales y tener relaciones sexuales sin protección.<sup>2</sup> En Colombia, las principales razones para no usar condón son creer que disminuye el placer, estar excitado o bajo efectos de psicotrópicos y no querer usarlo conociendo los riesgos.<sup>4</sup>

Casi dos terceras partes de los estudiantes contestaron que el virus se transmitía al compartir alimentos con personas infectadas, lo que genera discriminación hacia el infectado por VIH, hecho que no es insólito en Latinoamérica.<sup>16</sup> Apenas el 34,4% conocía que el VIH se transmitía por medio de jeringas usadas por otra persona, dato muy por debajo de lo observado en Cuba o Australia.<sup>15,16</sup> Esto es muy importante porque el uso de drogas intravenosas es parte del enorme y preocupante escenario de adicción en las ciudades.

Solo 32,9% de los estudiantes de nuestro estudio conocían que el sexo anal era de riesgo para la transmisión del VIH. Algo que, aunado a suposiciones sobre que el sexo anal podía ser una forma de contracepción y a la influencia de la pornografía, genera exposición a mayor riesgo. Este dato es semejante a lo visto en Cuba, donde solo entre el 22% y el 33% de los estudiantes lo consideró riesgoso.<sup>17,20</sup>

El 70,6% consideraron que las personas podían protegerse del VIH si evitaban las relaciones sexuales; el 67,5%, si las tenían y eran monógamos, mientras que el 80,0% respondió que el uso correcto de condón reducía el riesgo de infección. Esto es inferior a lo hallado en Australia (88%) y Cuba (89%-95%), pero superior a lo encontrado en Cartagena (63,1%).<sup>15,17,20</sup>

Cuando se realiza una visión de conocimiento integral sobre el VIH, el panorama es más revelador: no hubo diferencia por sexo y, contrario a lo esperado, tampoco en los estudiantes de mayor edad o de los grados académicos más altos. Ya en Méjico, se observó que, dentro de cada estrato socioeconómico, había patrones de respuestas característicos diferentes a los de otros estratos y los patrones de mayor acierto ocurrieron en los estratos con mejores recursos económicos, que podían acceder a una educación de mejor calidad.<sup>21</sup> En Venezuela, se han observado diferencias significativas a favor de las mujeres.<sup>22</sup>

En Brasil, un estudio en Minas Gerais usó un indicador general de conocimiento con 9 preguntas; la mediana de respuestas correctas fue de 5. Para los ítems de situaciones de riesgo, fue de 1 (0-3) y, para transmisión, de 4 (0-6). Solo 1,3% de los adolescentes contestaron correctamente todas las preguntas, lo que mostró que estos pobres resultados no eran inusuales en Sudamérica.<sup>23</sup>

TABLA 3. Cantidad de respuestas correctas a las preguntas relativas a la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana según sexo y nivel académico

Característica	Preguntas correctas			Valor de p
	0-2	3-5	6-8	
<i>Sexo</i>				
Mujeres	56 (13,5%)	236 (56,9%)	123 (29,6%)	0,063
Varones	62 (19,9%)	160 (51,3%)	90 (28,9%)	
<i>Grado</i>				
8°	40 (20,2%)	107 (54,4%)	51 (27,8%)	0,429
9°	32 (16,8%)	104 (54,7%)	54 (28,4%)	
10°	23 (13,4%)	90 (52,3%)	59 (34,3%)	
11°	18 (12,5%)	83 (57,6%)	43 (29,9%)	

TABLA 4. Cantidad de respuestas correctas a las preguntas relativas a la prevención del virus de la inmunodeficiencia humana según sexo y nivel académico

Característica	Preguntas correctas		Valor de p
	0-2	3 o 4	
<i>Sexo</i>			
Mujeres	195 (47,0%)	220 (53,0%)	0,584
Varones	153 (49,0%)	159 (51,0%)	
<i>Grado</i>			
8°	91 (46,0%)	107 (54,0%)	0,730
9°	91 (48,0%)	99 (52,1%)	
10°	85 (49,4%)	87 (50,6%)	
11°	67 (46,5%)	77 (53,5%)	



Este déficit de conocimiento puede relacionarse con un patrón de comportamiento de riesgo para la salud sexual como el observado en 36% de los adolescentes de Santa Marta (Colombia) con historia de relaciones sexuales<sup>24</sup>. En ese caso, se entendió el patrón como la suma de dos o más comportamientos sexuales de riesgo, patrón más frecuente en personas que habían consumido sustancias ilegales y alcohol.

En nuestro estudio, el pobre conocimiento sobre el VIH no tuvo relación con el uso de alcohol y drogas ilícitas, pero esto puede estar distorsionado por el generalizado bajo nivel de conocimiento, que puede impedir ver diferencias que, de otra forma, aparecerían.

Estos hallazgos de bajo conocimiento entre adolescentes pobres de Bucaramanga implican una gran vulnerabilidad, más si se considera que los adolescentes con un buen nivel de conocimiento sobre el VIH no necesariamente se protegen de la infección.<sup>10,25</sup> Así, para generar un comportamiento sexual responsable, no basta con tener la información, ya que hay influencias externas que actúan sobre el individuo haciendo que se dé o no ese comportamiento,<sup>23,25-28</sup> que incluyen creer que el VIH es de fácil tratamiento o que una cura es inminente.

Estudios sobre la eficacia de los programas de educación sexual y VIH muestran que un importante indicador de la actividad sexual es la edad de inicio sexual. Los programas con mayor impacto sobre los comportamientos de riesgo para VIH son los que logran demorar la iniciación significativamente.<sup>4,7,8,10,15,21,22,24,29-33</sup> Otros objetivos fundamentales de estos programas son el uso de condón y reducir el número de compañeros sexuales, pero, a veces, hay efectos inesperados, pues un 3% aumentaron el número de compañeros sexuales.<sup>9</sup> Los programas de educación sexual pueden fallar en lograr las metas de conocimiento y se requiere una visión integral del contexto sociocultural, además de observar los programas más exitosos, para generar currículos adecuados. No basta copiar programas de otras latitudes, sino que deben buscarse los de mayor evidencia de su efectividad y que sean aplicables a la población, pues la tendencia a largo plazo es que las nuevas generaciones de adolescentes no reconozcan adecuadamente los factores de riesgo para adquirir las enfermedades de transmisión sexual.<sup>34</sup>

Este estudio tiene varias limitaciones: pueden existir sesgos con las encuestas; en preguntas

sobre comportamiento de riesgo, se ha encontrado que, al indagar a los mismos adolescentes en diferentes períodos, había cambios en las respuestas. Incluimos estudiantes de los últimos cuatro niveles de educación secundaria y la confiabilidad puede ser menor en los estudiantes de los grados menos avanzados. En nuestro estudio, se emplearon encuestas autollenadas que parecen ser más confiables que las realizadas por un entrevistador.

Dimos igual valor a cada ítem. En términos prácticos, algunos conceptos son más relevantes que otros a fin de prevenir el contagio, lo que implica que saberlos tiene un mayor efecto protector, pero no encontramos una forma de determinar tal valor o puntaje en nuestro medio y no hallamos información al respecto en la literatura. Sería interesante evaluar este aspecto en estudios posteriores. Tampoco incluimos estudiantes de otros estratos socioeconómicos, por lo que no podemos realizar comparaciones.

## CONCLUSIONES

La calidad del conocimiento de los estudiantes de educación secundaria en comunas pobres de Bucaramanga sobre la transmisión y prevención del VIH es muy deficiente y no fue mejor en los grados más altos. ■

## REFERENCIAS

1. United Nations. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: UNAIDS; 2013. [Acceso: 5 de octubre de 2014]. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf).
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report 2013, Volume 25. Atlanta: CDC; 2015. [Acceso: 2 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-vol-25.pdf>.
3. Honduras. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDESA 2011-2012. Tegucigalpa: INE; 2013. [Acceso: 15 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://www.ine.gob.hn/index.php/component/content/article?id=67>.
4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el SIDA (UNGASS) 2012. [Consulta: 9 de julio de 2013]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/UNGASS%202012%20FINAL\\_distribuido.pdf](https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/UNGASS%202012%20FINAL_distribuido.pdf).
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Secretaría de Salud de Santander. Grupo de Vigilancia en Salud Pública. Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud. Municipio de Bucaramanga 2014. [Acceso: 26 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://observatorio.co/web2/index.php/publicaciones/publicaciones-especiales/asis-municipal-santander-2014/554-bucaramanga/file>
6. Villarruel AM, Jemmott JB 3rd, Jemmott LS. A randomized controlled trial testing an HIV prevention intervention for

- Latino youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(8):772-7.
7. Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, Fong GT. Efficacy of a theory-based abstinence-only intervention over 24 months: a randomized controlled trial with young adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(2):152-9.
  8. Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, Ngwane Z, Zhang J, et al. Theory-based behavioral intervention increases self-reported physical activity in South African men: a cluster-randomized controlled trial. *Prev Med* 2014;64:114-20.
  9. Kirby DB, Laris BA, Rolleri LA. Sex and HIV education programs: their impact on sexual behaviors of young people throughout the world. *J Adolesc Health* 2007;40(3):206-17.
  10. Shrier LA. Sexually transmitted diseases in adolescents: biologic, cognitive, psychologic, behavioral, and social issues. *Adolesc Med Clin* 2004;15(2):215-34.
  11. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Evaluación del Programa de Educación para la Sexualidad y Construcción de Ciudadanía. Informe final, 2008.
  12. Castillo M, Meneses M, Silva JL, Navarrete PA, et al. Prevalencia de relaciones sexuales en adolescentes estudiantes de un colegio de Bucaramanga, Colombia. *MedUNAB* 2003;6(18):137-43.
  13. The Demographic and Health Surveys (DHS) Program. AIS Model Questionnaires. [Acceso: 10 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://dhsprogram.com/What-We-Do/Survey-Types/AIS-Questionnaires.cfm>.
  14. Greenland S. Multiple comparisons and association selection in general epidemiology. *Int J Epidemiol* 2008;37(3):430-4.
  15. Smith A, Agius P, Mitchell A, Barrett C, et al. Secondary students and sexual health 2008. Melbourne: Australian Research Centre in Sex, Health & Society, La Trobe University; 2009. [Acceso: 18 de julio de 2013]. Disponible en: <https://www.latrobe.edu.au/arcshs/research-publications/secondary-students-and-sexual-health-2008.pdf>.
  16. González Valcárcel B, Nuñez Aragón E, Couturejuzon González L, Amable Ambrós Z. Conocimientos y comportamientos sobre el VIH/SIDA en adolescentes de enseñanza media superior. *Rev Cubana Salud Pública* 2008;34(2):1-8.
  17. Gómez-Bustamante E, Cogollo-Milanés Z. Conocimiento sobre VIH-SIDA en estudiantes de secundaria de Cartagena, Colombia. *Rev Salud Pública* 2011;13(5):778-84.
  18. Albrektsson M, Alm L, Tan X, Andersson R. HIV/AIDS awareness, attitudes and risk behavior among university students in Wuhan, China. *Open AIDS J* 2009;3:55-62.
  19. Sun X, Liu X, Shi Y, Wang Y, et al. Determinants of risky sexual behavior and condom use among college students in China. *AIDS Care* 2013;25(6):775-83.
  20. Fadrugas A, Valdés M, Fernández LM. Caracterización del nivel de información sobre ITS/SIDA en adolescentes de la escuela secundaria "José Luis Arruñada". *Rev Cuba Med Gen Integr* 2012;28(1):15-25.
  21. Caballero-Hoyos R, Villaseñor-Sierra A. Conocimientos sobre VIH/SIDA en adolescentes urbanos: consenso cultural de dudas e incertidumbres. *Salud Pública Méx* 2003;45(Suppl 1):s108-14.
  22. Dávila ME, Tagliaferro AZ, Bullones X, Daza D. Nivel de conocimiento de adolescentes sobre VIH/SIDA. *Rev Salud Pública* 2008;10(5):716-22.
  23. Moura LR, Lamounier JR, Guimarães PR, Duarte JM, et al. The gap between knowledge on HIV/AIDS and sexual behavior: a study of teenagers in Vespasiano, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2013;29(5):1008-18.
  24. Campo-Arias A, Ceballos GA, Herazo E. Prevalencia de patrón de comportamiento de riesgo para la salud sexual y reproductiva en estudiantes adolescentes. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010;18(2):170-4.
  25. Camargo BV, Barbará A. Efeitos de panfletos informativos sobre a AIDS em adolescentes. *Psic Teor Pesq* 2004;20(3):279-87.
  26. Kann L, Kinchen S, Shanklin SL, Flint KH, et al. Youth risk behavior surveillance - United States, 2013. *MMWR Surveill Summ* 2014;63(Suppl 4):1-168.
  27. Kaiser Family Foundation. National survey of teens and young adults on HIV/AIDS. Menlo Park: KFF; 2012 [Acceso: 1 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://kaiserfamilyfoundation.files.wordpress.com/2013/01/8386-c.pdf>.
  28. Trajman A, Belo MT, Teixeira EG, Dantas VC, et al. Conhecimento sobre DST/AIDS e comportamento sexual entre estudantes do ensino médio no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica* 2003;19(1):127-33.
  29. Camargo BV, Bertoldo RB. Comparação da vulnerabilidade de estudantes da escola pública e particular em relação ao HIV. *Est Psicol* 2006;23(4):369-79.
  30. Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, O'Leary A, Ngwane Z, et al. School-based randomized controlled trial of an HIV/STD risk-reduction intervention for South African adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(10):923-9.
  31. Jemmott LS, Jemmott JB 3rd, Ngwane Z, Icard L, et al. 'Let Us Protect Our Future' a culturally congruent evidenced-based HIV/STD risk-reduction intervention for young South African adolescents. *Health Educ Res* 2014;29(1):166-81.
  32. Espada JP, Morales A, Orgiles M, Jemmott JB 3rd, et al. Short-term evaluation of a skill-development sexual education program for Spanish adolescents compared with a well-established program. *J Adolesc Health* 2015;56(1):30-7.
  33. O'Leary A, Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, Teitelman A, et al. Associations between psychosocial factors and incidence of sexually transmitted disease among South African adolescents. *Sex Transm Dis* 2015;42(3):135-9.
  34. Beltzer N, Saboni L, Sauvage C, Lydié N, et al. An 18-year follow-up of HIV knowledge, risk perception, and practices in young adults. *AIDS* 2013;27(6):1011-9.

# Knowledge on human immunodeficiency virus mechanisms of transmission among schoolchildren in the age range of 11 to 20 years old from poor districts of Bucaramanga, Colombia

Jorge R. García-Corzo, M.D.<sup>a</sup>, Yolanda Tarazona-Álvarez, Psychologist<sup>b</sup>, Johana P. Rojas-Gómez, Psychologist<sup>b</sup>, Eloísa del P. Bayona-Millán, Psychologist<sup>b</sup> and Luis A. Díaz-Martínez, M.D.<sup>a</sup>

- a. School of Medicine, School of Health, Universidad Industrial de Santander.
- b. Secretariat of Social Welfare, Municipality of Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

*E-mail address:*  
Jorge R. García Corzo, M.D.:  
jrgarciacor@gmail.com

*Funding:*  
This study was funded by the Secretariat of Social Welfare of the Municipality of Bucaramanga and Universidad Industrial de Santander; both institutions facilitated the time devoted by their investigators to conduct this study and provided the necessary supplies.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 04-26-2015  
Accepted: 11-18-2015

## ABSTRACT

**Introduction.** Human immunodeficiency virus (HIV) infection was the second most common cause of death, after injuries of external causes, among young adults from Bucaramanga in 2013. **Objective.** To establish the extent of knowledge on HIV mechanisms of transmission prevention strategies among schoolchildren in the age range of 13 to 20 years old from poor districts of Bucaramanga.

**Methodology.** Cross-sectional study among randomly selected schoolchildren using a self-administered anonymous survey. For analysis, each outcome measure and binomial models for the association of answers by age, gender, education level and past sexual experience were described.

**Results.** A survey was administered to 729 students (57% were girls); 50.6% of boys and 31.1% of girls reported having had sexual intercourse. Also, 58.6% stated that a healthy-looking person can have HIV. Besides, 69.1% indicated that HIV can be transmitted during pregnancy; 39.2%, during delivery; 37.7%, through breastfeeding; 79.7%, through needle sharing; 29.5%, by sharing food with someone who has HIV; and 31.7%, by mosquito bites. In addition, 70.6% considered that they could prevent HIV by abstaining from having sexual relationships; 67.5%, by having a single partner; and 80.0%, by wearing condoms correctly. The proportion of adequate answers was not related to a higher education level, age, gender or sexual experience.

**Conclusions.** The quality of knowledge regarding HIV mechanisms of transmission and prevention is very poor, in spite of curricular contents providing sex education. It was observed that knowledge was not greater among those with higher education levels.

**Key words:** HIV, education, transmission, knowledge, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.209>

## INTRODUCTION

In 2012, there were 2.1 million adolescents in low- and middle-income countries who had human

immunodeficiency virus (HIV) infection worldwide, and 15-to-24 year-old individuals accounted for 42% of HIV incidence.<sup>1</sup> A similar trend has been observed in America. In 2013, in the United States of America, 21% of the HIV incidence was among individuals aged between 13 and 24 years old, and the highest number of diagnoses across all age groups was described in the 20-24 year-old range; the most commonly affected population were gay and bisexual men.<sup>2</sup> In 2011, there were 1.4 million HIV-infected inhabitants in Latin America and the Caribbean; out of them, 250 000 were 15 to 24 years old.<sup>1,3</sup> In Colombia, half of the diagnoses made up to 2011 were in patients in their third or fourth decade. That same year, 6687 HIV cases were reported, with a prevalence of 0.3% among 15-to-24 year-old individuals (0.4% were men and 0.1%, women). Among reported cases, 2.6% corresponded to individuals younger than 18 years old, while 1.2% were younger than 15 years old,<sup>4</sup> but a significant under-reporting has been observed.

In the city of Bucaramanga, HIV infection is the second leading cause of death among young adults, after injuries of external causes.<sup>5</sup> Considering HIV latency period, many of these infections could have been acquired during adolescence.<sup>4,6</sup>

All this demonstrates that it is very important for adolescents to have basic knowledge on HIV risk factors and transmission prevention.<sup>7-10</sup> In

Colombia, a sex education program has been established to this end.<sup>11</sup>

The objective of this study was to establish the level of knowledge on HIV mechanisms of transmission and prevention strategies among students from the last four years of secondary education) attending schools located in the poor districts of Bucaramanga.

## MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was conducted in three districts of Bucaramanga (Colombia) at the end of the 2013 school year. In general, eighth graders are 14 years old; ninth graders, 15 years old; tenth graders, 16 years old; and eleventh graders, 17 years old. The study was approved by school authorities and the Ethics Committee of Universidad Industrial de Santander. Parents or legal tutors gave their written consent in advance, and students gave their written assent before completing the survey.

The sample size was estimated based on the information regarding the level of knowledge on HIV established by a previous local study,<sup>12</sup> and a 95% accuracy was used. The sample size was adjusted considering a 15% loss rate, so 700 schoolchildren were invited to participate. The sample was stratified by type of participating school proportionally to the student population distribution as per school type (12% of participants attended non-public schools).

The survey was anonymous and self-administered, based on the UNAIDS 2011 AIS\_Individual\_QRE\_DHS6.<sup>13</sup> This instrument is now

standardized and has been used and validated in Honduras, and used in Colombia.<sup>3,4</sup>

Before conducting the study, a pilot test was done in a group of schoolchildren similar to that assessed in this study so as to verify its understandability. The survey was administered by the Secretariat of Social Welfare of the Municipality of Bucaramanga through 15 social workers, who distributed the instrument and collected it after completion during a 30-minute session in the classroom.

Answers to questions on HIV transmission or prevention were classified as correct or incorrect; the latter included questions that students answered as "do not know" and those for which students did not select any of the available options. The dependent outcome measure was defined as having comprehensive knowledge on HIV infection transmission and prevention, which was considered adequate if students answered 6-8 questions correctly out of the 8 questions on HIV transmission and 3-4 questions correctly out of the 4 questions on HIV prevention.

The prevalence of adequate answers and of comprehensive knowledge was established by gender and socioeconomic level; comparisons with an  $\alpha < 0.05$  as per the statistical test corresponding to each situation were considered significant. Finally, and to establish sociodemographic factors associated with the correct answer to each question and with having comprehensive knowledge, a prevalence odds ratio was obtained by means of an unconditional logistic regression and using Greenland's recommendations on

TABLE 1. Characteristics of participants by education level

Characteristic	8 <sup>th</sup> grade	9 <sup>th</sup> grade	10 <sup>th</sup> grade	11 <sup>th</sup> grade	Unspecified
Participants	198	190	172	144	25
Boys	88 (44.4%)	76 (40.0%)	76 (44.2%)	57 (39.6%)	15 (60.0%)
Age (mean, SD)	14.3 (1.0)	15.2 (1.1)	16.1 (1.0)	16.9 (0.9)	15.6 (1.3)
Religious life					
Active	85 (42.9%)	78 (41.1%)	69 (40.1%)	65 (45.1%)	5 (20.0%)
Mildly active	29 (14.7%)	43 (22.6%)	28 (22.1%)	35 (24.3%)	8 (32.0%)
Inactive	13 (6.6%)	13 (6.8%)	11 (6.4%)	6 (4.2%)	4 (16.0%)
No religious beliefs	35 (17.7%)	28 (14.7%)	19 (11.1%)	14 (9.7%)	4 (16.0%)
Not reported	36 (18.2%)	28 (14.7%)	35 (20.4%)	24 (16.7%)	4 (16.0%)
Sexual intercourse	50 (25.3%)	63 (33.2%)	67 (39.0%)	67 (46.5%)	8 (32.0%)
Use of hallucinogens	40 (20.2%)	32 (16.8%)	30 (17.4%)	26 (18.1%)	6 (24.0%)

SD: standard deviation.



model development.<sup>14</sup> Analysis was done using the Stata® SE 12.1 software (StataCorp LP, College Station, USA).

## RESULTS

Seven hundred and sixty-one students were invited to participate; 729 (95.8%) completed the survey; 411 (56.9%) were girls, 308 (42.8%) were boys, and 10 (0.3%) did not indicate their gender. Age ranged from 11 to 20 years old (median: 16 years old), with no significant differences observed in terms of age between boys and girls (data not shown) or the proportion of boys and girls by grade. The demographic characteristics of participants by education level are shown in *Table 1*; 25 (3.4%) schoolchildren did not indicate their grade.

A history of sexual intercourse by age range was reported by 39 out of 184 students younger than 15 years old (21.2%), by 179 out of 474 students aged 15 to 17 years old (37.8%), and by 34 out of 63 who were 18 or older (54.0%), with a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ).

Among boys, 158 (50.6%) reported having had sexual intercourse. Of these, 84.8% (134) had had heterosexual relationships, 4.4% (7), homosexual, and 10.8% (17), bisexual. In turn, 129 (31.1%) of women reported having had sexual intercourse; of them 89.9% (116) were heterosexual relationships, 5.4% (7), homosexual; and 4.7% (6), bisexual. Out of those who had had sexual intercourse, 103 (40.4%) indicated that they had worn a condom the last time, with no significant differences between boys and girls.

Also, 9.6% of boys and 4.3% of girls who had had sexual intercourse had an HIV test, with a statistically significant difference ( $p = 0.005$ ).

Among all schoolchildren, 276 (37.9%) had smoked tobacco, 207 (28.4%) had drunk alcohol in the past 30 days, and 134 (18.4%) had used illegal psychoactive substances.

*Table 2* shows the answers given by participants on HIV transmission and prevention by gender. There was no association between correct answers to each question and education level or personal characteristics of students, their past sexual experience or religious beliefs (data not shown).

The number of correct answers to each question is shown in *Tables 3* and *4*. No statistically significant differences were observed in terms of gender or education level. No differences were found when analyzing having comprehensive knowledge on HIV (transmission and prevention):

20.2% of girls and 15.7% of boys ( $p = 0.117$ ) demonstrated having comprehensive knowledge, while it was 16.7% among eighth graders, 18.4% among ninth graders, 19.8% among tenth graders, and 19.4% among eleventh graders ( $p = 0.845$ ); these outcome measures had an odds ratio (OR) of 0.693, which was not significant (95% confidence interval [CI]: 0.458-1.049) and 1.0 (95% CI: 0.986-1.014), respectively. No associations were established by the model after doing a logistic regression.

No differences were observed between students who reported having used illegal psychoactive substances and those who had not (17.7% versus 20.9%,  $p = 0.379$ ), those who reported having smoked and those who had not (18.8% versus 17.0%,  $p = 0.222$ ) or between alcohol users and non-users (16.9% versus 18.0%,  $p = 0.791$ ).

## DISCUSSION

Bucaramanga schools have implemented the sex education program for students in accordance with the mandatory Sexuality and Citizenship-Building Education Program (*Programa de Educación para la Sexualidad y Construcción de Ciudadanía*).<sup>11</sup> This programs should provide students with the necessary knowledge on HIV. Schools where the study was conducted have been certified by the municipal supervisory body; however, only 58.6% of students indicated that a healthy-looking person could have HIV, which is concerning in the context of strategies for HIV prevention and non-discrimination against HIV-infected individuals. In this regard, there are remarkable variations. While in Australia 83% of students answered correctly,<sup>15</sup> in Cuba, only 36.6% did,<sup>16</sup> demonstrating that, in spite of curricular contents and their eagerness, there are major differences in terms of knowledge and, therefore, outcome.

A study conducted in Cartagena (Colombia) showed that 71.1% of students answered correctly that a healthy-looking person could be infected with HIV.<sup>17</sup> Why are there such differences among Colombian schools sharing the same curriculum? Probably in Cartagena, where tourism has varying effects, the focus is most likely put on the fact that an HIV-infected individual may be asymptomatic.

Likewise, knowledge is poor when it comes to HIV transmission related to pregnancy and breastfeeding. Only 37.7% of schoolchildren knew that HIV can be transmitted through breast milk (Cuban study: 50%).<sup>16</sup>



TABLE 2. Knowledge on human immunodeficiency virus transmission and prevention by gender

Question	Girls (N= 415)	Boys (N= 312)	P value	Total (N= 729)
Have you ever heard about HIV/AIDS?				
Yes.	403 (97.1%)	289 (92.6%)	0.083	694 (95.2%)
No.	5 (1.2%)	12 (3.9%)		17 (2.3%)
Does not know/does not answer.	7 (1.7%)	11 (3.5%)		18 (2.5%)
Can a healthy person be infected with HIV?				
Yes (correct answer).	252 (60.7%)	175 (56.1%)	0.140	427 (58.6%)
No.	36 (8.7%)	29 (9.3%)		65 (8.9%)
Does not know/does not answer.	127 (30.6%)	108 (34.6%)		137 (32.5%)
Can HIV be transmitted during pregnancy?				
Yes (correct answer).	313 (75.4%)	190 (60.9%)	0.003	504 (69.1%)
No.	35 (8.5%)	29 (9.3%)		74 (6.5%)
Does not know/does not answer.	67 (16.1%)	93 (29.8%)		198 (27.2%)
Can HIV be transmitted during delivery?				
Yes (correct answer).	165 (39.8%)	120 (38.5%)	0.992	286 (39.2%)
No.	60 (14.5%)	47 (15.1%)		107 (14.7%)
Does not know/does not answer.	190 (45.8%)	145 (46.5%)		336 (46.1%)
Can HIV be transmitted through breastfeeding?				
Yes (correct answer).	161 (38.8%)	113 (36.2%)	0.631	245 (37.7%)
No.	52 (12.5%)	36 (11.6%)		89 (12.2%)
Does not know/does not answer.	202 (48.7%)	138 (44.2%)		365 (50.1%)
Can HIV be transmitted by mosquito bites?				
Yes.	137 (33.0%)	94 (30.2%)	0.543	231 (31.7%)
No (correct answer).	132 (31.8%)	109 (34.9%)		243 (33.3%)
Does not know/does not answer.	146 (35.2%)	109 (34.9%)		255 (35.0%)
Can HIV be transmitted by sharing food with someone who has HIV?				
Yes.	118 (28.4%)	96 (30.8%)	0.870	215 (29.5%)
No (correct answer).	156 (37.6%)	112 (35.9%)		269 (36.9%)
Does not know/does not answer.	141 (34.0%)	104 (33.3%)		245 (33.6%)
Can HIV be transmitted by sharing needles?				
Yes (correct answer).	338 (81.5%)	241 (77.2%)	0.844	581 (79.7%)
No.	19 (4.5%)	19 (6.1%)		38 (5.2%)
Does not know/does not answer.	59 (14.0%)	52 (16.7%)		110 (15.1%)
What type of sexual relationship is a risk for HIV transmission?				
Vaginal.	292 (70.4%)	205 (65.7%)	0.626	498 (68.3%)
Oral.	107 (25.8%)	97 (30.1%)	0.500	202 (27.7%)
Anal.	124 (29.8%)	116 (37.2%)	0.131	240 (32.9%)
None.	10 (2.4%)	7 (2.2%)	0.925	17 (2.3%)
Does not know.	57 (13.6%)	34 (10.8%)	0.353	92 (12.6%)
Can special medications be used to reduce the risk of HIV transmission during pregnancy?				
Yes (correct answer).	121 (29.2%)	77 (24.7%)	0.566	198 (27.2%)
No.	64 (15.4%)	51 (16.4%)		116 (19.5%)
Does not know/does not answer.	230 (55.4%)	184 (59.0%)		415 (56.9%)
Can HIV be prevented by abstaining from having sexual intercourse?				
Yes (correct answer)	295 (71.1%)	219 (70.2%)	0.463	515 (70.6%)
No.	65 (15.7%)	47 (15.1%)		112 (15.4%)
Does not know/does not answer.	55 (13.2%)	46 (14.7%)		102 (14.0%)
Can HIV be prevented by having sexual intercourse with only one faithful uninfected partner?				
Yes (correct answer).	294 (70.9%)	197 (63.1%)	0.160	492 (67.5%)
No.	44 (10.5%)	52 (16.7%)		97 (13.3%)
Does not know/does not answer.	77 (18.6%)	63 (20.2%)		140 (19.2%)
Can HIV be prevented by correctly wearing a condom?				
Yes (correct answer).	325 (78.3%)	256 (82.1%)	0.532	583 (80.0%)
No.	28 (6.8%)	19 (6.1%)		47 (6.5%)
Does not know/does not answer.	62 (14.9%)	37 (11.8%)		99 (13.6%)

Also in our study, only 33.3% knew that HIV cannot be transmitted by mosquito bites. This is a common misconception. In Australia, only 36% of students were aware that HIV is not transmitted like this.<sup>15</sup> A similar rate was observed in Cuba (21.6%),<sup>16</sup> China (40%-60%)<sup>18,19</sup> and other cities of Colombia.<sup>17</sup> Such misunderstandings may weaken any effort to educate and convince adolescents to implement adequate prevention measures (abstinence, monogamy, wearing a condom) by taking the attention from actual risk factors and placing it on wrong ideas that cannot be controlled by individuals.

Risk factors for HIV among adolescents include being a man who has sex with men (72% of incidence in the United States of America), having multiple sexual partners, being an injection drug user, and having unprotected sex.<sup>2</sup> In Colombia, the main reasons given not to wear a condom include believing that it reduces pleasure, being aroused by or under the effect of psychoactive substances, and not wanting to wear it in spite of being aware of the risks.<sup>4</sup>

Almost two-thirds of schoolchildren indicated that HIV can be transmitted by sharing food with an infected person, which leads to discrimination against HIV-infected individuals, something not unusual in Latin America.<sup>16</sup> Only 34.4% knew HIV is transmitted by sharing needles, a percentage much lower than that observed in Cuba or Australia.<sup>15,16</sup> This is a major concern, especially because IV drug use is part of the dramatic and concerning context of addiction that is taking place in the cities.

Only 32.9% of students included in our study knew that anal sex is a risk for HIV transmission. Together with the popular assumption that anal intercourse may be a form of contraception and the influence of pornography, individuals become

exposed to a greater risk. This is similar to what has been observed in Cuba, where only 22%-33% of students considered that anal intercourse was a risk.<sup>17,20</sup>

Also, 70.6% of respondents considered that abstaining from having sexual relationships protected them against HIV; 67.5%, if they had sex with only one partner, and 80.0% indicated that correctly wearing a condom reduced the risk of HIV infection. These percentages are lower than those seen in Australia (88%) and Cuba (89%-95%), but higher than what has been observed in Cartagena (63.1%).<sup>15,17,20</sup>

The situation becomes more revealing when analyzing comprehensive knowledge on HIV: there were no differences by gender and, contrary to what was expected, either among older students or those with a higher education level. In Mexico, characteristic answer patterns within each socioeconomic level were observed to be different from those of other socioeconomic levels, and higher rates of correct answers corresponded to those with more financial resources, i.e. those who had access to a better educational quality.<sup>21</sup> In Venezuela, significant differences were observed in favor of women.<sup>22</sup>

A study conducted in Minas Gerais (Brazil) used a general knowledge indicator with nine questions; the median number of correct answers was five: 1 (0-3) and 4 (0-6) for questions about risks and transmission, respectively. Only 1.3% of adolescents answered each question correctly, which demonstrates that such poor results are common across South America.<sup>23</sup>

Such knowledge gap may be related to a behavioral pattern of sexual risk, as that observed in 36% of adolescents from Santa Marta (Colombia) who had a history of sexual intercourse.<sup>24</sup> In this case, such pattern was

TABLE 3. Number of correct answers to questions related to human immunodeficiency virus transmission by gender and education level

Characteristic	Correct answers			P value
	0-2	3-5	6-8	
<i>Gender</i>				
Girls	56 (13.5%)	236 (56.9%)	123 (29.6%)	0.063
Boys	62 (19.9%)	160 (51.3%)	90 (28.9%)	
<i>Grade</i>				
8 <sup>th</sup>	40 (20.2%)	107 (54.4%)	51 (27.8%)	0.429
9 <sup>th</sup>	32 (16.8%)	104 (54.7%)	54 (28.4%)	
10 <sup>th</sup>	23 (13.4%)	90 (52.3%)	59 (34.3%)	
11 <sup>th</sup>	18 (12.5%)	83 (57.6%)	43 (29.9%)	

TABLE 4. Number of correct answers to questions related to human immunodeficiency virus transmission by gender and education level

Characteristic	Correct	Answers	P value
	0-2	3 or 4	
<i>Gender</i>			
Girls	195 (47.0%)	220 (53.0%)	0.584
Boys	153 (49.0%)	159 (51.0%)	
<i>Grade</i>			
8 <sup>th</sup>	91 (46.0%)	107 (54.0%)	0.730
9 <sup>th</sup>	91 (48.0%)	99 (52.1%)	
10 <sup>th</sup>	85 (49.4%)	87 (50.6%)	
11 <sup>th</sup>	67 (46.5%)	77 (53.5%)	

defined as two or more risky sexual behaviors, which was more common among individuals who had used illegal substances and alcohol.

In our study, an inadequate knowledge on HIV was not related to the use of illegal substances and alcohol; however, this may have been distorted by the generalized poor level of knowledge, which may conceal other differences that would otherwise be revealed.

Such findings of insufficient knowledge among poor adolescents from Bucaramanga imply a great vulnerability, especially considering that adolescents with adequate knowledge on HIV do not necessarily implement prevention strategies.<sup>10,25</sup> Thus, having information is not enough to generate a responsible sexual behavior, given that external factors have an effect on each individual, allowing such behavior to take place or not,<sup>23,25-28</sup> and these include believing that HIV is easily treated or that there will soon be a cure.

Studies on the effectiveness of sex education and HIV programs have demonstrated that a major indicator of sexual activity is age at sexual initiation. Programs that accomplish the greatest impact on HIV risky behaviors are those that achieve a significant delay in sexual initiation.<sup>4,7,8,10,15,21,22,24,29-33</sup>

Other important objectives of these programs include wearing condoms and reducing the number of sexual partners; however, unexpected effects occur sometimes, given that 3% of participants increased their number of sexual partners.<sup>9</sup> Sex education programs may fail to accomplish knowledge goals, so a comprehensive vision of sociocultural context is required to generate adequate curricular contents, in addition to taking into consideration successful programs. Implementing programs from other parts of the world is not enough. Programs that have evidenced the greatest level of effectiveness and applicable to our population should be targeted, given that the tendency in the long run is that adolescents will not be capable of adequately recognizing risk factors for sexually transmitted infections.<sup>34</sup>

This study has several limitations: surveys may have been biased; it has been observed that, in relation to questions regarding risky behaviors, if asked to the same adolescents at a different moment, answers had changed. This study included students from the last four years of secondary education, and its reliability may be reduced in relation to students from the lower grades. For this study, self-administered surveys were used because they appear to be

more dependable than those administered by a survey-taker.

Each item was given the same value. In practical terms, some concepts are more relevant than others in terms of HIV prevention, so knowing these implies a greater protective effect; however, we were not able to assign them such value or score in our context, and could not find information on this matter in the literature. It might be interesting to look into this subject in future studies. Also, this study did not include schoolchildren from other socioeconomic levels, so it is not possible to make comparisons.

## CONCLUSIONS

The quality of knowledge on HIV transmission and prevention among secondary education students from poor districts of Bucaramanga is quite inadequate and was not observed to improve among higher education levels. ■

## REFERENCES

1. United Nations. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: UNAIDS; 2013. [Accessed on: October 5, 2014]. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf).
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report 2013, Volume 25. Atlanta: CDC; 2015. [Accessed on: July 2, 2015]. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-vol-25.pdf>.
3. Honduras. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Demografía y Salud ENDESA 2011-2012. Tegucigalpa: INE; 2013. [Accessed on: August 15, 2014]. Available at: <http://www.ine.gob.hn/index.php/component/content/article?id=67>.
4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe mundial de avances en la lucha contra el SIDA (UNGASS) 2012. [Accessed on: July 9, 2013]. Available at: [https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/UNGASS%202012%20FINAL\\_distribuido.pdf](https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/UNGASS%202012%20FINAL_distribuido.pdf).
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Secretaría de Salud de Santander. Grupo de Vigilancia en Salud Pública. Análisis de situación de salud con el modelo de los determinantes sociales de salud. Municipio de Bucaramanga 2014. [Accessed on: November 26, 2015]. Available at: <http://observatorio.co/web2/index.php/publicaciones/publicaciones-especiales/asis-municipal-santander-2014/554-bucaramanga/file>
6. Villarruel AM, Jemmott JB 3rd, Jemmott LS. A randomized controlled trial testing an HIV prevention intervention for Latino youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(8):772-7.
7. Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, Fong GT. Efficacy of a theory-based abstinence-only intervention over 24 months: a randomized controlled trial with young adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(2):152-9.
8. Jemmott JB3rd, Jemmott LS, Ngwane Z, Zhang J, et al. Theory-based behavioral intervention increases self-reported physical activity in South African men: a cluster-randomized controlled trial. *Prev Med* 2014;64:114-20.
9. Kirby DB, Laris BA, Rollieri LA. Sex and HIV education

- programs: their impact on sexual behaviors of young people throughout the world. *J Adolesc Health* 2007;40(3):206-17.
10. Shrier LA. Sexually transmitted diseases in adolescents: biologic, cognitive, psychologic, behavioral, and social issues. *Adolesc Med Clin* 2004;15(2):215-34.
  11. Colombia. Ministerio de Educación Nacional. Evaluación del Programa de Educación para la Sexualidad y Construcción de Ciudadanía. Informe final, 2008.
  12. Castillo M, Meneses M, Silva JL, Navarrete PA, et al. Prevalencia de relaciones sexuales en adolescentes estudiantes de un colegio de Bucaramanga, Colombia. *MedUNAB* 2003;6(18):137-43.
  13. The Demographic and Health Surveys (DHS) Program. AIS Model Questionnaires. [Accessed on: March 10, 2013]. Available at: <http://dhsprogram.com/What-We-Do/Survey-Types/AIS-Questionnaires.cfm>.
  14. Greenland S. Multiple comparisons and association selection in general epidemiology. *Int J Epidemiol* 2008;37(3):430-4.
  15. Smith A, Agius P, Mitchell A, Barrett C, et al. Secondary students and sexual health 2008. Melbourne: Australian Research Centre in Sex, Health & Society, La Trobe University; 2009. [Accessed on: July 18, 2013]. Available at: <https://www.latrobe.edu.au/arcshs/downloads/arcshs-research-publications/secondary-students-and-sexual-health-2008.pdf>.
  16. González Valcárcel B, Nuñez Aragón E, Couturejuzon González L, Amable Ambrós Z. Conocimientos y comportamientos sobre el VIH/SIDA en adolescentes de enseñanza media superior. *Rev Cubana Salud Publica* 2008;34(2):1-8.
  17. Gómez-Bustamante E, Cogollo-Milanés Z. Conocimiento sobre VIH-SIDA en estudiantes de secundaria de Cartagena, Colombia. *Rev Salud Pública* 2011;13(5):778-84.
  18. Albrektsson M, Alm L, Tan X, Andersson R. HIV/AIDS awareness, attitudes and risk behavior among university students in Wuhan, China. *Open AIDS J* 2009;3:55-62.
  19. Sun X, Liu X, Shi Y, Wang Y, et al. Determinants of risky sexual behavior and condom use among college students in China. *AIDS Care* 2013;25(6):775-83.
  20. Fadrugas A, Valdés M, Fernández LM. Caracterización del nivel de información sobre ITS/SIDA en adolescentes de la escuela secundaria José Luis Arruñada. *Rev Cuba Med Gen Integr* 2012;28(1):15-25.
  21. Caballero-Hoyos R, Villaseñor-Sierra A. Conocimientos sobre VIH/SIDA en adolescentes urbanos: consenso cultural de dudas e incertidumbres. *Salud Pública Méx* 2003;45(Suppl 1):s108-14.
  22. Dávila ME, Tagliaferro AZ, Bullones X, Daza D. Nivel de conocimiento de adolescentes sobre VIH/SIDA. *Rev Salud Pública* 2008;10(5):716-22.
  23. Moura LR, Lamounier JR, Guimarães PR, Duarte JM, et al. The gap between knowledge on HIV/AIDS and sexual behavior: a study of teenagers in Vespasiano, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2013;29(5):1008-18.
  24. Campo-Arias A, Ceballos GA, Herazo E. Prevalencia de patrón de comportamiento de riesgo para la salud sexual y reproductiva en estudiantes adolescentes. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2010;18(2):170-4.
  25. Camargo BV, Barbará A. Efeitos de panfletos informativos sobre a AIDS em adolescentes. *Psic Teor Pesq* 2004;20(3):279-87.
  26. Kann L, Kinchen S, Shanklin SL, Flint KH, et al. Youth risk behavior surveillance - United States, 2013. *MMWR Surveill Summ* 2014;63(Suppl 4):1-168.
  27. Kaiser Family Foundation. National survey of teens and young adults on HIV/AIDS. Menlo Park: KFF; 2012 [Accessed on: November 1, 2014]. Available at: <https://kaiserfamilyfoundation.files.wordpress.com/2013/01/8386-c.pdf>.
  28. Trajman A, Belo MT, Teixeira EG, Dantas VC, et al. Conhecimento sobre DST/AIDS e comportamento sexual entre estudantes do ensino médio no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica* 2003;19(1):127-33.
  29. Camargo BV, Bertoldo RB. Comparação da vulnerabilidade de estudantes da escola pública e particular em relação ao HIV. *Est Psicol* 2006;23(4):369-79.
  30. Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, O'Leary A, Ngwane Z, et al. School-based randomized controlled trial of an HIV/STD risk-reduction intervention for South African adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(10):923-9.
  31. Jemmott LS, Jemmott JB 3rd, Ngwane Z, Icard L, et al. 'Let Us Protect Our Future' a culturally congruent evidenced-based HIV/STD risk-reduction intervention for young South African adolescents. *Health Educ Res* 2014;29(1):166-81.
  32. Espada JP, Morales A, Orgiles M, Jemmott JB 3rd, et al. Short-term evaluation of a skill-development sex education program for Spanish adolescents compared with a well-established program. *J Adolesc Health* 2015;56(1):30-7.
  33. O'Leary A, Jemmott JB 3rd, Jemmott LS, Teitelman A, et al. Associations between psychosocial factors and incidence of sexually transmitted disease among South African adolescents. *Sex Transm Dis* 2015;42(3):135-9.
  34. Beltzer N, Saboni L, Sauvage C, Lydié N, et al. An 18-year follow-up of HIV knowledge, risk perception, and practices in young adults. *AIDS* 2013;27(6):1011-9.



# Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio

## *Trend in infant mortality rate in Argentina within the framework of the Millennium Development Goals*

Dra. Juliana Z. Finkelstein<sup>a</sup>, Dra. Mariana Duhau<sup>a</sup>, Dra. Ana Speranza<sup>c</sup>,  
Lic. Élide Marconi<sup>b</sup> y Lic. Paola Escobar<sup>c</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La tasa de mortalidad infantil (TMI) es un indicador del estado de salud de una población y de accesibilidad y calidad de los servicios de salud. En el año 2000, Argentina asumió, en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio, el compromiso de disminuir la TMI para el año 2015 a un tercio del valor del año 1990 y reducir las brechas entre jurisdicciones. El objetivo de este trabajo fue describir la evolución de la mortalidad infantil en Argentina y las brechas entre las jurisdicciones, su magnitud y sus causas, en función del cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio.

**Población y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo de la mortalidad infantil en Argentina en 1990 y de 2000 a 2013 sobre la base de publicaciones de estadísticas vitales de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación.

**Resultados.** Se constató un descenso en la TMI de 57,8%, en la tasa de mortalidad neonatal de 52,6% y en la tasa de mortalidad posneonatal de 63,8%. El coeficiente de Gini interprovincial para la TMI disminuyó un 27%. El riesgo atribuible poblacional disminuyó 16,6% para la TMI, 38,8% para la tasa de mortalidad neonatal y 51,5% para la tasa de mortalidad posneonatal en el año 2013 respecto de 1990.

**Conclusión.** Se constató un importante descenso en la mortalidad infantil y sus componentes, aunque insuficiente para alcanzar las metas de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. La disminución de la brecha de la TMI alcanzó la meta asumida; sin embargo, aún persisten inequidades.

**Palabras clave:** tasa de mortalidad infantil, Objetivos de Desarrollo del Milenio, disparidades en atención de salud, inequidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.216>

### INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad infantil (TMI) es un indicador del estado de salud de los niños y de la población en su conjunto y de las condiciones socioeconómicas en las que se encuentran. Además, es un indicador sensible de la accesibilidad y la calidad de los sistemas de servicios de salud.<sup>1-3</sup>

Sobre la mortalidad infantil,

influyen distintos determinantes según la edad de los niños. Entre los más pequeños (menores de 27 días), prevalecen los determinantes vinculados a los servicios de salud (atención del embarazo, parto y del neonato). En la salud de los más grandes (entre 28 y 365 días de vida), tienen mayor influencia las condiciones ambientales y socioeconómicas en las que crece y se desarrolla el niño.<sup>4</sup>

Cada nacimiento y cada defunción ocurridos en Argentina son registrados en un certificado legal y un informe estadístico. Los informes estadísticos de nacidos vivos (IENV) y de defunciones (IED) son consolidados a nivel jurisdiccional y nacional. Cada año, la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de la Nación publica las Estadísticas Vitales - Información básica, elaboradas a partir de los informes estadísticos correspondientes.<sup>5</sup>

En el año 2000, Argentina asumió, ante la Organización de las Naciones Unidas (ONU), el compromiso de alcanzar, para el año 2015, los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM). Dentro de los 9 ODM asumidos, el ODM 4 –Reducir la mortalidad infantil– propone reducir entre 1990 y 2015 en dos tercios la mortalidad infantil y la mortalidad de menores de 5 años y reducir 10% la desigualdad entre provincias.<sup>6</sup>

El objetivo de este trabajo fue describir la evolución de la mortalidad infantil en Argentina y las brechas entre las jurisdicciones, su magnitud y sus causas, en función del cumplimiento de los ODM.

- Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la Nación. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud de la Nación.
- Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Ministerio de Salud de la Nación.

#### Correspondencia:

Dra. Juliana Z. Finkelstein:  
julianazofinkelstein@hotmail.com

#### Financiamiento:

Ninguno.

#### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 31-8-2015

Aceptado: 17-12-2015



## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de la mortalidad infantil en Argentina sobre la base de los Anuarios de Estadísticas Vitales. Se analizaron los datos correspondientes al año 1990 (línea de base para el planteo de los ODM) y el período comprendido entre los años 2000 (a partir de la firma del compromiso de los ODM) y 2013 (último año con datos publicados), en función del cumplimiento de las metas asumidas en los ODM de alcanzar, para el año 2015, una TMI de 8,5‰, una tasa de mortalidad neonatal (TMN) de 5,2‰ y una tasa de mortalidad posneonatal (TMP) de 3,2‰.<sup>7</sup>

En el análisis se incluyeron los datos de todos los nacidos vivos y todas las defunciones de niños menores de un año (subdivididas en sus dos componentes: defunciones neonatales y posneonatales), ocurridas en la República Argentina, registradas según la jurisdicción de residencia de la madre.

Para analizar la mortalidad infantil y sus componentes, se utilizaron tasas y no los números absolutos para poder realizar comparaciones con otras poblaciones y a lo largo del tiempo.

La mortalidad infantil comprendió las defunciones de menores de un año. La TMI relacionó las defunciones infantiles ocurridas durante un año con el número de nacidos vivos registrados en el transcurso del mismo año

en determinado lugar y se expresó por 1000 nacidos vivos.<sup>8</sup>

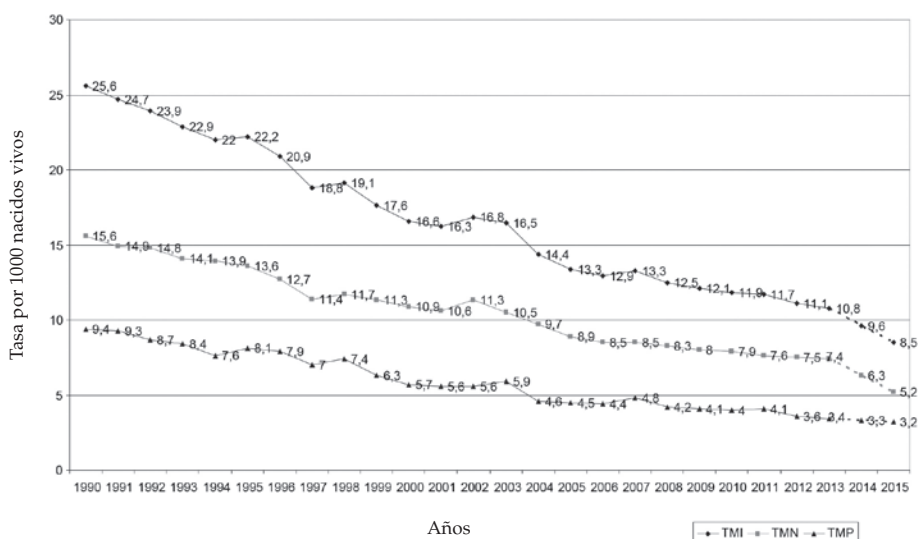
La mortalidad infantil estuvo compuesta por la mortalidad neonatal (defunciones ocurridas entre el nacimiento y los primeros 27 días de vida) y la posneonatal (defunciones ocurridas desde el fin del período neonatal hasta los 365 días de vida).

La TMI y la TMP se calcularon relacionando las defunciones de cada grupo de edad con los nacidos vivos y se expresaron por 1000 nacidos vivos.

La unidad de análisis fue el país y sus jurisdicciones. Las variables sanitarias utilizadas para analizar la magnitud y la estructura de causas de la mortalidad infantil y sus componentes fueron la TMI y sus componentes: TMN y TMP (variables cuantitativas continuas) y la mortalidad proporcional según causas (variables cuantitativas continuas).

Para analizar las inequidades entre las jurisdicciones, se observó la evolución del coeficiente de Gini interprovincial elaborado por la DEIS (variable cuantitativa continua) para la mortalidad infantil. El coeficiente de Gini es una medida de resumen, que permitió medir el grado de inequidad en la distribución del riesgo de morir en el primer año de vida. Los resultados posibles hubieran podido encontrarse entre 0 (perfecta igualdad) y 1 (total desigualdad).<sup>9</sup>

FIGURA 1: Evolución de la tasa de mortalidad infantil, neonatal y posneonatal, República Argentina, años 1990–2013, y metas para el descenso hasta 2015 según el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio



Fuente: DEIS. MSAL. Año 2013.

TMI: tasa de mortalidad infantil; TMN: tasa de mortalidad neonatal; TMP: tasa de mortalidad posneonatal.

Otro recurso utilizado para analizar la desigualdad fue el riesgo atribuible poblacional porcentual (RAP), que permitió estimar la proporción de la tasa de mortalidad estudiada que hubiera sido posible reducir si todas las jurisdicciones hubieran tenido la misma tasa que presentó la provincia con el valor más bajo (variable cuantitativa continua).<sup>10</sup> Se comparó el RAP para la TMI con cada uno de sus componentes entre el año 1990 y el año 2013.

Respecto de las consideraciones éticas, este trabajo relevó datos de una fuente secundaria (Estadísticas Vitales - Información básica). Su procesamiento por parte de la DEIS resguarda el secreto estadístico, por lo cual, para la realización de este estudio, no se requirió consentimiento.

## RESULTADOS

En el año 1990, en Argentina, se registraron 678 644 nacidos vivos y fallecieron 17 348 niños menores de un año (10 606 menores de 27 días y 6364 de entre 28 y 365 días de vida. La diferencia entre la mortalidad infantil y la suma de la neonatal y la posneonatal correspondió a defunciones infantiles sin otro detalle de edad). La TMI fue 25,6‰, la TMN fue 15,6‰, y la TMP fue 9,4‰.<sup>11</sup> La TMN representaba 60,9% de la TMI.

En el año 2013, en Argentina, se registraron 754 603 nacidos vivos y fallecieron 8174 niños menores de un año (5572 menores de 27 días y 2602 de entre 28 y 365 días de vida). La TMI fue 10,8‰, la TMN fue 7,4‰, y la TMP fue 3,4‰. La

TMN representaba 68,5% de la TMI<sup>12</sup> (Figura 1).

Desde 1990 y hasta 2013, se constató un descenso en la TMI de 57,8%; en la TMN, de 52,6%; y, en la TMP, de 63,8%.

## Mortalidad infantil según causas

La estructura de la mortalidad infantil según causas en Argentina presentó una distribución similar en los años analizados (Tabla 1).

La primera causa, en el año 1990 y en el período de 2000 a 2013, fueron las afecciones perinatales (prematurez, patologías propias del período perinatal, como la onfalitis, la sepsis del recién nacido o la membrana hialina, etc.), cuyo peso relativo osciló entre 49% y 52,4%. La segunda causa fueron las malformaciones congénitas, que han aumentado su peso relativo en la mortalidad infantil (18,1% en el año 1990 y 26,1% en 2013).<sup>11,12</sup>

La mortalidad proporcional por enfermedades respiratorias durante el período analizado osciló entre valores semejantes, con picos en los años 2003, 2007 y 2011.

Además, se observó un descenso lento pero sostenido en el peso relativo de las enfermedades infecciosas, que se interrumpió en el año 2011 y luego volvió a descender (Tabla 1).

## Mortalidad neonatal según causas

En los años analizados, se observó una estructura de causas similar en las muertes neonatales: las afecciones perinatales junto

Tabla 1: Evolución de las defunciones infantiles según causas principales expresada en números absolutos y como mortalidad proporcional. Total del país. República Argentina. Años 1990 y 2000-2013

Año	Total	Afecciones perinatales		Malformaciones congénitas		Enfermedades respiratorias		Enfermedades infecciosas y parasitarias		Causas externas		Otras causas	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1990	17 348	8600	49,6	3148	18,1	1464	8,4	1219	7	776	4,5	2141	12,3
2000	11 649	5955	51,1	2471	21,2	823	7,1	489	4,2	566	4,9	1345	11,5
2001	11 111	5588	50,3	2462	22,2	825	7,4	523	4,7	500	4,5	1213	10,9
2002	11 703	6101	52,1	2479	21,2	825	7	539	4,6	430	3,7	1329	11,4
2003	11 494	5775	50,2	2423	21,1	1107	9,6	518	4,5	389	3,4	1282	11,2
2004	10 576	5538	52,4	2410	22,8	770	7,3	384	3,6	352	3,3	1122	10,6
2005	9507	4924	51,8	2206	23,2	673	7,1	330	3,5	335	3,5	1039	10,9
2006	8986	4402	49	2253	25,1	727	8,1	362	4	293	3,3	949	10,6
2007	9300	4557	49	2096	22,5	875	9,4	413	4,4	318	3,4	1041	11,2
2008	9341	4724	50,6	2285	24,5	741	7,9	363	3,9	220	2,4	1008	10,8
2009	9026	4446	49,3	2257	25	726	8	346	3,8	262	2,9	989	11
2010	8961	4487	50,1	2275	25,4	675	7,5	305	3,4	260	2,9	959	10,7
2011	8878	4329	48,8	2220	25	764	8,6	528	5,9	262	3	775	8,7
2012	8227	4068	49,4	2175	26,4	609	7,4	288	3,5	247	3	840	10,2
2013	8174	4160	50,9	2134	26,1	565	6,9	287	3,5	230	2,8	798	9,8

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2013.

con las malformaciones congénitas fueron responsables de más de 95% de las defunciones neonatales. Si bien las afecciones perinatales predominaron a lo largo de todo el período, su peso relativo fue disminuyendo, mientras el peso relativo de las defunciones por malformaciones congénitas fue aumentando. En el año 1990, las afecciones perinatales representaban 77,3% de las defunciones neonatales y las malformaciones congénitas representaban 15,8%. En el año 2013, las afecciones perinatales representaban 69,9% de las defunciones neonatales y las malformaciones congénitas, 25,9%<sup>11,12</sup> (Tabla 2).

#### Mortalidad posneonatal según causas

La estructura de la mortalidad posneonatal según causas fue similar en los años analizados<sup>11,12</sup> (Tabla 3).

Las malformaciones congénitas fueron la primera causa de defunciones posneonatales, que oscilaron entre 20% y 26,6%; seguidas por las enfermedades respiratorias, que oscilaron entre 19,8% y 25,5%, excepto en los años 2002, 2003 y 2007, en los que las afecciones respiratorias fueron la primera causa de muerte.

Las defunciones por enfermedades infecciosas presentaron, en 1990, su mayor peso relativo

TABLA 2: Evolución de las defunciones neonatales según causas principales expresada en números absolutos y como mortalidad proporcional. Total del país. República Argentina. Años 1990 y 2000-2013

Años	Total	Afecciones perinatales		Malformaciones congénitas		Otras causas	
		N	%	N	%	N	%
1990	10606	8201	77,3	1679	15,8	726	6,8
2000	7650	5603	73,2	1645	21,5	402	5,3
2001	7264	5293	72,9	1615	22,2	356	4,9
2002	7829	5772	73,7	1708	21,8	349	4,5
2003	7345	5423	73,8	1599	21,8	323	4,4
2004	7172	5212	72,7	1656	23,1	304	4,2
2005	6307	4598	72,9	1460	23,1	249	3,9
2006	5903	4136	70,1	1497	25,4	270	4,6
2007	5964	4270	71,6	1428	23,9	266	4,5
2008	6196	4429	71,5	1531	24,7	236	3,8
2009	5956	4141	69,5	1532	25,7	283	4,8
2010	5942	4130	69,5	1553	26,1	259	4,4
2011	5751	3957	68,8	1507	26,2	287	5
2012	5541	3807	68,7	1507	27,2	227	4,1
2013	5572	3897	69,9	1441	25,9	234	4,2

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2013.

TABLA 3: Evolución de las defunciones posneonatales según causas principales expresada en números absolutos y como mortalidad proporcional. Total del país. República Argentina. Años 1990 y 2000-2013

Año	Total	Malformaciones congénitas		Enfermedades respiratorias		Enfermedades infecciosas y parasitarias		Afecciones perinatales		Causas externas		Otras causas	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1990	6364	1431	22,5	1264	19,9	1031	16,2	268	4,2	616	9,7	1754	27,6
2000	3999	821	20,5	791	19,8	391	9,8	341	8,5	467	11,7	1188	29,7
2001	3847	847	22	782	20,3	444	11,5	293	7,6	417	10,8	1064	27,7
2002	3874	771	19,9	778	20,1	423	10,9	329	8,5	366	9,4	1207	31,2
2003	4149	824	19,9	1057	25,5	462	11,1	352	8,5	338	8,1	1116	26,9
2004	3402	754	22,2	743	21,8	335	9,8	325	9,6	279	8,2	966	28,4
2005	3200	746	23,3	650	20,3	283	8,8	326	10,2	289	9	906	28,3
2006	3083	756	24,5	685	22,2	324	10,5	266	8,6	242	7,8	810	26,3
2007	3336	668	20	830	24,9	358	10,7	287	8,6	271	8,1	922	27,6
2008	3145	754	24	708	22,5	318	10,1	295	9,4	183	5,8	887	28,2
2009	3070	725	23,6	689	22,4	291	9,5	305	9,9	226	7,4	834	27,2
2010	3019	722	23,9	639	21,2	253	8,4	357	11,8	224	7,4	824	27,3
2011	3127	713	22,8	711	22,7	321	10,3	372	11,9	220	7	790	25,3
2012	2686	668	24,9	582	21,7	238	8,9	259	9,6	207	7,7	732	27,3
2013	2602	693	26,6	535	20,6	235	9	263	10,1	184	7,1	692	26,6

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2013.

(16,2%) y, en el período de 2000 a 2013, oscilaron entre 8,4% y 11,5%.

En la mortalidad proporcional por afecciones perinatales y por causas externas, se evidenció un comportamiento similar en el período analizado (Tabla 3).

### Brechas en la mortalidad infantil y sus componentes entre las jurisdicciones

Entre los años 1990 y 2013, se observó una disminución en el coeficiente de Gini interprovincial de la TMI de 27% (Tabla 4).

El RAP para la TMI evidenció una disminución de 16,6% entre los años analizados. Mientras, en el año 1990, el RAP era de 34,4%, en el año 2013, se redujo a 28,7%.

En el caso del RAP para la TMN, se observó una reducción de 38,8% entre 1990 y 2013. En el año 1990, el RAP para la TMN era de 39,7%; en el año 2013, fue 24,3%.

En el RAP para la TMP, se constató una disminución de 51,5% entre los años analizados. Mientras, en el año 1990, el RAP era de 78,7%, en el año 2013, se redujo a 38,2% (Tabla 5).

TABLA 4: Evolución del coeficiente de Gini para la tasa de mortalidad infantil interprovincial. Años 1990 y 2000-2013

Año	Gini (TMI)
1990	0,100
2000	0,124
2001	0,122
2002	0,130
2003	0,118
2004	0,117
2005	0,104
2006	0,100
2007	0,090
2008	0,092
2009	0,091
2010	0,088
2011	0,084
2012	0,081
2013	0,073

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2013.

TMI: tasa de mortalidad infantil.

TABLA 5: Comparación de la tasa de mortalidad infantil, neonatal y posneonatal según jurisdicciones y riesgo atribuible poblacional porcentual. Años 1990 y 2013

Jurisdicción	TMI		TMN		TMP	
	Año 1990	Año 2013	Año 1990	Año 2013	Año 1990	Año 2013
<b>Total del país</b>	<b>25,6‰</b>	<b>10,8‰</b>	<b>15,6‰</b>	<b>7,4‰</b>	<b>9,4‰</b>	<b>3,4‰</b>
CABA	16,8‰	8,9‰	11,2‰	6,5‰	5,5‰	2,5‰
Buenos Aires	24,2‰	11‰	14,9‰	7,2‰	8,8‰	3,7‰
Catamarca	34,6‰	9,7‰	19,6‰	7‰	13,3‰	2,7‰
Córdoba	22,2‰	9,6‰	14,2‰	6,5‰	7,5‰	3,2‰
Corrientes	31,7‰	14,9‰	18,1‰	11,4‰	13,3‰	3,5‰
Chaco	35,8‰	11,6‰	21,2‰	6,5‰	14,6‰	5,1‰
Chubut	20,6‰	9,3‰	13,1‰	6,2‰	7‰	3,2‰
Entre Ríos	24,3‰	9,2‰	15,9‰	6,2‰	8,2‰	3‰
Formosa	33,2‰	14,2‰	17,3‰	9,3‰	15,8‰	7,9‰
Jujuy	35,8‰	11,8‰	17,2‰	7,8‰	16,4‰	4‰
La Pampa	22,1‰	9,9‰	15,7‰	7,6‰	5,4‰	2,3‰
La Rioja	28,8‰	12‰	19,3‰	8,6‰	9,5‰	3,4‰
Mendoza	21,1‰	8,5‰	14,1‰	6,2‰	6,9‰	2,3‰
Misiones	31,8‰	10,4‰	19,9‰	6,6‰	12‰	3,8‰
Neuquén	16,9‰	10,3‰	9,4‰	6,6‰	7,6‰	3,7‰
Río Negro	23,1‰	11,4‰	13,6‰	8,2‰	8,7‰	3,3‰
Salta	32,3‰	14,1‰	16,7‰	9,7‰	15,5‰	4,5‰
San Juan	24,4‰	12,3‰	15‰	8,1‰	9,3‰	4,2‰
San Luis	29,7‰	8,6‰	18,6‰	6‰	10,9‰	2,6‰
Santa Cruz	20,7‰	9,5‰	14,4‰	6,7‰	6,3‰	2,8‰
Santa Fe	28,3‰	9,8‰	19,1‰	7,2‰	8,9‰	2,6‰
Santiago del Estero	28,3‰	11,5‰	14,6‰	7,9‰	10,8‰	3,6‰
Tucumán	28,5‰	13,1‰	16,8‰	10,2‰	9,5‰	2,9‰
Tierra del Fuego	27,9‰	7,7‰	25,9‰	5,6‰	2‰	2,1‰
<b>RAP</b>	<b>34,4%</b>	<b>28,7%</b>	<b>28,2%</b>	<b>24,3%</b>	<b>78,7%</b>	<b>38,2%</b>

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2013.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; TMI: tasa de mortalidad infantil; TMN: tasa de mortalidad neonatal; TMP: tasa de mortalidad posneonatal; RAP: riesgo atribuible poblacional porcentual.

## DISCUSIÓN

Para poder comparar estos resultados con otros países de la región y del mundo, fue necesario recurrir a fuentes de organismos internacionales. Sin embargo, la heterogeneidad de la calidad de las estadísticas vitales entre los diferentes países motivó la necesidad de utilizar mecanismos de ajuste.

El Grupo Interagencias de la ONU<sup>13</sup> publica anualmente sus estimaciones de las TMI corregidas para cada uno de los países.

Según este Grupo, la TMI, en el año 1990, en Argentina, fue 24‰ y, en el año 2011 (último año publicado), fue 13‰, lo cual implicó un descenso de 45,8%.

En el mismo período, la TMI mundial presentó un descenso de 39,3% (con una TMI, en 1990, de 61‰ y 37‰ en 2011). Para los mismos autores, en el conjunto de la región de América Latina y el Caribe, se registró un descenso en la TMI de 61,9%; en Europa y Asia Central, el descenso fue 55%; en Medio Oriente y África del Norte, descendió 51,9%; en África Subsahariana, descendió 35,5%; en Asia Oriental y el Pacífico, el descenso fue 59,5%; y, en Asia Meridional, fue 43,5%.<sup>14</sup>

Es decir que, para el Grupo Interagencias, Argentina disminuyó su TMI más que la totalidad del mundo y que algunas regiones; sin embargo, el porcentaje de descenso fue menor que el observado en otras regiones, entre ellas, América Latina.

En el período analizado, mientras en Argentina la TMN representaba 60,9% de la TMI en 1990 y pasó a 68,5% en 2013, en el mundo, en el año 1990, la TMN representaba 53,6% de la TMI y, en el año 2013, aumentó a 58,2%.

En el análisis de la estructura de la *mortalidad infantil* según causas en Argentina, se observó que, desde 1990, la primera causa de defunciones infantiles fueron las afecciones perinatales y, en segundo lugar, las malformaciones congénitas. A nivel mundial, desde el año 1990 hasta 2010 (último año publicado con datos de mortalidad según causas desagregadas), la estructura de las causas de la mortalidad infantil se ha modificado, principalmente, debido a la disminución de las enfermedades infecciosas, que, en 1990, representaban la primera causa y fueron reemplazadas, en 2010, por las afecciones del período perinatal, por lo que quedaron en segundo lugar. En tercer lugar, desde 1990, se encontraron las malformaciones congénitas.<sup>15,16</sup>

Dentro de la *mortalidad neonatal*, a nivel mundial, en todo el período analizado,

se destacaron, en primer término, las causas relacionadas con afecciones perinatales, de manera similar a lo ocurrido en Argentina. Luego, en menor proporción, les siguieron las causas infecciosas (en Argentina, representan un porcentaje marginal) y, en tercer lugar, las malformaciones congénitas (segunda causa de mortalidad neonatal en Argentina).<sup>15,16</sup>

En la *mortalidad posneonatal*, en todo el mundo, predominaron las defunciones debidas a enfermedades infecciosas en los años analizados (62,8% en el año 1990 y 48,6% en el año 2010). Luego se observaron las enfermedades tropicales y la malaria, las deficiencias nutricionales, las afecciones perinatales, las anomalías congénitas y las causas externas (de 5% a 10% cada una, cada año). La estructura de causas de mortalidad posneonatal fue particularmente diferente en Argentina, donde la primera causa fueron las malformaciones congénitas, luego las enfermedades respiratorias, las afecciones perinatales, después las enfermedades infecciosas y parasitarias y las causas externas.<sup>15,16</sup>

El menor peso relativo de las enfermedades infecciosas, parasitarias, respiratorias y por desnutrición en Argentina, en comparación con la estructura de causas de muerte infantil en el mundo, evidencia que nuestro país se encuentra en una etapa de mayor desarrollo.<sup>17</sup>

Es importante señalar que la estructura de causas de la mortalidad infantil en el mundo está fuertemente determinada por la estructura de causas de las defunciones infantiles en Asia y África, que representan más del 90% de las muertes en el primer año de vida en el mundo.<sup>14</sup>

Sin embargo, el hecho de que países vecinos con un desarrollo similar al nuestro hayan logrado disminuir su riesgo de muerte infantil en mayor medida que Argentina señala la necesidad de profundizar las estrategias que garanticen el acceso de la población a la atención de salud y la calidad de los servicios de atención.

Conocer la estructura de causas de la mortalidad infantil y cada uno de sus componentes resulta un insumo indispensable para la planificación estratégica de políticas públicas para el mejoramiento de la atención de la salud materno-infantil.

El análisis de las causas de la mortalidad neonatal evidenció la necesidad de profundizar las estrategias para mejorar el acceso a la atención de salud oportuna y adecuada del embarazo y el parto, y el cuidado óptimo del recién nacido.

Las causas de la mortalidad posneonatal



señalaron la necesidad de continuar los cuidados de salud más allá del período neonatal, sobre todo, en los pacientes con riesgo biológico o socioambiental.

Entre las debilidades que presenta este trabajo, debe señalarse que se analizaron datos publicados por la DEIS, provenientes del Sistema de Estadísticas Vitales, basados en los IENV e IED, y que el subregistro del evento (nacimiento o defunción) o la incorrecta identificación de la causa de muerte en los IED podrían afectar los resultados del análisis.

Sin embargo, entre las fortalezas, cabe señalar que más de 99,5% de los nacimientos en nuestro país son institucionales y que la confección simultánea del IED y el certificado de defunción es obligatoria para la inhumación de los cuerpos, lo cual disminuye la posibilidad de subregistro de estos eventos.

## CONCLUSIÓN

Desde 1990 y hasta 2013, en Argentina, se constató un descenso en la mortalidad infantil y cada uno de sus componentes (en la TMI, de 57,8%; en la TMN, de 52,6%; y, en la TMP, de 63,8%).

En el año 2013, se registró una TMI de 10,8%, una TMN de 7,4% y una TMP de 3,4%, que parecería insuficiente para alcanzar las metas fijadas por los ODM, que implican alcanzar, para el año 2015, una TMI de 8,5%, una TMN de 5,2% y una TMP de 3,2%.

Las desigualdades en la TMI y cada uno de sus componentes han disminuido en los años analizados en Argentina. El coeficiente de Gini interprovincial para la TMI ha descendido 27% en el año 2013 con respecto al año 1990, lo que superó el compromiso asumido en los ODM de alcanzar una reducción del 10%. Sin embargo, aún persisten inequidades en el riesgo de morir en el primer año de vida en Argentina. ■

## REFERENCIAS

- Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio. Informe de 2014. Nueva York, 2014. [Acceso: 6 de agosto de 2014]. Disponible en: [http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/spanish/UNDP\\_MDGReport\\_SP\\_2014Final1.pdf](http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/spanish/UNDP_MDGReport_SP_2014Final1.pdf).
- United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations-Population Division. Levels and trends in child mortality. Report 2014. Nueva York, 2014. [Acceso: 4 de abril de 2015]. Disponible en: [http://www.unicef.org/spanish/media/files/Levels\\_and\\_Trends\\_in\\_Child\\_Mortality\\_2014\(1\).pdf](http://www.unicef.org/spanish/media/files/Levels_and_Trends_in_Child_Mortality_2014(1).pdf).
- Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez. Nota descriptiva N.º 178. Ginebra, 2014. [Acceso: 1 de septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil. República Argentina, 2003-2012. Buenos Aires, 2014. [Acceso: 1 de marzo de 2015]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis\\_mortalidad\\_materno\\_infantil\\_argentina-2003-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf).
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Sistema Estadístico de Salud y Sistemas de Vigilancia Epidemiológica. Objetivos y Funcionamiento. Buenos Aires, 2015. [Acceso: 10 de abril de 2015]. Disponible en: [http://www.deis.msal.gov.ar/quienes\\_funcion.htm](http://www.deis.msal.gov.ar/quienes_funcion.htm).
- Brisson ME, García Conde S, Di Pietro L. Objetivos de Desarrollo del Milenio. La Cumbre del Milenio y los compromisos internacionales. Buenos Aires: Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales; 2014. [Acceso: 1 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://www.politicassociales.gov.ar/odm/ODM\\_SerieDocumentoTrabajo/ODM\\_SerieDocumentoTrabajoN1.pdf](http://www.politicassociales.gov.ar/odm/ODM_SerieDocumentoTrabajo/ODM_SerieDocumentoTrabajoN1.pdf).
- Argentina. Presidencia de la Nación. Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales. Objetivos de Desarrollo del Milenio. Informe País Argentina 2012. Buenos Aires, 2012. [Acceso: 10 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.politicassociales.gov.ar/odm/pdf/IP2012.pdf>.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Definiciones y conceptos en estadísticas de salud. Buenos Aires, 2015. [Acceso: 21 de octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/definiciones.htm#5>.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Indicadores básicos Argentina 2014. Buenos Aires, 2014. [Acceso: 10 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://www.deis.msal.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores\\_2014.pdf](http://www.deis.msal.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores_2014.pdf).
- Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, Loyola E, et al. Métodos de medición de las desigualdades de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002;12(6):398-415.
- Argentina. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Secretaría de Salud. Estadísticas de salud. Estadísticas vitales. Información básica. Año 1990. Serie 5. Número 34. Buenos Aires, 1992.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Año 2013. Buenos Aires, 2014. [Acceso: 10 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro57.pdf>.
- United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations-Population Division. Levels and trends in child mortality. Report 2012. Pág. 15. New York, 2012. [Acceso: 7 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF\\_2012\\_child\\_mortality\\_for\\_web\\_0904.pdf](http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF_2012_child_mortality_for_web_0904.pdf).
- United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations-Population Division. Levels and trends in child mortality. Report 2012. Pág. 27. New York, 2012. [Acceso: 7 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF\\_2012\\_child\\_mortality\\_for\\_web\\_0904.pdf](http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF_2012_child_mortality_for_web_0904.pdf).
- Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9947):957-79.
- Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2071-94.
- Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49(4):509-38.

# Trend in infant mortality rate in Argentina within the framework of the Millennium Development Goals

Juliana Z. Finkelstein M.D.<sup>a</sup>, Mariana Duhau M.D.<sup>a</sup>, Ana Speranza M.D.<sup>c</sup>,  
Lic. Élica Marconi B.S.<sup>b</sup> and Lic. Paola Escobar B.S.<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Infant mortality rate (IMR) is an indicator of the health status of a population and of the quality of and access to health care services. In 2000, and within the framework of the Millennium Development Goals, Argentina committed to achieve by 2015 a reduction by two thirds of its 1990 infant mortality rate, and to identify and close inter-jurisdictional gaps. The objective of this article is to describe the trend in infant mortality rate in Argentina and inter-jurisdictional gaps, infant mortality magnitude and causes, in compliance with the Millennium Development Goals.

**Population and methods.** A descriptive study on infant mortality was conducted in Argentina in 1990 and between 2000 and 2013, based on vital statistics data published by the Health Statistics and Information Department of the Ministry of Health of Argentina.

**Results.** The following reductions were confirmed: 57.8% in IMR, 52.6% in neonatal mortality rate and 63.8% in post-neonatal mortality rate. The inter-provincial Gini coefficient for IMR decreased by 27%. The population attributable risk decreased by 16.6% for IMR, 38.8% for neonatal mortality rate and 51.5% for post-neonatal mortality rate in 2013 versus 1990.

**Conclusion.** A significant reduction in infant mortality and its components has been shown, but not enough to meet the Millennium Development Goals. The reduction in IMR gaps reached the set goal; however, inequalities still persist.

**Key words:** *infant mortality rate, Millennium Development Goals, health care disparities, inequality.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.216>

## INTRODUCTION

Infant mortality rate (IMR) is an indicator of the health status and the socioeconomic condition of children and of a population as a whole. It is also a sensitive indicator of the quality of and access to health care services.<sup>1-3</sup>

There are several determinants affecting infant mortality, depending on children's age. Among younger infants (younger than 27 days old), health care

service determinants prevail (antenatal, childbirth and neonatal care), while among older infants (between 28 and 365 days old), health environmental and socioeconomic factors play a more important role in a child's growth and development.<sup>4</sup>

All births and deaths occurring in Argentina are recorded on a legally binding certificate and included in a statistical report. Live birth statistical reports (LBSRs) and death statistical reports (DSRs) are consolidated at a national and jurisdictional level. Every year, the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística e Información en Salud, DEIS) of the Ministry of Health (MoH) of Argentina publishes a report called Vital Statistics - Basic information, based on the corresponding statistical reports.<sup>5</sup>

In 2000, Argentina committed, before the United Nations Organization (UN), to meet the Millennium Development Goals (MDGs) by 2015. Among the nine MDGs that have been set forth, MDG 4 (Reduce child mortality) proposes to reduce by two thirds, between 1990 and 2015, the under-five mortality rate and to reduce by 10% inter-provincial inequalities.<sup>6</sup>

The objective of this article is to describe trends in infant mortality rate in Argentina and inter-jurisdictional gaps, infant mortality magnitude and causes, in compliance with the MDGs.

## POPULATION AND METHODS

A descriptive study on infant mortality in Argentina was conducted based on vital statistics annual reports. Data were analyzed for 1990 (baseline for MDGs) and for the period between

- National Department of Mother and Child Health. Ministry of Health of Argentina. Department of Public Health. School of Medicine. Universidad de Buenos Aires.
- Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística e Información en Salud, DEIS). Ministry of Health of Argentina.
- National Department of Mother and Child Health. Ministry of Health of Argentina.

### E-mail address:

Juliana Z. Finkelstein, M.D.:  
julianazofinkelstein@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 08-31-2015

Accepted: 12-17-2015

2000 (year when commitment to the MDGs was signed) and 2013 (the latest year with published data), based on the achievement of MDGs by 2015: an 8.5‰ IMR, a 5.2‰ neonatal mortality rate (NMR) and a 3.2‰ post-neonatal mortality rate (PNMR).<sup>7</sup>

Analysis included data on all live births and all deaths of infants younger than one year old (subdivided into the two IMR components: neonatal deaths and post-neonatal deaths), occurred in Argentina and recorded by jurisdiction of maternal place of residence.

For the analysis of infant mortality and its components, instead of absolute numbers, rates were used to make comparisons with other populations and over time.

Infant mortality comprises deaths among infants younger than one year old. IMR was related to infant deaths occurred over one year and to the number of recorded live births over that same year in a given place and expressed per 1000 live births.<sup>8</sup>

Infant mortality included neonatal mortality (deaths occurring between birth and 27 days of life) and post-neonatal mortality (deaths occurring between 28 and 365 days of life).

NMR and PNMR were estimated by relating deaths in each age group to live births, and were expressed per 1000 live births.

The unit of analysis was the country and its

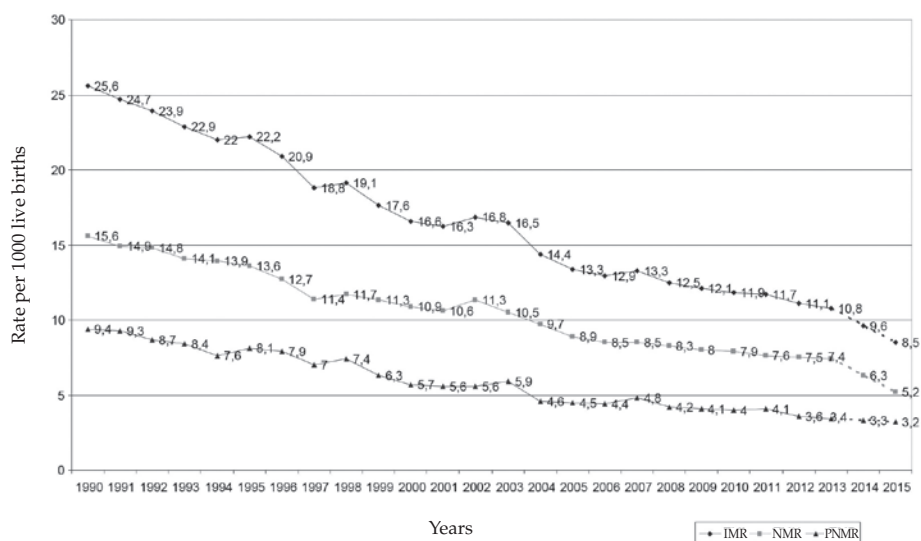
jurisdictions. Health outcome measures used to analyze the magnitude and structure of causes of infant mortality and its components included IMR and the following components: NMR and PNMR (continuous quantitative outcome measures) and proportional mortality by cause (continuous quantitative outcome measure).

For the analysis of inequalities among jurisdictions, trends in the inter-provincial Gini coefficient (continuous quantitative outcome measure) for infant mortality developed by the DEIS were studied. The Gini coefficient provides a summary metric used to measure the level of inequality in terms of risk of death distribution in the first year of life. Possible results may have been stated as a value between 0 (perfect equality) and 1 (absolute inequality).<sup>9</sup>

Another resource used to analyze inequalities was the population attributable risk (PAR) percent, which helped to estimate the proportion of mortality rate studied that would have been reduced if the mortality rate in all jurisdictions had been the same as in the province with the lowest rate (continuous quantitative outcome measure).<sup>10</sup> The PAR for IMR was compared to each IMR component between 1990 and 2013.

Regarding ethical considerations, it should be noted that data used in this study were obtained from a secondary source (Vital Statistics - Basic information). Data processing by the DEIS

FIGURE 1: Trends in infant, neonatal and post-neonatal mortality rates in Argentina, 1990–2013, and reduction targets by 2015 in compliance with the Millennium Development Goals



Source: DEIS. MoH. Year 2013.

IMR: infant mortality rate; NMR: neonatal mortality rate; PNMR: post-neonatal mortality rate.

protects statistical secrecy, so no consent was required for this study.

## RESULTS

In 1990, in Argentina, 678 644 live births and 17 348 under-one deaths were recorded (10 606 younger than 27 days old and 6364 between 28 and 365 days old). The difference between infant mortality and neonatal and post-neonatal mortality combined corresponded to other infant deaths without age details). IMR was 25.6‰, NMR was 15.6‰ and PNMR was 9.4‰.<sup>11</sup> NMR accounted for 60.9% of IMR.

In 2013, in Argentina, 754 603 live births and 8174 under-one deaths were recorded (5572 younger than 27 days old and 2602 between 28 and 365 days old). IMR was 10.8‰, NMR was 7.4‰ and PNMR was 3.4‰. NMR accounted for 68.5% of IMR<sup>12</sup> (Figure 1).

Between 1990 and 2013, the following reductions were confirmed: 57.8% in IMR, 52.6% in NMR, and 63.8% in PNMR.

### Infant mortality by cause

Infant mortality structure by cause of death in Argentina showed a similar distribution across the years included in the analysis (Table 1).

The leading cause of death in 1990 and in the 2000-2013 period were perinatal conditions (prematurity, conditions typical of the perinatal period, such as omphalitis, neonatal sepsis or hyaline membrane disease), whose relative

significance ranged between 49% and 52.4%. The second leading cause of death were congenital malformations, whose relative significance in infant mortality has increased (from 18.1% in 1990 to 26.1% in 2013).<sup>11,12</sup>

Similar values were observed in proportional mortality caused by respiratory diseases in the analyzed period, which peaked in 2003, 2007 and 2011.

In addition, a slow but steady reduction was observed in the relative significance of infectious diseases, which was interrupted in 2011 and then reduced once again (Table 1).

### Neonatal mortality by cause

In the studied years, a similar structure was observed in relation to neonatal mortality causes: perinatal conditions and congenital malformations accounted for more than 95% of neonatal deaths. Although perinatal conditions predominated over the entire period, their relative significance decreased, while that of deaths caused by congenital malformations increased. In 1990, perinatal conditions accounted for 77.3% of neonatal deaths, while congenital malformations corresponded to 15.8%. In 2013, perinatal conditions accounted for 69.9% of neonatal deaths, while congenital malformations corresponded to 25.9%<sup>11,12</sup> (Table 2).

### Post-neonatal mortality by cause

The structure of post-neonatal mortality

TABLE 1: Trends in infant mortality by leading causes expressed in absolute numbers and as proportional mortality. Total for the country. Argentina. Years 1990 and 2000-2013

Year	Total	Perinatal conditions		Congenital malformations		Respiratory diseases		Infectious and parasitic diseases		External causes		Other causes	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1990	17 348	8600	49.6	3148	18.1	1464	8.4	1219	7	776	4.5	2141	12.3
2000	11 649	5955	51.1	2471	21.2	823	7.1	489	4.2	566	4.9	1345	11.5
2001	11 111	5588	50.3	2462	22.2	825	7.4	523	4.7	500	4.5	1213	10.9
2002	11 703	6101	52.1	2479	21.2	825	7	539	4.6	430	3.7	1329	11.4
2003	11 494	5775	50.2	2423	21.1	1107	9.6	518	4.5	389	3.4	1282	11.2
2004	10 576	5538	52.4	2410	22.8	770	7.3	384	3.6	352	3.3	1122	10.6
2005	9507	4924	51.8	2206	23.2	673	7.1	330	3.5	335	3.5	1039	10.9
2006	8986	4402	49	2253	25.1	727	8.1	362	4	293	3.3	949	10.6
2007	9300	4557	49	2096	22.5	875	9.4	413	4.4	318	3.4	1041	11.2
2008	9341	4724	50.6	2285	24.5	741	7.9	363	3.9	220	2.4	1008	10.8
2009	9026	4446	49.3	2257	25	726	8	346	3.8	262	2.9	989	11
2010	8961	4487	50.1	2275	25.4	675	7.5	305	3.4	260	2.9	959	10.7
2011	8878	4329	48.8	2220	25	764	8.6	528	5.9	262	3	775	8.7
2012	8227	4068	49.4	2175	26.4	609	7.4	288	3.5	247	3	840	10.2
2013	8174	4160	50.9	2134	26.1	565	6.9	287	3.5	230	2.8	798	9.8

Source: DEIS. MoH. Year 2013.



by cause of death was similar across the years included in the analysis<sup>11,12</sup> (Table 3).

Congenital malformations were the leading cause of post-neonatal deaths, ranging from 20% to 26.6%, followed by respiratory diseases, ranging from 19.8% to 25.5%, except in 2002, 2003 and 2007, when respiratory diseases became the leading cause of death.

The greatest relative significance (16.2%) of infectious diseases as a cause of death was observed in 1990, while in the 2000-2013 period they ranged between 8.4% and 11.5%.

Proportional mortality caused by perinatal conditions and external causes behaved similarly in the analyzed period (Table 3).

### Inter-jurisdictional gaps in infant mortality and its components

Between 1990 and 2013, the inter-provincial Gini coefficient for IMR decreased by 27% (Table 4).

The PAR for IMR also decreased by 16.6% in the studied years. While the PAR was 34.4% in 1990, it decreased to 28.7% in 2013.

TABLE 2: Trends in neonatal mortality by leading causes expressed in absolute numbers and as proportional mortality. Total for the country. Argentina. Years 1990 and 2000-2013

Years	Total	Perinatal conditions		Congenital malformations		Other causes	
		N	%	N	%	N	%
1990	10606	8201	77.3	1679	15.8	726	6.8
2000	7650	5603	73.2	1645	21.5	402	5.3
2001	7264	5293	72.9	1615	22.2	356	4.9
2002	7829	5772	73.7	1708	21.8	349	4.5
2003	7345	5423	73.8	1599	21.8	323	4.4
2004	7172	5212	72.7	1656	23.1	304	4.2
2005	6307	4598	72.9	1460	23.1	249	3.9
2006	5903	4136	70.1	1497	25.4	270	4.6
2007	5964	4270	71.6	1428	23.9	266	4.5
2008	6196	4429	71.5	1531	24.7	236	3.8
2009	5956	4141	69.5	1532	25.7	283	4.8
2010	5942	4130	69.5	1553	26.1	259	4.4
2011	5751	3957	68.8	1507	26.2	287	5
2012	5541	3807	68.7	1507	27.2	227	4.1
2013	5572	3897	69.9	1441	25.9	234	4.2

Source: DEIS. MoH. Year 2013.

TABLE 3: Trends in post-neonatal mortality by leading causes expressed in absolute numbers and as proportional mortality. Total for the country. Argentina. Years 1990 and 2000-2013

Years	Total	Congenital malformations		Respiratory diseases		Infectious and parasitic diseases		Perinatal conditions		External causes		Other causes	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1990	6364	1431	22.5	1264	19.9	1031	16.2	268	4.2	616	9.7	1754	27.6
2000	3999	821	20.5	791	19.8	391	9.8	341	8.5	467	11.7	1188	29.7
2001	3847	847	22	782	20.3	444	11.5	293	7.6	417	10.8	1064	27.7
2002	3874	771	19.9	778	20.1	423	10.9	329	8.5	366	9.4	1207	31.2
2003	4149	824	19.9	1057	25.5	462	11.1	352	8.5	338	8.1	1116	26.9
2004	3402	754	22.2	743	21.8	335	9.8	325	9.6	279	8.2	966	28.4
2005	3200	746	23.3	650	20.3	283	8.8	326	10.2	289	9	906	28.3
2006	3083	756	24.5	685	22.2	324	10.5	266	8.6	242	7.8	810	26.3
2007	3336	668	20	830	24.9	358	10.7	287	8.6	271	8.1	922	27.6
2008	3145	754	24	708	22.5	318	10.1	295	9.4	183	5.8	887	28.2
2009	3070	725	23.6	689	22.4	291	9.5	305	9.9	226	7.4	834	27.2
2010	3019	722	23.9	639	21.2	253	8.4	357	11.8	224	7.4	824	27.3
2011	3127	713	22.8	711	22.7	321	10.3	372	11.9	220	7	790	25.3
2012	2686	668	24.9	582	21.7	238	8.9	259	9.6	207	7.7	732	27.3
2013	2602	693	26.6	535	20.6	235	9	263	10.1	184	7.1	692	26.6

Source: DEIS. MoH. Year 2013.



The PAR for NMR also reduced between 1990 and 2013, by 38.8%. While it was 39.7% in 1990, it decreased to 24.3% in 2013.

A reduction of 51.5% was proven in the PAR for PNMR in the studied years. While it was 78.7% in 1990, it decreased to 38.2% in 2013 (Table 5).

## DISCUSSION

In order to compare these results with those of other countries at a regional and worldwide level, it was necessary to use sources from international organizations. However, heterogeneity in the quality of vital statistics among the different countries required using adjustment mechanisms.

The UN Inter-agency Group<sup>13</sup> publishes its annual estimations of IMR corrected for each country.

According to this group, in Argentina, IMR was 24‰ in 1990 and 13‰ in 2011 (latest year with published data), which implies a 45.8% reduction.

In the same period, IMR reduced worldwide by 39.3% (1990: 61‰ versus 2011: 37‰). The same authors also reported that IMR decreased by 61.9% in Latin America and the Caribbean as

TABLE 4: Trends in the Gini coefficient for the inter-provincial mortality rate. 1990 and 2000-2013

Year	Gini (IMR)
1990	0.100
2000	0.124
2001	0.122
2002	0.130
2003	0.118
2004	0.117
2005	0.104
2006	0.100
2007	0.090
2008	0.092
2009	0.091
2010	0.088
2011	0.084
2012	0.081
2013	0.073

Source: DEIS. MoH. Year 2013.

IMR: infant mortality rate.

TABLE 5: Comparison among infant, neonatal and post-neonatal mortality rates by jurisdiction and population attributable risk percent. Years 1990 and 2013

Jurisdiction	IMR		NMR		PNMR	
	Year 1990	Year 2013	Year 1990	Year 2013	Year 1990	Year 2013
<b>Total for the country</b>	<b>25.6‰</b>	<b>10.8‰</b>	<b>15.6‰</b>	<b>7.4‰</b>	<b>9.4‰</b>	<b>3.4‰</b>
CABA	16.8‰	8.9‰	11.2‰	6.5‰	5.5‰	2.5‰
Buenos Aires	24.2‰	11‰	14.9‰	7.2‰	8.8‰	3.7‰
Catamarca	34.6‰	9.7‰	19.6‰	7‰	13.3‰	2.7‰
Córdoba	22.2‰	9.6‰	14.2‰	6.5‰	7.5‰	3.2‰
Corrientes	31.7‰	14.9‰	18.1‰	11.4‰	13.3‰	3.5‰
Chaco	35.8‰	11.6‰	21.2‰	6.5‰	14.6‰	5.1‰
Chubut	20.6‰	9.3‰	13.1‰	6.2‰	7‰	3.2‰
Entre Ríos	24.3‰	9.2‰	15.9‰	6.2‰	8.2‰	3‰
Formosa	33.2‰	14.2‰	17.3‰	9.3‰	15.8‰	7.9‰
Jujuy	35.8‰	11.8‰	17.2‰	7.8‰	16.4‰	4‰
La Pampa	22.1‰	9.9‰	15.7‰	7.6‰	5.4‰	2.3‰
La Rioja	28.8‰	12‰	19.3‰	8.6‰	9.5‰	3.4‰
Mendoza	21.1‰	8.5‰	14.1‰	6.2‰	6.9‰	2.3‰
Misiones	31.8‰	10.4‰	19.9‰	6.6‰	12‰	3.8‰
Neuquén	16.9‰	10.3‰	9.4‰	6.6‰	7.6‰	3.7‰
Río Negro	23.1‰	11.4‰	13.6‰	8.2‰	8.7‰	3.3‰
Salta	32.3‰	14.1‰	16.7‰	9.7‰	15.5‰	4.5‰
San Juan	24.4‰	12.3‰	15‰	8.1‰	9.3‰	4.2‰
San Luis	29.7‰	8.6‰	18.6‰	6‰	10.9‰	2.6‰
Santa Cruz	20.7‰	9.5‰	14.4‰	6.7‰	6.3‰	2.8‰
Santa Fe	28.3‰	9.8‰	19.1‰	7.2‰	8.9‰	2.6‰
Santiago del Estero	28.3‰	11.5‰	14.6‰	7.9‰	10.8‰	3.6‰
Tucumán	28.5‰	13.1‰	16.8‰	10.2‰	9.5‰	2.9‰
Tierra del Fuego	27.9‰	7.7‰	25.9‰	5.6‰	2‰	2.1‰
<b>PAR</b>	<b>34.4%</b>	<b>28.7%</b>	<b>28.2%</b>	<b>24.3%</b>	<b>78.7%</b>	<b>38.2%</b>

Source: DEIS. MoH. Year 2013. CABA: Autonomous City of Buenos Aires; IMR: infant mortality rate; NMR: neonatal mortality rate; PNMR: post-neonatal mortality rate; PAR: population attributable risk percent.

a whole, 55% in Europe and Central Asia, 51.9% in the Middle East and North Africa, 35.5% in sub-Saharan Africa, 59.55% in East Asia and the Pacific, and 43.5% in South Asia.<sup>14</sup>

That is to say, according to the UN Inter-agency Group, the IMR reduction achieved by Argentina was greater than that observed at a worldwide level and at some regional levels; however, the percentage of reduction was lower than that achieved in other regions, including Latin America.

In the studied period, while NMR in Argentina accounted for 60.9% of IMR in 1990 and increased to 68.5% in 2013, at a global level NMR accounted for 53.6% of IMR in 1990 and increased to 58.2% in 2013.

The analysis of the infant mortality structure by cause in Argentina showed that, since 1990, the leading cause of infant deaths were perinatal conditions, followed by congenital malformations. At a global level, between 1990 and 2010 (the latest year with published data on mortality disaggregated by cause), the structure of infant mortality causes has changed mainly due to a reduction in infectious diseases, which were the leading cause of death in 1990 and were replaced by perinatal conditions in 2010, therefore remaining in the second place. Since 1990, congenital malformations have been the third cause of death.<sup>15,16</sup>

In relation to neonatal mortality worldwide, over the entire studied period, the leading cause of death were perinatal conditions, similarly to what has been observed in Argentina. With a lower rate, infectious diseases were the second cause (in Argentina, they account for a marginal percent), followed by congenital malformations (the second cause of neonatal mortality in Argentina).<sup>15,16</sup>

Post-neonatal mortality worldwide was primarily caused, in the studied years, by infectious diseases (62.8% in 1990 and 48.6% in 2010). These were followed by tropical diseases and malaria, nutritional deficiencies, perinatal conditions, congenital anomalies and external causes (5-10% each cause, for each year). The structure of post-neonatal mortality causes was especially different in Argentina, where the leading cause was congenital malformations, followed by respiratory diseases, perinatal conditions, infectious and parasitic diseases, and external causes.<sup>15,16</sup>

The lower relative significance of infectious and parasitic diseases, respiratory diseases and malnutrition in Argentina, compared to

the structure of infant mortality worldwide, evidences that the level of development in Argentina has been higher.<sup>17</sup>

It is worth noting that the structure of infant mortality causes worldwide is strongly determined by the structure of infant death causes in Asia and Africa, which account for more than 90% of under-one deaths at a global level.<sup>14</sup>

However, the fact that neighboring countries with a similar development level as Argentina have achieved a higher reduction in their risk of infant mortality underscores the need to deepen strategies aimed at ensuring population access to health care services and the quality of such services.

Knowing the structure of causes of infant mortality and of each of its components is critical for the strategic planning of public policies to improve mother and child health care.

The analysis of neonatal mortality causes demonstrated the need to deepen strategies aimed at improving a timely and adequate access to health care during pregnancy and childbirth, and an optimal newborn care.

The causes of post-neonatal mortality pointed out the need to continue providing health care beyond the neonatal period, especially to patients at a biological or socio-environmental risk.

This study has some weaknesses, such as having analyzed data published by the DEIS, obtained from the Vital Statistics System and based on LBSRs and DSRs, and the fact that event under-recording (birth or death) or an incorrect identification of the cause of death in DSRs may affect analysis results.

Notwithstanding this, and taking into account the strengths of the study, it is worth noting that more than 99.5% of births in Argentina take place in health facilities and that a mandatory requirement for burial implies the concurrent recording of death certificates and DSRs, therefore reducing any potential under-recording of these events.

## CONCLUSION

Between 1990 and 2013, in Argentina, reductions in infant mortality and each of its components were confirmed (57.8% in IMR, 52.6% in NMR and 63.8% in PNMR).

In 2013, a 10.8‰ IMR, a 7.4‰ NMR, and a 3.4‰ PNMR were recorded, but these values do not seem to be enough to reach the MDG target, which aim at an 8.5‰ IMR, a 5.2‰ NMR, and a 3.2‰ PNMR by 2015.

Inequalities in IMR and its components have

decreased over the years included in the analysis in Argentina. The inter-provincial Gini coefficient for IMR decreased by 27% in 2013 compared to 1990, which is higher than the MDG target set at a 10% reduction. However, in Argentina inequalities still exist as far as the risk of death in the first year of life. ■

## REFERENCES

1. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo del Milenio. Informe de 2014. Nueva York, 2014. [Accessed on: August 6, 2014]. Available at: [http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/spanish/UNDP\\_MDGReport\\_SP\\_2014Final1.pdf](http://www.undp.org/content/dam/undp/library/MDG/spanish/UNDP_MDGReport_SP_2014Final1.pdf).
2. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations-Population Division. Levels and trends in child mortality. Report 2014. Nueva York, 2014. [Accessed on: April 4, 2015]. Available at: [http://www.unicef.org/spanish/media/files/Levels\\_and\\_Trends\\_in\\_Child\\_Mortality\\_2014\(1\).pdf](http://www.unicef.org/spanish/media/files/Levels_and_Trends_in_Child_Mortality_2014(1).pdf).
3. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez. Nota descriptiva N.º 178. Ginebra, 2014. [Accessed on: September 1, 2014]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>.
4. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil. República Argentina, 2003-2012. Buenos Aires, 2014. [Accessed on: March 1, 2015]. Available at: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis\\_mortalidad\\_materno\\_infantil\\_argentina-2003-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf).
5. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Sistema Estadístico de Salud y Sistemas de Vigilancia Epidemiológica. Objetivos y Funcionamiento. Buenos Aires, 2015. [Accessed on: April 10, 2015]. Available at: [http://www.deis.msal.gov.ar/quienes\\_funcion.htm](http://www.deis.msal.gov.ar/quienes_funcion.htm).
6. Brisson ME, García Conde S, Di Pietro L. Objetivos de Desarrollo del Milenio. La Cumbre del Milenio y los compromisos internacionales. Buenos Aires: Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales; 2014. [Accessed on: November 1, 2015]. Available at: [http://www.politicassociales.gov.ar/odm/ODM\\_SerieDocumentoTrabajo/ODM\\_SerieDocumentoTrabajoN1.pdf](http://www.politicassociales.gov.ar/odm/ODM_SerieDocumentoTrabajo/ODM_SerieDocumentoTrabajoN1.pdf).
7. Argentina. Presidencia de la Nación. Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales. Objetivos de Desarrollo del Milenio. Informe País Argentina 2012. Buenos Aires, 2012. [Accessed on: April 10, 2015]. Available at: <http://www.politicassociales.gov.ar/odm/pdf/IP2012.pdf>.
8. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Definiciones y conceptos en estadísticas de salud. Buenos Aires, 2015. [Accessed on: October 21, 2015]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/definiciones.htm#5>.
9. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Indicadores básicos Argentina 2014. Buenos Aires, 2014. [Accessed on: November 10, 2015]. Available at: [http://www.deis.msal.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores\\_2014.pdf](http://www.deis.msal.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores_2014.pdf).
10. Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, Loyola E, et al. Métodos de medición de las desigualdades de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002;12(6):398-415.
11. Argentina. Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Secretaría de Salud. Estadísticas de salud. Estadísticas vitales. Información básica. Año 1990. Serie 5. Número 34. Buenos Aires, 1992.
12. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Año 2013. Buenos Aires, 2014. [Accessed on: April 10, 2015]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro57.pdf>.
13. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations-Population Division. Levels and trends in child mortality. Report 2012. Page 15. New York, 2012. [Accessed on: May 7, 2015]. Available at: [http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF\\_2012\\_child\\_mortality\\_for\\_web\\_0904.pdf](http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF_2012_child_mortality_for_web_0904.pdf).
14. United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank, United Nations-Population Division. Levels and trends in child mortality. Report 2012. Page 27. New York, 2012. [Accessed on: May 7, 2015]. Available at: [http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF\\_2012\\_child\\_mortality\\_for\\_web\\_0904.pdf](http://www.unicef.org/videoaudio/PDFs/UNICEF_2012_child_mortality_for_web_0904.pdf).
15. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9947):957-79.
16. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2071-94.
17. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49(4):509-38.

# Impacto de una intervención educativa para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre sueño seguro del lactante

## *Impact of an educational intervention to improve adherence to the recommendations on safe infant sleep*

Dr. Manuel Rocca Rivarola<sup>a</sup>, Dr. Pablo Reyes<sup>a</sup>, Dra. Caterina Henson<sup>a</sup>,  
Dr. Juan Bosch<sup>a</sup>, Dr. Pablo Atchabahian<sup>b</sup>, Dr. Ricardo Franzosi<sup>c</sup>, Dra. Carla Di Pietro<sup>d</sup>,  
Dra. Constanza Balboni<sup>d</sup> y Dr. Norberto Giglio<sup>d</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Las campañas públicas en países desarrollados con recomendaciones para el sueño seguro del lactante lograron aumentar la adherencia a la posición supina para dormir a más del 70% y generaron, simultáneamente, una reducción del 53% en la incidencia del síndrome de muerte súbita del lactante.

**Objetivo.** Valorar el impacto a los 60 días de vida de una intervención educativa realizada en las maternidades para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre sueño seguro del lactante.

**Población, material y métodos.** Estudio de intervención con control histórico entre el 1/2 y el 30/9 de 2014, realizado en la Maternidad Meisner y el Hospital Universitario Austral. Dicha intervención se denominó "tarjeta cuna" y consistió en capacitar al equipo de salud y brindar información a las familias sobre sueño seguro a través de clases, adhesivos en las cunas y material escrito.

**Resultados.** Fueron incluidos 550 recién nacidos. Se observó un incremento del 35% en la posición supina al dormir tras la intervención ( $p < 0,0001$ ); la lactancia materna exclusiva se incrementó un 11% ( $p = 0,01$ ); se redujo el colecho de un 31% a un 18% ( $p < 0,0005$ ). No se encontraron diferencias en la cohabitación, entre convivientes fumadores ni en la utilización del chupete a los 60 días.

**Conclusiones.** La intervención educativa resultó útil para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre sueño seguro a los 60 días de vida: se evidenció una mejora en la posición supina, la lactancia materna y la reducción del colecho. No existieron cambios en la proporción de convivientes fumadores, la cohabitación y el uso del chupete.

**Palabras clave:** síndrome de muerte súbita del lactante, SMSL, educación, muerte en la cuna.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.223>

- Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral, Argentina.
- Secretaría de Salud del Partido de Pilar, Argentina.
- Hospital Municipal Comodoro Meisner, Argentina.
- Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Manuel Rocca Rivarola, [mrrivarola@cas.austral.edu.ar](mailto:mrrivarola@cas.austral.edu.ar)

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 25-8-2015  
Aceptado: 9-12-2015

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) representa una de las principales causas de mortalidad posneonatal en muchos países, entre los que se incluye Argentina.<sup>1,2</sup>

Se define como la muerte de un niño menor de un año que ocurre, aparentemente, durante el sueño y no puede ser explicada luego de una investigación exhaustiva, que incluye una autopsia completa, la investigación de las circunstancias de la muerte y la revisión de la historia clínica.<sup>2</sup>

A principios de la década de los noventa, numerosos países implementaron programas educativos con el fin de informar y concientizar a la población sobre los factores de riesgo y los hábitos de crianza asociados al SMSL, centrados, inicialmente, en la posición prona al dormir y el consumo de cigarrillo pre y posnatal, a los que se agregaron luego las ventajas de la lactancia materna, entre otros. Como resultado, se logró una reducción promedio del 53% en la incidencia del SMSL, situación que generó un impacto de reducción del 39% de la mortalidad posneonatal.<sup>3,4</sup>

En Argentina, según la encuesta realizada por el Ministerio de Salud del año 2010, el 59,5% de los egresos de las maternidades tenían como hábito la posición supina al dormir.<sup>5,6</sup> En el mismo sentido, los resultados fueron similares en el Partido de Pilar, con valores de 61,2% al momento del alta, pero se observó una reducción en la adherencia a partir de los 4 meses, con valores de posición supina de 21,2%.<sup>7</sup>

Teniendo en cuenta la importancia de los programas educativos en la disminución del riesgo de SMSL y los resultados en la adherencia a los hábitos de crianza saludables observados en el estudio previo realizado en el Partido de Pilar,<sup>7</sup> se



desarrolló, en dicha localidad, una intervención educativa con el objetivo de mejorar la adherencia a las principales recomendaciones para la reducción de los casos de SMSL.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el impacto a los 60 días de vida de una intervención educativa realizada en las maternidades para mejorar la adherencia a las recomendaciones sobre sueño seguro del lactante, en términos de hábito de posición supina al dormir, lactancia materna exclusiva, tabaquismo, colecho, cohabitación, lugar para dormir (cuna o cochecito-huevito) y uso del chupete.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño de la investigación consistió en un estudio de intervención con control histórico. Dicho estudio se realizó en el Hospital Municipal Comodoro Meisner y en el Hospital Universitario Austral (HUA). Estas instituciones atienden el 95% de los nacimientos en el Partido de Pilar, con 4100 partos anuales en el Hospital Municipal Comodoro Meisner y 2100 en el HUA. Se realizó una encuesta en la maternidad y a los 60 días de vida (*Anexo*). El criterio de inclusión se aplicó para todos los niños nacidos vivos > 36 semanas de gestación en el Hospital Municipal Comodoro Meisner y en el HUA con domicilio materno en el Partido de Pilar. Debido a que presentaban características especiales de cuidados, fueron excluidos del estudio los niños con malformaciones congénitas mayores y/o aquellos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por más de 10 días.

El estudio se desarrolló en tres fases: Fase 1. Observación del estado basal; Fase 2. Intervención educativa; Fase 3. Observación del estado posintervención, entre el 1/2/2014 y el 30/9/2014.

**Fase 1.** Mediante la técnica de encuesta, se evaluaron los hábitos de prevención de SMSL, del 1/2 al 30/4. Al momento del alta de la maternidad, se recolectaron los datos de características demográficas y clínicas de las madres y los bebés, y, a los 60 días del alta, se obtuvieron, de manera telefónica, los datos definitivos de la encuesta sobre hábitos preventivos. Dado que no existía, en ninguno de los dos centros, una política institucional escrita sobre sueño seguro, dicho grupo recibió las recomendaciones verbales habituales según el criterio de cada profesional y se lo definió como control.

**Fase 2.** La intervención educativa se realizó del 1/5/2014 al 30/9/2014. Dicha intervención consistió en brindar información a las madres y

familias de los recién nacidos sobre la importancia de adherir a los hábitos de prevención de SMSL. Se realizaron clases grupales e individuales como requisito del alta, desarrolladas por profesionales entrenados para dicho fin. Además, se utilizó información visible, que consistió en la colocación de la denominada "tarjeta cuna" y de pósteres con información visible en los pasillos de internación y las salas de espera.<sup>8</sup> Adicionalmente, a las familias participantes se les entregó material escrito, con la información brindada en el póster, sobre las pautas de sueño seguro y se dejó material gráfico para un año, según el número de partos estimado (*Figuras 1 y 2*).

Para que el proceso de formación de los profesionales encargados de transmitir la información a las familias resultara homogéneo, se realizó, inicialmente, el mismo entrenamiento para todo el personal de salud. Este fue llevado a cabo por los médicos pediatras, autores y colaboradores del trabajo siguiendo los lineamientos de las recomendaciones sobre prevención del SMSL de la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Argentina de Pediatría.<sup>7</sup>

FIGURA 1. Póster de sueño seguro y material impreso





Entre los profesionales encargados de transmitir la información a las familias de los recién nacidos se encontraban médicos (pediatras, neonatólogos, obstetras, residentes), licenciadas obstétricas, enfermeras y puericultoras. El entrenamiento se realizó mediante clases y talleres, que abarcaban los distintos turnos de trabajo de los profesionales.

**Fase 3.** Se llevó a cabo con la misma metodología de la fase 1, mediante prueba de encuesta personal en la maternidad y, posteriormente, a los 60 días, de manera telefónica entre el 1/7/2014 y el 30/9/2014. Dado que este grupo recibió la intervención educativa, se definió como grupo con intervención.

Tanto para el grupo control como intervención, la medida de resultado principal fue la posición supina al dormir del recién nacido a los 60 días de alta de la maternidad. Se evaluaron, además, los hábitos preventivos descritos para el objetivo principal y, al momento del alta de la maternidad, las características demográficas y clínicas de las madres y los bebés.

El cuestionario utilizado se basó en el modelo de encuesta adaptado y validado del *International Child Care Practices Study*.<sup>9,10</sup> (Véase el Anexo). En ambos grupos, a aquellas familias que, luego de la encuesta a los 60 días, informaban no estar cumpliendo las pautas de sueño seguro se les recordaba su importancia y la de consultar con su médico pediatra.

Asumiendo un aumento del 15% en la posición supina al dormir y basándonos en el 21% a los 4 meses de nacido previamente publicado,<sup>7</sup> se estimó que el incluir a 196 pacientes en cada grupo (control e intervención) permitiría detectar una diferencia de 10% o más entre ambos grupos con potencia de 80% y significancia del 5%.

FIGURA 2. Material adhesivo en cada cuna



### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y de prevención para ambos grupos: control e intervención.

Para la comparación de las variables categóricas en ambos grupos, se aplicó la prueba de chi cuadrado. Para la comparación de las variables continuas, se aplicaron la prueba de Mann-Whitney o de t según el cumplimiento del supuesto de normalidad, verificado por la prueba de Shapiro-Wilks. En todos los casos, se consideró un nivel de significación del 5%.

### Aspectos éticos

Tanto la información visible como los cuestionarios y el protocolo de trabajo fueron aprobados por el Comité Institucional de Evaluación de la Facultad de Ciencias Biomédicas de la Universidad Austral. Además, todas las madres, padres o tutores que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado respectivo.

### RESULTADOS

Durante el período del estudio, fueron incluidos 550 recién nacidos, de los cuales 283 participaron en el grupo control y 267 niños en el grupo intervención. Se pudo recabar información a los 60 días en 499 niños, que representa una pérdida del 9,2% (Figura 3). Dicha pérdida se produjo por diversas dificultades en el contacto telefónico y, de acuerdo con los sistemas de registro municipales, no se informaron fallecimientos durante el período en que se desarrolló el estudio en nuestra población.

En la Tabla 1, se describen las características demográficas y clínicas de las madres y los bebés para ambos grupos y los resultados sobre la posición al dormir, lactancia exclusiva y uso del chupete al momento del alta de la maternidad.

En relación con la posición al dormir a los 60 días de vida, se observó, en el grupo control, que el 42% de los niños utilizaban la posición supina, mientras que el 77% lo hacía en el grupo intervención ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 2).

Se observó que el 50% utilizaban la posición de costado en el grupo control y el 19% en el grupo intervención ( $p < 0,04$ ). El 93% de los bebés cohabitaban con sus padres en ambos grupos, control e intervención. Realizaron colecho el 31% en el grupo control y el 17% en el grupo intervención ( $p = 0,0005$ ) (Tabla 2). En relación con el lugar donde dormían, se observó que, en el grupo control, dormía un 15% en el cochecito-huevito y, en el grupo intervención, un 2%.

Para la lactancia materna exclusiva a los 60 días, la proporción de niños en el grupo control fue de 60% y, en el grupo intervención, del 71% ( $p = 0,01$ ) (Tabla 2).

En relación con el hábito de fumar, no se encontraron diferencias entre los convivientes fumadores: la proporción a los 60 días fue de 27% en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en el uso del chupete a los 60 días, comparando el grupo control con el grupo intervención.

### DISCUSIÓN

Si bien el SMSL se atribuye a una multiplicidad de causas, la teoría más difundida es la "hipótesis del triple riesgo". En esta, intervendría un lactante vulnerable definido por una serie de condiciones: varón, prematuro, con exposición prenatal al tabaco y al alcohol, a lo que se podrían sumar alteraciones del sistema serotoninérgico, canalopatías y polimorfismos o mutaciones,

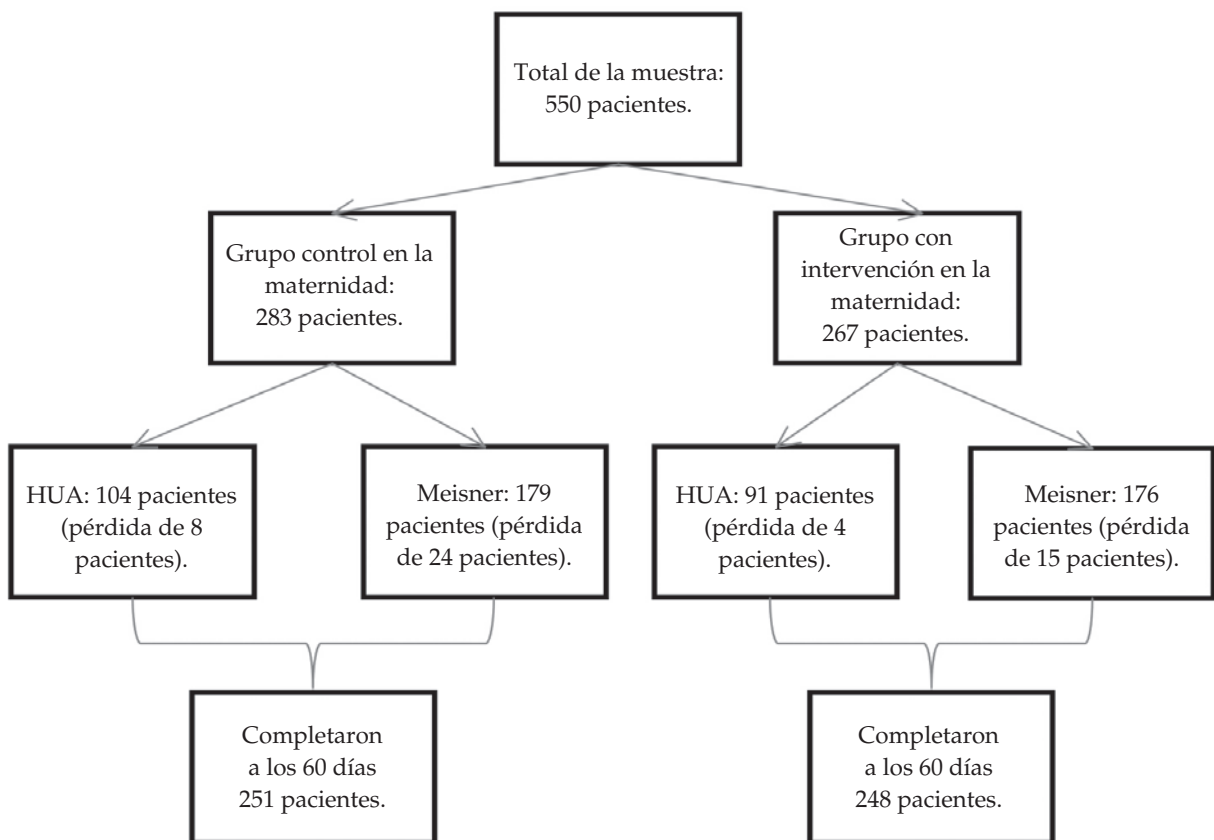
asociados a un período crítico del desarrollo (edad de los 2 a los 6 meses) y factores extrínsecos, como dormir boca abajo/de costado, colecho, sobrecalentamiento, tabaquismo ambiental.

La convergencia de estos factores conduciría a la falla de la respuesta protectora normal ante eventos de hipoxemia.<sup>11</sup>

Numerosos países del mundo han desarrollado diferentes programas, tales como EE. UU., Noruega, Nueva Zelanda, Canadá y el Reino Unido, donde la prevalencia de la posición supina al dormir es mayor del 70% a los 4 meses de vida.<sup>12-15</sup>

Merece un comentario el hábito de dormir de costado, que también se redujo de manera significativa en el grupo intervención a los 60 días de edad. Si bien la posición de costado fue sugerida para dormir en las primeras campañas de prevención de SMSL, Scragg y Mitchell en 1998 y Gilbert en 2005 demostraron que dicha posición tenía una asociación significativa con el SMSL.<sup>13,16</sup>

FIGURA 3. Diagrama de distribución muestral; total y por centro



HUA: Hospital Universitario Austral.

La posición al dormir continúa, a la fecha, siendo un hábito difícil de modificar, debido a que subsisten temores respecto a que la posición en decúbito supino sea insegura, que aumente la posibilidad de aspiraciones<sup>17</sup> o que genere un mayor número de despertares.<sup>18</sup>

Sobre la base de estos supuestos, algunos investigadores han descrito que la resistencia a adoptar la posición supina al dormir se observa, con mayor frecuencia, en la población joven de origen hispano y con niveles socioeconómicos bajos.<sup>10,12,19</sup>

En esta oportunidad, decidimos incorporar a nuestro trabajo la "tarjeta cuna", propuesta por S. Cowan de Nueva Zelanda en el Proyecto Vínculo

realizado en Argentina, avalado por el Ministerio de Salud, la Sociedad Argentina de Pediatría y UNICEF,<sup>6</sup> cuyo mensaje principal es: "Tu bebé necesita dormir boca arriba, tomar el pecho y respirar aire puro". Dicha intervención es de bajo costo y promueve el diálogo entre el equipo de salud y las familias.

Sobre la base de la secuencia de este mensaje, además de observar un cambio favorable en los hábitos de dormir, también hemos encontrado un incremento de niños amamantados exclusivamente y no hemos podido evidenciar cambios en el hábito de fumar de los convivientes.

Están establecidos con claridad los efectos del

TABLA 1. Características basales en ambos grupos

		Control (n = 283)	Intervención (n = 267)	p
Edad materna	(Media/DE)	26,59 (6,43)	26,98 (6,14)	NS
Estado civil	Casada (n/%)	41 (16%)	31 (12,5%)	NS
	En pareja (n/%)	186 (73%)	191 (77%)	NS
	Soltera (n/%)	29 (11%)	26 (10,5%)	NS
Nivel de instrucción	Primario completo (n/%)	59 (23,5%)	43 (17%)	0,028
	Secundario incompleto (n/%)	84 (33,5%)	91 (37%)	NS
	Sec. comp./terc./univ. (n/%)	108 (43%)	114 (46%)	NS
Embarazos previos	(Media/DE)	2,41 (1,38)	2,57 (1,57)	NS
Números de hijos	(Media/DE)	2,31 (1,38)	2,44 (1,52)	NS
Sexo femenino del recién nacido	(n/%)	115 (46,4%)	127 (49,2%)	NS
Cesárea	(n/%)	76 (31%)	81 (31,4%)	NS
Peso de nacimiento (g)	(Media/DE)	3353 (592)	3377 (546)	NS
Cantidad de convivientes	(Media/DE)	5 (2,03)	4,95 (1,92)	NS
5 o más controles durante el embarazo	(n/%)	180 (72%)	205 (80%)	NS
Fumó durante el embarazo	(n/%)	21 (8,5%)	13 (5%)	NS
Uso del chupete en la maternidad	(n/%)	66 (27%)	47 (18%)	0,0234
Lactancia exclusiva	(n/%)	238 (96%)	244 (95%)	NS
Posición supina al dormir	(n/%)	187 (76%)	210 (82%)	NS

DE: desvío estándar; NS: no significativa.

TABLA 2. Características a los 60 días en ambos grupos

		Control (n = 251)	Intervención (n = 248)	p
Comparte la habitación	(n/%)	230 (91,6%)	224 (90,3%)	NS
Práctica de colecho	(n/%)	78 (31%)	42 (17%)	< 0,0005
Posición para dormir	Supina (n/%)	105 (42%)	191 (77%)	< 0,0001
	De costado (n/%)	125 (50%)	47 (19%)	< 0,04
	Prona (n/%)	21 (8%)	10 (4%)	NS
Lugar para dormir	Cuna (n/%)	137 (54%)	190 (76%)	0,0003
	Huevito/cochecito (n/%)	38 (15%)	6 (2%)	
Modo de alimentación	Leche materna exclusiva (n/%)	150 (60%)	174 (71%)	< 0,01
	Alimentación mixta (n/%)	82 (33%)	63 (25%)	NS
	Alimentación artificial (n/%)	19 (7%)	11 (4%)	NS
Utiliza el chupete	(n/%)	130 (51,8%)	139 (56%)	NS
Presencia de un fumador conviviente	(n/%)	68 (27,1%)	67 (27%)	NS

NS: no significativa.

tabaquismo sobre la salud perinatal y posnatal, que incluyen el bajo peso al nacer, el parto pretérmino y un riesgo aumentado de SMSL.<sup>20</sup> El riesgo de muerte súbita aumenta 4 veces en hijos de madres fumadoras y 2 veces cuando la madre se expone de manera pasiva al humo del cigarrillo, lo cual también destaca la afectación en el fumador pasivo.<sup>21-24</sup> Dichos datos evidencian un serio problema de salud materna y perinatal, que es aún más preocupante al considerar las cifras de exposición ambiental al tabaco (1 de cada 4 mujeres convive con fumadores), similar a los resultados publicados dos años antes.<sup>7</sup> Las condiciones de la complejidad física, psicológica y social que implica el cese de una adicción<sup>21-23</sup> podrían explicar el fracaso de la intervención en este sentido.

En relación con el chupete, encontramos un descenso significativo en el grupo intervención en la maternidad, circunstancia que podría deberse a una explicación más clara sobre el momento adecuado para comenzar su utilización. Pero no se han podido establecer, entre ambos grupos, diferencias sobre el uso del chupete a los 60 días, situación que implica reevaluar este mensaje. La información brindada, a pesar de ser correcta, debería contener, para futuras campañas, mensajes positivos y no prohibitivos. Los mensajes dentro de los primeros días de vida deberían fomentar el apego y la lactancia exclusiva, además de promover el uso del chupete una vez que se haya establecido adecuadamente la lactancia materna.<sup>4,25,26</sup>

Al igual que se observa en nuestros resultados, en la población argentina, es muy común que los padres cohabiten con sus bebés por apego, por la falta de espacio o por el propio miedo al SMSL, lo que podría explicar el alto porcentaje de cohabitación observado en ambos grupos.

Finalmente, la proporción de lactantes que realizaban colecho en el grupo intervención fue menor al grupo control, a pesar de no estar incluido específicamente en la "tarjeta cuna" y en el material escrito. Los riesgos que genera dicho hábito fueron informados verbalmente a las diferentes familias en la maternidad.

Existe evidencia de que la práctica del colecho es de elevado riesgo en ciertas circunstancias: cuando se practica en sillones, sofás o colchones muy suaves, participan niños pequeños menores de 3 meses, niños prematuros, con madres o padres fumadores o que hayan consumido alcohol, drogas o sedantes.<sup>27,28</sup>

En nuestro país, la recomendación de la Sociedad Argentina de Pediatría, del año 2000,<sup>29</sup> no lo incorporaba de manera concluyente, pero, en las consideraciones de sueño seguro del año 2015, se sugiere que, debido a la evidencia disponible, el equipo de salud recomiende en forma unánime la cohabitación sin colecho para un sueño seguro de los lactantes y los prematuros.<sup>5</sup>

Si bien ambas poblaciones resultan bastante similares en sus características (*Figura 2*), condición que permite que sean comparables los resultados obtenidos, nuestro trabajo no está libre de sesgos inherentes a que se trata de una estrategia educativa abierta en la que resulta muy complejo cegar la evaluación de resultados. Además, resulta posible que, en cierta medida, los resultados favorables en el grupo intervención tengan que ver, en parte, con la diferencia entre la proporción de madres con primario completo en este grupo.

Debido a características que tienen que ver con la difusión normal de los mensajes que se brindan en un hospital a través del intercambio social entre las diferentes familias hospitalizadas, resultó extremadamente difícil desarrollar, en el mismo tiempo, la intervención en un grupo y generar, además, un grupo control.

Es por ello por lo que ambos grupos fueron evaluados de manera secuencial, estrategia que presenta algún grado de sesgo.

De todos modos, la asociación temporal entre la intervención y los resultados, los contenidos utilizados para comunicar el mensaje y la presencia de un grupo control, aun con alguna debilidad, refuerzan la hipótesis de que esta estrategia educativa ha sido efectiva.

## CONCLUSIONES

La intervención educativa realizada en las maternidades resultó una herramienta útil para mejorar la adherencia a las recomendaciones a los 60 días de vida: se evidenció una mejora significativa de la posición supina para dormir, en la lactancia materna y en la reducción del colecho.

No se evidenciaron cambios significativos relacionados con el conviviente fumador, la cohabitación y el uso del chupete a los 60 días. ■

## Agradecimientos

Al doctor Gabriel Musante y a la licenciada Magdalena Caballero.

## REFERENCIAS

1. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004;114(1):234-8.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Análisis de la Mortalidad Materna e Infantil. República Argentina 2003-2012. [Acceso: 10 de diciembre de 2015]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis\\_mortalidad\\_materno\\_infantil\\_argentina-2003-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf).
3. American Academy of Pediatrics AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS: Positioning and SIDS. *Pediatrics* 1992;89(6 Pt 1):1120-6.
4. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011;128(5):e1341-67.
5. Jenik A, Grad E, Orazi V, Sapoznicoff L, et al. Consideraciones sobre el sueño seguro del lactante. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2015. [Acceso: 10 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consideracionesSueno.pdf>.
6. Información para la comunidad: tarjeta cuna [Internet]. Fundación para el Estudio y la Prevención de la Muerte Infantil y Perinatal. [Acceso: 10 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.sids.org.ar/gdp51.htm>.
7. Rocca RM, Bosch FJ, Henson DC, Reyes HP, et al. Evaluación de la adherencia a las recomendaciones para disminuir el riesgo de Síndrome de Muerte Súbita del lactante. *Rev Chil Pediatr* 2014;85(4):462-9.
8. Cowan S, Pease A, Bennett S. Usage and impact of an online education tool for preventing sudden unexpected death in infancy. *J Paediatr Child Health* 2013;49(3):228-32.
9. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011;128(5):1030-9.
10. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, et al. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet* 2006;367(9507):314-9.
11. Kinney HC. Brainstem mechanisms underlying the sudden infant death syndrome: evidence from human pathologic studies. *Dev Psychobiol* 2009;51(3):223-33.
12. Pickett KE, Luo Y, Lauderdale DS. Widening social inequalities in risk for sudden infant death syndrome. *Am J Public Health* 2005;95(11):1976-81.
13. Scragg RK, Mitchell EA. Side sleeping position and bed sharing in the sudden infant death syndrome. *Ann Med* 1998;30(4):345-9.
14. Mitchell EA, Tonkin S. Publicity and infants' sleeping position. *BMJ* 1993;306(6881):858.
15. Hiley CM, Morley CJ. Evaluation of government's campaign to reduce risk of cot death. *BMJ* 1994;309(6956):703-4.
16. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol* 2005;34(4):874-87.
17. Krous HF, Masoumi H, Haas EA, Chadwick AE, et al. Aspiration of gastric contents in sudden infant death syndrome without cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr* 2007;150(3):241-6.
18. Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broadfield E, et al. Decreased cardiac responses to auditory stimulation during prone sleep. *Pediatrics* 1996;97(2):174-8.
19. Lesko SM, Corwin MJ, Vezina RM, Hunt CE, et al. Changes in sleep position during infancy: a prospective longitudinal assessment. *JAMA* 1998;280(4):336-40.
20. Hoffhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1086-90.
21. McDonnell-Naughton M, McGarvey C, O'Regan M, Matthews T. Maternal smoking and alcohol consumption during pregnancy as risk factors for sudden infant death. *Ir Med J* 2012;105(4):105-8.
22. Liebrechts-Akkerman G, Lao O, Liu F, van Sleuwen BE, et al. Postnatal parental smoking: an important risk factor for SIDS. *Eur J Pediatr* 2011;170(10):1281-91.
23. Owen L, McNeill A, Callum C. Trends in smoking during pregnancy in England, 1992-7: quota sampling surveys. *BMJ* 1998;317(7160):728.
24. Fleming P, Blair PS. Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early Hum Dev* 2007;83(11):721-5.
25. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, et al. Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 2009;123(3):e406-10.
26. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 2005;116(5):e716-23.
27. Vennemann MM, Hense HW, Bajanowski T, Blair PS, et al. Bed sharing and the risk of sudden infant death syndrome: can we resolve the debate? *J Pediatr* 2012;160(1):44-8.
28. Carpenter R, McGarvey C, Mitchell EA, Tappin DM, et al. Bed sharing when parents do not smoke: is there a risk of SIDS? An individual level analysis of five major case-control studies. *BMJ Open* 2013;3(5):e002299.
29. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita del Lactante. Nuevas recomendaciones para la disminución del riesgo de muerte súbita del lactante. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(4):239-43.



## ANEXO

### EVALUACIÓN DE LOS HÁBITOS DE CRIANZA EN NIÑOS DEL PARTIDO DE PILAR

#### ENCUESTA INICIAL (EN LA INTERNACIÓN)

Fecha de realización de la encuesta: .....

#### Datos de filiación materna

Nombre y apellido materno: .....

Nombre y apellido paterno: .....

Domicilio: .....

Teléfono de contacto (1):.....

Teléfono de contacto (2):.....

Dirección de correo electrónico: .....

#### Edad materna (años)

15-20

20-25

25-30

30-35

35-40

> 40

#### Fumó durante el embarazo

No

Sí

Cigarrillos/día:

< 5

5-10

> 10

#### Estado civil

Soltera

En pareja

Casada

Separada

Viuda

#### Bebió alcohol

No

Sí

Cuánto:

< 3 veces/semana

> 3 veces/semana

#### Nivel de instrucción

Primario incompleto

Primario completo

Analfabeta

Secundario incompleto

Secundario completo

Terciario o universitario

#### Antecedentes sociales

Vivienda:

Material

Madera

Chapa

Casilla

Cloaca:

Sí

No

Agua potable:

Sí

No

Nº de piezas o habitaciones para dormir.....

Nº de convivientes totales .....

#### Número de embarazos (considerando el actual)

< 3

3-5

> 5

#### Número de hijos (considerando el recién nacido)

< 3

3-5

> 5

#### Antecedentes del recién nacido

Nombre y apellido: .....

.....

#### Número de controles que realizó durante el embarazo actual

< 3

3-5

> 5

Sexo

F

M

Embarazo

Único

Gemelar

Edad gestacional en semanas: .....

Vía de finalización

Parto

Cesárea

Peso de nacimiento:

< 1500 g

1500-2000 g

2000-3000 g

3000-4000 g

> 4000 g

Apgar

Vigoroso (7-10)

Deprimido (< 6)

Internación en Neonatología:.....

Sí

No

### Hábitos de crianza

Cómo se alimentó en el día de hoy su bebé:

Con lactancia materna exclusiva

Con lactancia materna + complemento de leche maternizada

Con lactancia materna + complemento de leche de vaca

Con biberón con leche entera de vaca

Con biberón con leche maternizada

Utilizó el chupete hoy:

Sí

No

¿En qué posición fue colocado para dormir el bebé anoche?

Panza arriba

De costado

Panza abajo

### ENCUESTA DE SEGUIMIENTO (2 meses)

#### Hábitos de crianza

Alimentación:

Con lactancia materna exclusiva

Con lactancia materna + complemento de leche maternizada

Con lactancia materna + complemento de leche de vaca

Con biberón con leche entera de vaca

Con biberón con leche maternizada

Recibe suplementación con vitaminas ACD:

Sí

No

Utilizó la noche de ayer el chupete: .....

Sí

No

¿En qué lugar (habitación, pieza, etc.) durmió anoche el recién nacido?

En una habitación solo

En una habitación junto con la mamá y el papá

En una habitación con la mamá, el papá y otras personas (hermanos, familiares)

En una habitación con otra persona (hermanos, familiares)

¿Durmió en la misma cama que otra persona?

No

Sí, con la madre

Sí, con la madre y el padre

Sí, con otra persona

¿Dónde durmió anoche el recién nacido?

Cama

Cuna/moisés

Cohecito

¿En qué posición fue colocado para dormir el bebé anoche?

Panza arriba

De costado

Panza abajo

¿En el lugar en que durmió anoche (cama/cuna/moisés/cohecito) se encontraban almohadas, almohadones o peluches?

No

Sí

Convivientes fumadores:

No

Sí

¿Cuántos en total? .....

Madre

Padre

Otro

# Impact of an educational intervention to improve adherence to the recommendations on safe infant sleep

Manuel Rocca Rivarola M.D.<sup>a</sup>, Pablo Reyes M.D.<sup>a</sup>, Caterina Henson M.D.<sup>a</sup>,  
Juan Bosch M.D.<sup>a</sup>, Pablo Atchabahian M.D.<sup>b</sup>, Ricardo Franzosi M.D.<sup>c</sup>,  
Carla Di Pietro M.D.<sup>d</sup>, Dra. Constanza Balboni M.D.<sup>d</sup> and Norberto Giglio M.D.<sup>d</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** In developed countries, public campaigns promoting recommendations on safe infant sleep increased adherence to the supine sleeping position to more than 70% and, at the same time, reduced the incidence of sudden infant death syndrome by 53%.

**Objective.** To determine the impact, at 60 days of life, of an educational intervention conducted in maternity centers aimed at improving adherence to the recommendations on safe infant sleep.

**Population, material and methods.** Intervention study with historical control conducted between February 1<sup>st</sup> and September 30<sup>th</sup> of 2014 at the Maternity Center of Hospital Meisner and Hospital Universitario Austral. The intervention was called "crib card" and consisted in training health care team members and providing families with information on safe infant sleep by means of lessons, written material and using stickers on cribs.

**Results.** Five hundred and fifty newborn infants were included. After the intervention, a 35% increase in the supine sleeping position ( $p < 0.0001$ ) was observed; exclusive breastfeeding increased by 11% ( $p = 0.01$ ); and co-sleeping decreased from 31% to 18% ( $p < 0.0005$ ). No differences were observed in relation to bedroom sharing, living with tobacco users, or pacifier use at 60 days of life.

**Conclusions.** The educational intervention was useful to improve adherence to the recommendations on safe sleep at 60 days of life: using the supine position and breastfeeding improved, and the rate of co-sleeping decreased. No changes were observed in the number of household members who smoke, bedroom sharing, and pacifier use.

**Key words:** sudden infant death syndrome, SIDS, education, crib death.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.223>

## INTRODUCTION

Sudden infant death syndrome (SIDS) is one of the leading causes of post-neonatal mortality in many countries, including Argentina.<sup>1,2</sup>

SIDS is defined as the sudden death of an infant less than 1 year of age, apparently occurring during

sleep and that cannot be explained after a thorough investigation is conducted, including a complete autopsy, examination of the death scene, and the review of the clinical history.<sup>2</sup>

In the early 1990s, several countries implemented educational programs to inform and raise the population's awareness about risk factors and child rearing practices associated with SIDS. The programs were initially focused on the prone sleeping position and pre- and post-natal tobacco smoke exposure, with the subsequent addition of the advantages of breastfeeding and other elements. As a result, the incidence of SIDS decreased, in average, by 53%, which led to a 39% reduction in post-neonatal mortality.<sup>3,4</sup>

In Argentina, according to a survey conducted by the Ministry of Health in 2010, 59.5% of babies discharged from maternity centers slept in the supine position.<sup>5,6</sup> In this regard, in the District of Pilar, results were similar: 61.2% of babies slept in the supine position at the time of discharge, but adherence was observed to decrease at 4 months old, with only 21.2% of babies sleeping in the supine position.<sup>7</sup>

Considering the relevance of educational programs to reduce the risk for SIDS and the resulting adherence to healthy child rearing practices observed in a prior study conducted in the District of Pilar,<sup>7</sup> an educational intervention was developed in this district to improve adherence to the main recommendations for reducing SIDS cases.

The main objective of this study

- a. Department of Mother and Child Health, Hospital Universitario Austral, Argentina.
- b. Secretariat of Health of the District of Pilar, Argentina.
- c. Hospital Municipal Comodoro Meisner, Argentina.
- d. School of Biomedical Sciences, Universidad Austral, Argentina.

E-mail address:  
Manuel Rocca Rivarola,  
M.D. [mrrivarola@cas.austral.edu.ar](mailto:mrrivarola@cas.austral.edu.ar)

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 08-25-2015  
Accepted: 12-09-2015

was to assess the impact, at 60 days of life, of an educational intervention conducted in maternity centers to improve adherence to the recommendations on safe infant sleep in terms of the habit of supine sleeping position, exclusive breastfeeding, tobacco smoke exposure, co-sleeping, bedroom sharing, sleeping place (crib or stroller/infant car seat) and pacifier use.

## MATERIAL AND METHODS

The research was designed as an intervention study with historical control. The study was conducted at Hospital Municipal Comodoro Meisner and Hospital Universitario Austral (HUA). These hospitals cater for 95% of all childbirths in the District of Pilar, with 4100 annual births occurred at the Hospital Municipal Comodoro Meisner and 2100, at the HUA. A survey was administered in the maternity center and at 60 days of life (*Annex*). Inclusion criteria: all live newborn infants with >36 weeks of gestation born in Hospital Municipal Comodoro Meisner and the HUA whose mothers' place of residence was in the District of Pilar. Infants with major congenital malformations and/or hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit for more than 10 days were excluded given their special care needs.

The study was conducted in three stages: Stage 1: Baseline status observation. Stage 2: Educational intervention. Stage 3: Post-intervention status observation (all stages conducted between 02/01/2014 and 09/30/2014).

**Stage 1.** SIDS prevention practices were assessed using a survey administered between February 1<sup>st</sup> and April 30<sup>th</sup>. At the time of discharge from the maternity center, demographic and clinical characteristics of mothers and newborn infants were collected. Sixty days after discharge, definite data for the survey on prevention practices were collected on the telephone. Given that none of the two sites had an institutional policy on safe sleep in place, the group defined as control group received the hospital's usual recommendations orally as per each health care provider's criterion.

**Stage 2.** The educational intervention was conducted between 05/01/2014 and 09/30/2014. The intervention consisted in providing the newborn infants' mothers and family members with information on the importance of adhering to SIDS prevention practices. Attending group and individual lessons given by trained health care providers was established as a requirement

for discharge. In addition, a visual support was used, which consisted in a "crib card" placed on cribs and posters with visual information on hallways and waiting rooms.<sup>8</sup> Written material with the information provided in the posters on safe sleep practices was also delivered to participating families, and printed material for one year was left at each site according to the estimated number of births (*Figures 1 and 2*).

All health care staff members responsible for providing information to families received, initially, the same training so that the process was homogeneous. Training was provided by pediatricians, article authors and collaborators in accordance with the guidelines on SIDS prevention recommendations of the American Academy of Pediatrics and the Argentine Society of Pediatrics.<sup>7</sup>

Health care providers responsible for providing information to newborn infants' families included physicians (pediatricians, neonatologists, obstetricians, residents), licensed midwives, general nurses and pediatric nurses. Training took place in courses and workshops offered during the different working shifts.

FIGURE 1. Safe sleep poster and printed material



**Stage 3.** The methodology was the same used for stage 1: a personal survey administered in the maternity center followed, at 60 days, by a telephone survey, between 07/01/2014 and 09/30/2014. This group received the educational intervention and was defined as the intervention group.

For both the control and the intervention groups, the primary outcome measure was the supine sleeping position at 60 days after discharge from the maternity center. The prevention practices described for the main objective and demographic and clinical characteristics of mothers and newborn infants at the time of discharge from the maternity center were also assessed.

The questionnaire was based on the adapted and validated survey sample used in the International Child Care Practices Study<sup>9,10</sup> (see Annex 1). In both groups, if families admitted at the 60-day survey that they had not adhered to safe sleep practices, they were reminded of their importance and the relevance of visiting their pediatrician.

Assuming a 15% increase in the supine sleeping position and based on the 21% rate at 4 months old from the previously published study,<sup>7</sup> it was estimated that 196 patients in each group (control and intervention) would allow to detect a 10% or higher difference between both groups, with an 80% power and a 5% significance.

### Statistical analysis

A descriptive analysis of demographic and prevention outcome measures was done for both groups: control and intervention.

Categorical outcome measures in both groups were compared using the  $\chi^2$  test. Continuous outcome measures were compared using the Mann-Whitney test or the t-test, according to compliance with assumptions of normality, and verified using the Shapiro-Wilk test. In all cases, a 5% significance level was established.

### Ethical aspects

Visual information, questionnaires and the working protocol were approved by the Institutional Review Board of the School of Biomedical Sciences of Universidad Austral. Besides, all mothers, fathers or legal tutors who agreed to participate signed the corresponding informed consent.

### RESULTS

Five hundred and fifty newborn infants were included during the study period: 283 in the control group and 267 in the intervention group. At 60 days, data were collected from 499 infants, accounting for a 9.2% loss (Figure 3). Such loss was the result of problems with the telephone contact. According to municipal reporting systems, no deaths occurred in our population throughout the study period.

Table 1 describes the demographic and clinical characteristics of mothers and newborn infants in both groups and the outcomes for sleeping position, exclusive breastfeeding and pacifier use at the time of discharge from the maternity center.

In relation to the sleeping position at 60 days of life, 42% of infants in the control group and 77% in the intervention group slept in the supine position ( $p < 0.0001$ ) (Table 2).

Fifty per cent of infants slept in the lateral position in the control group versus 19% in the intervention group ( $p < 0.04$ ). In both groups (control and intervention), 93% of babies shared the bedroom with their parents. Co-sleeping was practiced by 31% of participants in the control group and by 17% in the intervention group ( $p = 0.0005$ ) (Table 2). In relation to the sleeping place, it was observed that 15% of infants in the control group slept in a stroller/infant car seat, versus 2% in the intervention group.

At 60 days of life, 60% of infants in the control group and 71% in the intervention group were exclusively breastfed ( $p = 0.01$ ) (Table 2).

No differences were observed in the proportion of infants who lived together with tobacco users: 27% in both groups. And no differences were identified in terms of pacifier use

FIGURE 2. Sticker placed on each crib





at 60 days when comparing the control group to the intervention group.

**DISCUSSION**

Although SIDS is attributed to multiple causes, the most commonly recognized theory is the “triple risk hypothesis”. This hypothesis includes a vulnerable infant, defined by a series of conditions: male sex, preterm birth, prenatal exposure to tobacco and alcohol, in addition to serotonergic system alterations, channelopathies, and polymorphisms or mutations, in association with a critical developmental period (from 2 to 6 months old) and exogenous factors, like sleeping on their stomach/side, co-sleeping, overheating, environmental tobacco smoke.

A convergence of these factors leads to failure in the normal protective response to hypoxemia events.<sup>11</sup>

Several countries around the world have developed different programs, including the USA,

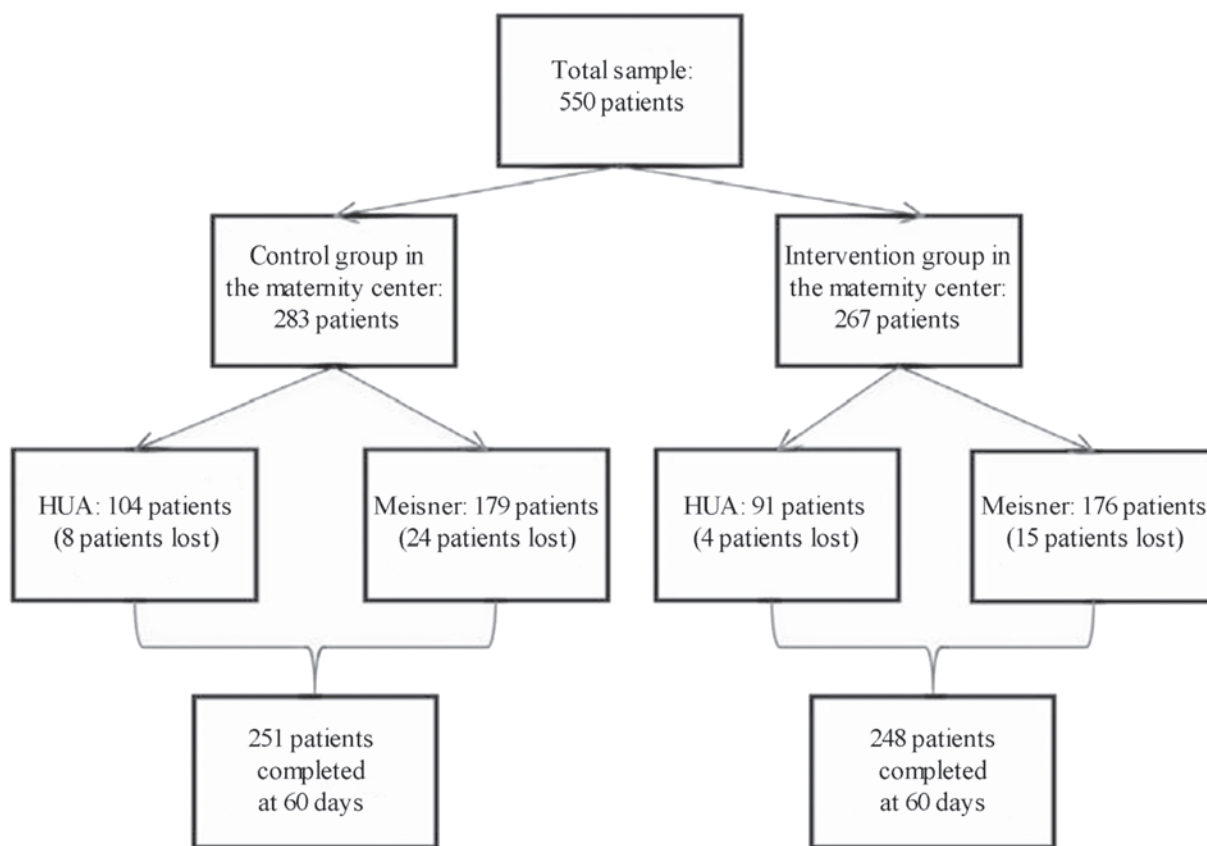
Norway, New Zealand, Canada and the United Kingdom, where the prevalence of the supine sleeping position at 4 months old is over 70%.<sup>12-15</sup>

A special mention should be made to side sleeping, which also decreased significantly in the intervention group at 60 days of life. Although the side sleeping position was recommended in early SIDS prevention campaigns, Scragg and Mitchell in 1998 and Gilbert in 2005 demonstrated that this position was significantly associated with SIDS.<sup>13,16</sup>

To date, it is hard to modify the sleeping position habit because there is still fear that the supine position may be unsafe, increase the possibility of aspiration syndromes<sup>17</sup> or result in a higher number of arousals.<sup>18</sup>

Based on these assumptions, some investigators have described that the resistance to adopt the supine sleeping position is more commonly observed among the young, Hispanic population with a low socioeconomic level.<sup>10,12,19</sup>

FIGURE 3. Sample distribution flow chart, total and by site



HUA: Hospital Universitario Austral.

At present, we decided to include the so-called "crib card", proposed by S. Cowan, from New Zealand, in the *Proyecto Vínculo* conducted in Argentina and supported by the Ministry of Health, the Argentine Society of Pediatrics and UNICEF.<sup>6</sup> The project's main message was: "Your baby needs to sleep on his/her back, breastfeed and breathe clean air". This is a low-cost intervention and promotes communication between health care teams and families.

Based on the sequence of this message, in addition to a favorable change in sleeping habits, we have also observed an increase in the number of exclusively breastfed infants, but it was not possible to identify changes in the smoking habit

of people who share the household.

The effects of tobacco smoke exposure and use on perinatal and postnatal health have been clearly established, which include a low birth weight, preterm birth and increased SIDS risk.<sup>20</sup> The risk of sudden death is four times higher among infants born to smoking mothers, and twice as high among those whose mothers are exposed to second-hand smoking, making the impact on passive smokers also noteworthy.<sup>21-24</sup> These data evidence a serious maternal and perinatal health problem, which becomes even more concerning once environmental tobacco exposure comes into the picture: 1 in every 4 women lives with tobacco users, similar to the

TABLE 1. Baseline characteristics of both groups

		Control (n= 283)	Intervention (n= 267)	p
<b>Maternal age</b>	(Mean/SD)	26.59 (6.43)	26.98 (6.14)	NS
<b>Marital status</b>	Married (n/%)	41 (16%)	31 (12.5%)	NS
	Living with a couple (n/%)	186 (73%)	191 (77%)	NS
	Single (n/%)	29 (11%)	26 (10.5%)	NS
<b>Level of maternal education</b>	Complete primary education	59 (23.5%)	43 (17%)	0.028
	Incomplete secondary education (n/%)	84 (33.5%)	91 (37%)	NS
	Complete sec./tert./univ. education (n/%)	108 (43%)	114 (46%)	NS
<b>Prior pregnancies</b>	(Mean/SD)	2.41 (1.38)	2.57 (1.57)	NS
<b>Number of children</b>	(Mean/SD)	2.31 (1.38)	2.44 (1.52)	NS
<b>Female newborn infants</b>	(n/%)	115 (46.4%)	127 (49.2%)	NS
<b>C-section</b>	(n/%)	76 (31%)	81 (31.4%)	NS
<b>Weight at birth (g)</b>	(Mean/SD)	3353 (592)	3377 (546)	NS
<b>Number of people living together</b>	(Mean/SD)	5 (2.03)	4.95 (1.92)	NS
<b>5 or more antenatal care visits during pregnancy</b>	(n/%)	180 (72%)	205 (80%)	NS
<b>Smoking during pregnancy</b>	(n/%)	21 (8.5%)	13 (5%)	NS
<b>Pacifier use while at maternity</b>	(n/%)	66 (27%)	47 (18%)	0.0234
<b>Exclusive breastfeeding</b>	(n/%)	238 (96%)	244 (95%)	NS
<b>Supine sleeping position</b>	(n/%)	187 (76%)	210 (82%)	NS

SD: standard deviation; NS: not significant.

TABLE 2. Characteristics at 60 days in both groups

		Control (n= 251)	Intervention (n= 248)	p
<b>Bedroom sharing</b>	(n/%)	230 (91.6%)	224 (90.3%)	NS
<b>Co-sleeping</b>	(n/%)	78 (31%)	42 (17%)	< 0.0005
<b>Sleeping position</b>	Supine (n/%)	105 (42%)	191 (77%)	< 0.0001
	Lateral (n/%)	125 (50%)	47 (19%)	< 0.04
	Prone (n/%)	21 (8%)	10 (4%)	NS
<b>Sleeping place</b>	Crib (n/%)	137 (54%)	190 (76%)	0.0003
	Infant car seat/stroller (n/%)	38 (15%)	6 (2%)	
<b>Feeding modality</b>	Exclusive breastfeeding (n/%)	150 (60%)	174 (71%)	< 0.01
	Mixed feeding (n/%)	82 (33%)	63 (25%)	NS
	Artificial feeding (n/%)	19 (7%)	11 (4%)	NS
<b>Pacifier use</b>	(n/%)	130 (51.8%)	139 (56%)	NS
<b>Living together with a tobacco user</b>	(n/%)	68 (27.1%)	67 (27%)	NS

NS: not significant.

results published two years before.<sup>7</sup> The physical, psychological and social complexity involved in addiction cessation<sup>21-23</sup> may account for the failure of the intervention in this regard.

In relation to the use of pacifiers, a significant reduction was observed in the intervention group at the maternity center, which may be the result of a clearer explanation on the right time to start using them. However, no differences have been identified between both groups in terms of pacifier use at 60 days old, so this message should be reevaluated. Although the information provided is correct, future campaigns should convey a positive rather than prohibitory message. Messages communicated in the first days of the infant's life should encourage attachment and exclusive breastfeeding, and also promote pacifier use once breastfeeding has been well enough established.<sup>4,25,26</sup>

Consistent with our results, among the Argentine population it is very common that parents share the bedroom with their babies, either because of their attachment, a lack of space, or fear of SIDS itself, and this may account for the high percentage of bedroom sharing observed in both groups.

Lastly, the proportion of co-sleeping in the intervention group was lower than in the control group, even though it was not specifically indicated in the "crib card" and printed material. The risks generated by co-sleeping were orally transmitted to the families in the maternity center.

There is evidence that co-sleeping poses a high risk in certain situations: if practiced on a couch, sofa or very soft mattress, with infants younger than 3 months old or preterm infants, or by a father or mother who smokes or has used alcohol, drugs or sedatives.<sup>27,28</sup>

In Argentina, the Argentine Society of Pediatrics' recommendations from 2000<sup>29</sup> were not conclusive on this matter, but the 2015 considerations on safe sleep suggested that, based on available evidence, health team members should unanimously recommend bedroom sharing with no co-sleeping for the safe sleep of infants and preterm babies.<sup>5</sup>

Although both populations share similar characteristics (Figure 2), which allows outcomes to be compared, our study may be biased because it is an open-label educational strategy, and for this reason it may be very difficult to blind outcome assessment. In addition, to a certain extent, favorable results observed in the intervention group may have been partially due

to the difference in the proportion of mothers who had completed primary education in this group.

Given the characteristics of the usual dissemination of information that takes place in a hospital among the different families through social exchange, it was extremely difficult to implement the intervention in one group and, at the same time, establish a control group. For this reason both groups were assessed sequentially, and this strategy may somehow be biased.

Anyhow, the temporal association between the intervention and outcomes, the content of the message and the presence of a control group, even with a certain level of weakness, reinforce the hypothesis that this educational strategy has been effective.

## CONCLUSIONS

The educational intervention implemented in the maternity centers proved to be a useful tool to improve adherence to the recommendations at 60 days of life: significant improvements were observed in the use of the supine sleeping position and breastfeeding, and in the reduction of co-sleeping. No significant changes were observed in relation to living with a tobacco user, sharing the bedroom and using a pacifier at 60 days of life. ■

## Acknowledgments

We would like to thank Gabriel Musante, M.D. and Magdalena Caballero, B.S.

## REFERENCES

1. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004;114(1):234-8.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Análisis de la Mortalidad Materna e Infantil. República Argentina 2003-2012. [Accessed on: December 10, 2015]. Available at: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis\\_mortalidad\\_materno\\_infantil\\_argentina-2003-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf).
3. American Academy of Pediatrics AAP Task Force on Infant Positioning and SIDS: Positioning and SIDS. *Pediatrics* 1992;89(6 Pt 1):1120-6.
4. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011;128(5):e1341-67.
5. Jenik A, Grad E, Orazi V, Sapoznicoff L, et al. Consideraciones sobre el sueño seguro del lactante. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2015. [Accessed on: December 10, 2015]. Available at: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consideracionesSueno.pdf>.
6. Información para la comunidad: tarjeta cuna [Internet]. Fundación para el Estudio y la Prevención de la Muerte

- Infantil y Perinatal. [Accessed on: December 10, 2015]. Available at: <http://www.sids.org.ar/gdp51.htm>.
7. Rocca R M, Bosch F J, Henson D C, Reyes H P, et al. Evaluación de la adherencia a las recomendaciones para disminuir el riesgo de Síndrome de Muerte Súbita del lactante. *Rev Chil Pediatr* 2014;85(4):462-9.
  8. Cowan S, Pease A, Bennett S. Usage and impact of an online education tool for preventing sudden unexpected death in infancy. *J Paediatr Child Health* 2013;49(3):228-32.
  9. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome, Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011;128(5):1030-9.
  10. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, et al. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet* 2006;367(9507):314-9.
  11. Kinney HC. Brainstem mechanisms underlying the sudden infant death syndrome: evidence from human pathologic studies. *Dev Psychobiol* 2009;51(3):223-33.
  12. Pickett KE, Luo Y, Lauderdale DS. Widening social inequalities in risk for sudden infant death syndrome. *Am J Public Health* 2005;95(11):1976-81.
  13. Scragg RK, Mitchell EA. Side sleeping position and bed sharing in the sudden infant death syndrome. *Ann Med* 1998;30(4):345-9.
  14. Mitchell EA, Tonkin S. Publicity and infants' sleeping position. *BMJ* 1993;306(6881):858.
  15. Hiley CM, Morley CJ. Evaluation of government's campaign to reduce risk of cot death. *BMJ* 1994;309(6956):703-4.
  16. Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol* 2005;34(4):874-87.
  17. Krous HF, Masoumi H, Haas EA, Chadwick AE, et al. Aspiration of gastric contents in sudden infant death syndrome without cardiopulmonary resuscitation. *J Pediatr* 2007;150(3):241-6.
  18. Franco P, Groswasser J, Sottiaux M, Broadfield E, et al. Decreased cardiac responses to auditory stimulation during prone sleep. *Pediatrics* 1996;97(2):174-8.
  19. Lesko SM, Corwin MJ, Vezina RM, Hunt CE, et al. Changes in sleep position during infancy: a prospective longitudinal assessment. *JAMA* 1998;280(4):336-40.
  20. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1086-90.
  21. McDonnell-Naughton M, McGarvey C, O'Regan M, Matthews T. Maternal smoking and alcohol consumption during pregnancy as risk factors for sudden infant death. *Ir Med J* 2012;105(4):105-8.
  22. Liebrechts-Akkerman G, Lao O, Liu F, van Sleuwen BE, et al. Postnatal parental smoking: an important risk factor for SIDS. *Eur J Pediatr* 2011;170(10):1281-91.
  23. Owen L, McNeill A, Callum C. Trends in smoking during pregnancy in England, 1992-7: quota sampling surveys. *BMJ* 1998;317(7160):728.
  24. Fleming P, Blair PS. Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early Hum Dev* 2007;83(11):721-5.
  25. Vennemann MM, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, et al. Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 2009;123(3):e406-10.
  26. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS. Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 2005;116(5):e716-23.
  27. Vennemann MM, Hense HW, Bajanowski T, Blair PS, et al. Bed sharing and the risk of sudden infant death syndrome: can we resolve the debate? *J Pediatr* 2012;160(1):44-8.
  28. Carpenter R, McGarvey C, Mitchell EA, Tappin DM, et al. Bed sharing when parents do not smoke: is there a risk of SIDS? An individual level analysis of five major case-control studies. *BMJ Open* 2013;3(5):e002299.
  29. Grupo de Trabajo en Muerte Súbita del Lactante. Nuevas recomendaciones para la disminución del riesgo de muerte súbita del lactante. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(4):239-43.

## ANNEX CHILD REARING PRACTICES IN THE DISTRICT OF PILAR

### INITIAL SURVEY (DURING HOSPITALIZATION)

Date of survey: .....

#### Maternal data

Mother's first and last name: .....

Father's first and last name: .....

Address: .....

Contact number (1):.....

Contact number (2):.....

E-mail address:.....

#### Maternal age (in years)

15-20

20-25

25-30

30-35

35-40

> 40

#### Smoking during pregnancy

No

Yes

Cigarettes/day:

< 5

5-10

> 10

#### Marital status

Single

Living with a couple

Married

Separated

Widow

#### Alcohol use during pregnancy

No

Yes

Frequency:

< 3 times/week

> 3 times/week

#### Level of maternal education

Incomplete primary education

Complete primary education

No education

Incomplete secondary education

Complete secondary education

Tertiary or university education

#### Social background

Type of housing:

Brick

Wooden

Metal sheet

Shack

Sewer:

Yes

No

Drinking water:

Yes

No

#### Number of pregnancies (including current pregnancy)

< 3

3-5

> 5

No. of bedrooms .....

Total no. of household members .....

#### Number of children (including current newborn infant)

< 3

3-5

> 5

#### Newborn history

First and last name: .....

.....

Sex

F

M

Pregnancy

Singleton

Twin

#### Number of antenatal care visits during current pregnancy

< 3

3-5

> 5



Gestational age in weeks: .....

**Childbirth**

- Vaginal delivery
- C-section

**Weight at birth:**

- <1500 g
- 1500-2000 g
- 2000-3000 g
- 3000-4000 g
- >4000 g

**Apgar score :**

- Vigorous (7-10)
- Depressed (<6)

**Hospitalization in Neonatal Care Unit:**

- Yes
- No

**Child rearing practices**

**How did you feed your baby today?**

- Exclusive breastfeeding
- Breastfeeding + formula supplementation
- Breastfeeding + cow's milk supplementation
- Cow's milk bottle
- Formula bottle

**Did your baby use a pacifier today?**

- Yes
- No

**What position did your baby sleep last night?**

- On his/her back
- On his/her side
- On his/her stomach

**Did your baby use a pacifier last night?**

- Yes
- No

**In which room (bedroom, etc.) did your baby sleep last night?**

- In his/her own bedroom
- In his/her parents' bedroom
- In a room with his/her parents and other people (siblings, family members)
- In a room with other people (siblings, family members)

**Did your baby share the bed with other people?**

- No
- Yes, his/her mother
- Yes, his/her mother and father
- Yes, other people

**Where did your baby sleep last night?**

- Bed
- Crib/portable crib
- Stroller

**What position did your baby sleep last night?**

- On his/her back
- On his/her side
- On his/her stomach

**Were there any pillows, cushions, or stuffed toys in the place where your baby slept last night?**

- No
- Yes

**Does any household member smoke?**

- No
- Yes

**FOLLOW-UP SURVEY (at 2 months)**

**Child rearing practices**

**Feeding:**

- Exclusive breastfeeding
- Breastfeeding + formula supplementation
- Breastfeeding + cow's milk supplementation
- Cow's milk bottle
- Formula bottle

**How many in total? .....**

- Mother
- Father
- Other

**Supplementation with vitamins A, C, D:**

- Yes
- No

# Comportamiento de médicos residentes de pediatría durante una simulación clínica de un caso de madre violenta en una emergencia pediátrica

## *Behavior of pediatric medical residents during a clinical simulation of a violent mother in a pediatric emergency*

Dr. Diego Enríquez<sup>a</sup>, Dr. Raúl Gómez Traverso<sup>a</sup> y Dr. Edgardo Szyl<sup>b,c,d</sup>

Colaboradores: Estanislao Díaz Pumará<sup>e</sup>, Julián Battolla<sup>e</sup>, Lorena Firenze<sup>e</sup>, María de la Paz Jaureguizar<sup>e</sup> y Julia Lamborizio<sup>e</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Los médicos son víctimas frecuentes de violencia tanto física como verbal. Se requiere capacitación específica para preparar al personal para enfrentar estas situaciones.

**Objetivo.** Evaluar, en médicos residentes de Pediatría, durante una simulación de una emergencia pediátrica, el manejo clínico y la conducta ante una madre violenta.

**Materiales y método.** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se revisaron los videos de simulaciones de un caso de emergencia pediátrica, en los que participaron residentes de un hospital público pediátrico, de marzo a julio de 2014. La madre del caso agredía verbalmente e interfería física y oralmente con los participantes. Se registró lo conversado durante el *debriefing* (la reunión grupal de evaluación).

**Resultados.** Se observaron un total de 68 médicos residentes divididos en 15 grupos. Doce trataron de manera adecuada el caso; solo 2 de ellos retiraron a la madre a través del personal de vigilancia (conducta recomendada). Otros 2 grupos lograron retirar a la madre del escenario clínico, pero con forcejeos. El 54,4% de los médicos (n= 37) mantuvo contacto físico con la madre. El 95,6% de los médicos no contaba con pautas previas para enfrentar estas situaciones de violencia.

**Conclusiones.** Pocos grupos lograron retirar a la madre violenta de la escena. El contacto físico con la madre sin su consentimiento fue una de las conductas más frecuentemente observadas. Se detectó la falta de pautas institucionales para manejar situaciones de violencia.

**Palabras clave:** simulación de paciente, violencia, violencia laboral.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.232>

- a. SIMMER (Simulación Médica Roemmers), Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
- b. UAI (Universidad Abierta Interamericana), Buenos Aires, Argentina.
- c. Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NYC, EE. UU.
- d. Oklahoma University HealthScienceCenter, Oklahoma City, EE. UU.
- e. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

**Correspondencia:**  
Dr. Diego Enríquez,  
dsenriquez2000@yahoo.com.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 11-8-2015  
Aceptado: 19-11-2015

### INTRODUCCIÓN

La profesión médica y de enfermería ha sido asociada crecientemente a un alto índice de asaltos y violencia tanto física como verbal, con indicadores que muestran,

en algunos casos, una tasa 4 veces mayor que en otras ocupaciones.<sup>1-5</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Internacional del Trabajo (OIT) coinciden en que el 25% de los casos de violencia laboral ocurren en centros de salud y servicios de emergencias.<sup>6,7</sup>

En Argentina, la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y Unicef comunicaron que el 47% de 15 461 pediatras encuestados había dicho que se sentía inseguro en el lugar de trabajo.<sup>8</sup>

A pesar de su frecuencia, los temas vinculados con la agresión hacia el personal de salud se encuentran escasamente incluidos en los programas de capacitación en gran parte de las instituciones del país, aunque existen múltiples herramientas y guías disponibles.<sup>9-11</sup>

La enseñanza médica basada en la simulación de casos se utiliza cada vez con mayor frecuencia, dado que permite aumentar la destreza manual y facilita la fijación de la información necesaria para actuar.<sup>12-15</sup> A su vez, esta metodología provee la posibilidad de obrar como un laboratorio de observación de conductas humanas.

El objetivo primario fue evaluar, en médicos residentes de Pediatría, durante una simulación de una emergencia pediátrica, el manejo clínico y la conducta ante una madre violenta.

El objetivo secundario fue describir las opiniones de los participantes durante la reunión grupal de evaluación (*debriefing*).

## MATERIALES Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se revisaron videos de simulaciones realizadas por médicos pediatras en formación de un caso clínico pediátrico de taquicardia supraventricular durante un período de 5 meses (de marzo a julio de 2014) en el SIMMER (Centro de Simulación Roemmers). Se invitó a participar a todos los médicos residentes entre primer y tercer año de un hospital público especializado en pediatría de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), en el marco de un programa de capacitación conjunta. La selección de los participantes fue por conveniencia, relacionada con la necesidad de su presencia en el hospital. Esto también determinó la conformación de cada grupo participante.

Antes de participar en la capacitación, cada médico residente firmó un consentimiento para que las imágenes grabadas pudieran ser utilizadas en forma anónima en futuros estudios de investigación y se pudieran difundir sus resultados. Además, se preservó su identidad a través de una estrategia informática.

Se realizaron todos los pasos de una simulación clínica, comenzando con el *brief* (demostración de la capacidad del modelo de simulador, el entorno del paciente, como guardia de emergencias y todos los instrumentos y drogas necesarios para la resolución del caso). En ningún momento, se les brindaron pistas, durante este período, sobre el diagnóstico del caso para tratar más que la información de que se trataría de un paciente con compromiso grave del estado de salud. La simulación se realizó sobre el modelo SIM Newborn (Gaumard®) y se completó la sesión de simulación con un *debriefing*, que consiste, básicamente, en un espacio de reflexión compartido, con la presencia de un facilitador, acerca de lo vivido durante el escenario simulado. Puede incluir la observación grupal de las imágenes grabadas.

Durante el escenario de simulación, la madre (personal del centro de simulación) del paciente de 38 días de edad mantenía un trato violento hacia los médicos intervinientes. En su actuación, se refería con violencia verbal y, ante el contacto físico o el intento de desplazamiento, reaccionaba con amenazas de violencia física.

La madre (actuada) interfería física y oralmente con los participantes, buscaba entorpecer el desarrollo del caso clínico y ocupaba, en todo momento, un espacio físico en el que obstaculizaba, en forma significativa, el

normal desenvolvimiento de la actividad médica propuesta.

Durante la observación de los videos, se registraron, en una base de datos, parámetros relacionados con el tipo de contacto entre los médicos participantes y la madre actriz. Para esta investigación, se estudió a través de las imágenes de video, el contacto físico de los distintos segmentos corporales observados entre los médicos y la madre más allá del sentido buscado y su tiempo de duración. De igual forma, se supuso como forcejeo el trato físico ejercido con la fuerza necesaria para vencer la resistencia de la madre. Se consideró contacto visual la mirada realizada por parte del profesional dirigida directamente a los ojos de la madre. Contacto oral se consideró cuando el profesional se dirigía en forma explícita a la madre (actriz).

Se consideraron conductas apropiadas las siguientes:

- No dar respuesta a las agresiones ni insultar ni agredir al agresor.
- Siempre intentar controlar la situación mediante el diálogo.
- Establecer distancia de seguridad del agresor.
- Avisar al personal de vigilancia.

Las variables registradas fueron género de los participantes, duración del caso clínico, número de médicos que tomaron contacto visual, oral y físico con la madre, así como también el número de forcejeos y contactos físicos menores. Se registraron, además, los resultados médicos relacionados con el correcto diagnóstico y tratamiento, y el manejo de la madre apropiado o no ante esta situación.

Finalmente, se registraron las opiniones de los participantes recogidas durante el *debriefing*. Se recabó información acerca de los antecedentes de violencia sufridos por parte de los asistentes y del manejo de situaciones similares en el marco de una emergencia médica, al igual que la existencia o no de pautas institucionales o capacitación específica vinculada con esta problemática o durante la formación recibida hasta el momento.

Se describieron los resultados utilizando estadísticas descriptivas.

## RESULTADOS

Se excluyó una sesión de simulación debido a la ausencia de la actriz que hacía de madre, por lo que se observaron 15 videos correspondientes a 15 grupos, que incluyeron un total de 68 médicos residentes (94,1% de mujeres). La mitad eran residentes de primer año y la otra mitad, de

tercero. Los grupos estuvieron conformados por 5 médicos residentes de Pediatría en 9 oportunidades, por 4 en 5 y por 3 en un solo caso.

La duración del caso clínico simulado fue de 6 minutos en promedio (mínimo de 3 y máximo de 10).

El caso clínico fue bien diagnosticado y tratado de manera adecuada desde lo estrictamente médico en 12/15 grupos.

Cuatro de los 15 grupos lograron retirar a la madre del escenario clínico, 2 de ellos mediante el llamado al servicio de vigilancia y los restantes a través del esfuerzo físico realizado por el mismo grupo asistencial.

En la *Tabla 1*, se describe la forma en que los médicos participantes tomaron contacto visual, oral y físico con la madre. En total, el contacto con la madre se produjo una mediana de 5 veces (mínimo de 2 y máximo de 10) y hubo 2 forcejeos (mínimo de 0 y máximo de 4) por cada grupo.

Durante el *debriefing*, se registró que un 96% (n: 65) de los médicos no contaba con pautas previas acerca del manejo de una situación de violencia en el marco de una emergencia médica. Ninguno de los médicos participantes había vivido situaciones similares a la del escenario simulado ni eventos de violencia explícita. Algunos residentes refirieron haberse sentido intimidados verbalmente algunas veces.

Los médicos participantes destacaron de modo espontáneo la falta de pautas de manejo institucionales y de capacitación sobre violencia hacia el personal de salud durante la formación recibida.

## DISCUSIÓN

En este estudio realizado en el marco de una capacitación, más de la mitad de los profesionales tomó contacto físico con la madre sin su consentimiento. Esta conducta, en el caso de ser transferida a la vida real, puede dar lugar

a recibir como respuesta mayor violencia física hacia los médicos y enfermeros.

La simulación de una madre agresiva determinó el llamado al personal de vigilancia en solo 2/15 grupos evaluados. Los pediatras en formación evaluados reconocieron la falta de atención al tema de la agresión hacia el personal de la salud tanto en el marco institucional como en la formación de la residencia.

La conducta recomendada ante la violencia verbal y física, que incluye no responder a las agresiones, avisar al servicio de seguridad y establecer distancia de seguridad del agresor, fue seguida en muy pocos casos en este estudio.<sup>11</sup>

Las medidas y acciones realizadas por el personal de salud pueden afectar en forma positiva o negativa la resolución de las situaciones de violencia por parte de pacientes o sus familiares. Aunque esto no es efectivo en el ciento por ciento de las veces, se especula que mantenerse alejado físicamente del violento, buscar ayuda en el momento oportuno y manejar una comunicación calmada pueden contribuir a reducir la probabilidad de recibir una agresión.<sup>3</sup> Estos puntos no suelen estar presentes de manera formal en el contenido curricular de las residencias médicas.

En reportes internacionales, se destaca la Medicina como la profesión con mayor índice de asaltos y violencia. Ciertos indicadores muestran esta ocupación como la de la tasa más alta: 8 cada 10 000 (2 cada 10 000 en los lugares de trabajo en general).<sup>13</sup>

En nuestro país, se percibe, día a día, un aumento de los episodios de violencia. Algunos reportes establecen que la inseguridad y la violencia no cesan en los centros de salud porteños y que un médico, técnico o auxiliar de la salud sufre una agresión física o verbal o un robo, en promedio, cada 48 horas en los hospitales de la Ciudad de Buenos Aires.<sup>16,17</sup>

Tabla 1. Descripción de la forma de contacto con la madre violenta

Tipo de contacto	En la serie total de grupos (68 médicos residentes)		Mediana	Mínimo	Máximo
Número de médicos que interactuaron visualmente con la madre	38	55,9%	2	2	5
Número de médicos que interactuaron verbalmente con la madre	36	52,9%	2	1	5
Número de médicos que tocaron a la madre (contacto físico)	37	54,4%	2	1	5

La violencia contra médicos y enfermeras no es un problema exclusivo de Argentina. En Gran Bretaña, una encuesta nacional realizada en 2012 reveló que el 15% de las enfermeras había experimentado violencia física proveniente de los pacientes o familiares y que un 30% de los profesionales de hospitales había sufrido amenazas o insultos.<sup>2</sup> En EE. UU., una encuesta anónima entre 11 000 trabajadores de la salud, a la cual respondió un 50%, mostró que un 39% de ellos había recibido algún grado de agresión física en el último año.<sup>3</sup>

En un estudio reciente en Irán, de una muestra al azar de más de 5000 trabajadores de la salud, se observó que un 74% había padecido algún grado de agresión psicológica en el último año.<sup>18</sup> En Egipto, un estudio que incluyó enfermeras del área perinatal de 8 hospitales encontró que el 86% había experimentado algún episodio de violencia en los últimos 6 meses y que un tercio había sido de tipo físico.<sup>5</sup> En España, un estudio del año 2009 mostró que un 11% de los trabajadores de la salud había sido víctima de una agresión física y un 64% había recibido amenazas, intimidación o insultos.<sup>19</sup>

El antropólogo Edward T. Hall describió, hace ya más de 40 años, las distancias medibles entre las personas mientras interactúan.<sup>20</sup> Naturalmente, las distancias interpersonales varían según culturas y personas, y lo que para unos es una distancia cómoda para otros es una clara amenaza. La distancia corporal muestra el umbral de seguridad personal que necesitan las personas para sentirse bien en su propia zona de confort.<sup>21</sup> Mantener esta distancia corporal es fundamental para no confundir los roles y respetar la intimidad de las personas para evitar la incomodidad y/o sentimiento de amenaza. Vulnerar ese espacio puede generar reacciones violentas, que, sumadas al estado emocional del que se siente agredido, podrían ser de gran magnitud.<sup>2</sup>

Diversas culturas mantienen diferentes estándares del espacio interpersonal. En las culturas latinas, por ejemplo, esas distancias relativas son más pequeñas, y la gente tiende a estar más cómoda cerca de los demás. En las culturas nórdicas, sucede lo contrario. Darse cuenta de estas diferencias culturales mejora el entendimiento interpersonal y ayuda a eliminar la incomodidad que la gente pueda sentir. Adicionalmente, las distancias personales también dependen de la situación social, el sexo y la preferencia individual.<sup>20</sup>

Otro componente que se ha descrito como facilitador de las reacciones de violencia es el grado de estrés y la falta de contención del equipo de salud.<sup>22</sup>

En diferentes centros, se han desarrollado programas para prevenir este tipo de situaciones y se han creado sistemas para clasificar las unidades de asistencia según su riesgo de padecer agresiones.<sup>23,24</sup>

Un estudio reciente realizado en Noruega a través de grupos focales detectó 4 prioridades vinculadas con el sistema para ayudar en el manejo de la agresión: 1. minimizar el riesgo de trabajar solo; 2. estar preparado (tomar precauciones frente a los signos de alerta y estar capacitado); 3. reducir la diferencia entre las expectativas del paciente y lo que el sistema le puede ofrecer; y 4. el respaldo de las autoridades (especialmente, el seguimiento después del episodio).<sup>25</sup>

Queremos resaltar la importancia de reflexionar acerca de esta situación, ya que, por un lado, especialmente el personal de enfermería asume la agresión recibida como parte natural de la tarea y no reporta la mayoría de los casos.<sup>26</sup> Por otro lado, se aumenta la vigilancia o se restringe el acceso a los sectores críticos sin considerar, además, el rol de la interacción personal como generador de episodios de agresión.

Si bien se podría considerar que los residentes de primer año no habrían tenido oportunidad de capacitarse, teniendo en cuenta su fecha de ingreso habitual al programa de residencia y la fecha de realización del estudio, podemos asegurar que estuvieron expuestos al sistema, al menos, 9 meses.

Se compartieron los resultados preliminares de este estudio con el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital, cuyos miembros agradecieron el valioso aporte, que servirá de base para mejorar la capacitación de los residentes de Pediatría.

## CONCLUSIONES

Pocos grupos lograron retirar a la madre violenta de la escena clínica, a pesar de haber resuelto en forma favorable el caso clínico.

El contacto físico sin consentimiento de la madre fue una de las conductas más frecuentemente observadas durante el caso de simulación planteado.

Se detectó la falta de pautas institucionales y de capacitación del personal para manejar situaciones de violencia.



Se requieren más estudios para completar la interpretación de dichas observaciones. ■

## REFERENCIAS

- Nelson R. Tackling violence against health-care workers. *Lancet* 2014;383(9926):1373-4.
- Lepping P, Lanka SV, Turner J, Stanaway SE, et al. Percentage prevalence of patient and visitor violence against staff in high-risk UK medical wards. *Clin Med* 2013;13(6):543-6.
- Pompeii LA, Schoenfisch AL, Lipscomb HJ, Dement JM, et al. Physical assault, physical threat, and verbal abuse perpetrated against hospital workers by patients or visitors in six U.S. hospitals. *Am J Ind Med* 2015;58(11):1194-204.
- Magnavita N, Heponiemi T. Violence towards health care workers in a Public Health Care Facility in Italy: a repeated cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2012;12:108.
- Samir N, Mohamed R, Moustafa E, Abou Saif H. Nurses' attitudes and reactions to workplace violence in obstetrics and gynaecology departments in Cairo hospitals. *East Mediterr Health J* 2012;18(3):198-204.
- International Labour Organization, International Council of Nurses, World Health Organization, Public Services International. Framework guidelines addressing workplace violence in the health sector. Geneva: International Labour Organization; 2002. [Acceso: 15 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/interpersonal/en/WVguidelinesEN.pdf?ua=1](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/interpersonal/en/WVguidelinesEN.pdf?ua=1).
- International Labour Organization. Violence at work. Geneva: International Labour Organization; 2005. [Acceso: 15 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed\\_dialogue/@actrav/documents/publication/wcms\\_111456.pdf](http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_dialogue/@actrav/documents/publication/wcms_111456.pdf).
- Sociedad Argentina de Pediatría, UNICEF. Encuesta sobre el ejercicio profesional. 2012. [Acceso: 20 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/unicefargentina/ppt-unicef-sap-12607561>.
- Oostrom JK, Van Mierlo H. An evaluation of an aggression management training program to cope with workplace violence in the healthcare sector. *Res Nurs Health* 2008;31(4):320-8.
- Badger F, Mullan B. Aggressive and violent incidents: perceptions of training and support among staff caring for older people and people with head injury. *J Clin Nurs* 2004;13(4):526-33.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Violencia hacia el equipo de salud en el ámbito laboral. Buenos Aires: SAP; 2013. [Acceso: 7 de octubre de 2015]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/docs/Manual\\_Preencion\\_Violencia\\_Laboral.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/Manual_Preencion_Violencia_Laboral.pdf).
- Wayne DB, Didwania A, Feinglass J, Fudala MJ, et al. Simulation-based education improves quality of care during cardiac arrest team responses at an academic teaching hospital: a case-control study. *Chest* 2008;133(1):56-61.
- Campbell JM. Education and simulation training of pediatric intensive care unit nurses to care for open heart surgery patients. *Crit Care Nurse* 2015;35(3):76-81.
- Steiner M, Langgartner M, Cardona F, Waldhör T, et al. Significant reduction of catheter-associated blood stream infections in preterm neonates after implementation of a care bundle focusing on simulation training of central line insertion. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1193-6.
- Iriondo M, Szyld E, Vento M, Burón E, et al. Adaptación de las recomendaciones internacionales sobre reanimación neonatal 2010: comentarios. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(3):203.e1-14.
- Fabiola Czubaj. Crecen las agresiones a médicos en muchos hospitales públicos. La Nación. 8 de agosto de 2012. [Acceso: 17 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.lanacion.com.ar/1497386-crecen-las-agresiones-a-medicos-en-muchos-hospitales-publicos>.
- Asociación de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires. Crece y preocupa la ola de violencia contra los médicos [Internet]. [Acceso: 26 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.medmun.org.ar/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1113:crece-y-preocupa-la-ola-de-violencia-contra-los-medicos&catid=93:new-gremial&Itemid=101](http://www.medmun.org.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=1113:crece-y-preocupa-la-ola-de-violencia-contra-los-medicos&catid=93:new-gremial&Itemid=101).
- Fallahi Khoshknab M, Oskouie F, Najafi F, Ghazanfari N, et al. Psychological violence in the health care settings in iran: a cross-sectional study. *Nurs Midwifery Stud* 2015;4(1):e24320.
- Gascón S, Martínez-Jarreta B, González-Andrade JF, Santed MA, et al. Aggression towards health care workers in Spain: a multi-facility study to evaluate the distribution of growing violence among professionals, health facilities and departments. *Int J Occup Environ Health* 2009;15(1):29-35.
- Hall ET. A system for the notation of proxemic behavior. *Am Anthropol* 1963;65(5):1003-26.
- Knapp ML. La comunicación no verbal: el cuerpo y el entorno. Barcelona: Paidós; 1982.
- Magnavita N. Workplace violence and occupational stress in healthcare workers: a chicken-and-egg situation-results of a 6-year follow-up study. *J Nurs Scholarsh* 2014;46(5):366-76.
- Sparrow J. Nursing workplace safety: a look at the numbers. *Tar Heel Nurse* 2015;77(3):6-17.
- Arnetz JE, Hamblin L, Ager J, Aranyos D, et al. Application and implementation of the hazard risk matrix to identify hospital workplaces at risk for violence. *Am J Ind Med* 2014;57(11):1276-84.
- Morken T, Johansen IH, Alsaker K. Dealing with workplace violence in emergency primary health care: a focus group study. *BMC Fam Pract* 2015;16:51.
- Erickson L, Williams-Evans SA. Attitudes of emergency nurses regarding patient assaults. *J Emerg Nurs* 2000;26(3):210-5.

## Behavior of pediatric medical residents during a clinical simulation of a violent mother in a pediatric emergency

Diego Enríquez, M.D<sup>a</sup>, Raúl Gómez Traverso, M.D<sup>a</sup> and Edgardo Sztyld, M.D,<sup>b,c,d</sup>  
 Collaborators: Estanislao Díaz Pumará,<sup>e</sup> Julián Battolla,<sup>e</sup> Lorena Firenze,<sup>e</sup>  
 María de la Paz Jaureguizar<sup>e</sup> and Julia Lamborizio<sup>e</sup>

### ABSTRACT

**Introduction.** Physicians are frequently victims of both physical and verbal violence. Specific training is required for staff so that they are able to deal with these situations.

**Objective.** To assess the clinical management and behavior of pediatric medical residents towards a violent mother during a pediatric emergency simulation.

**Materials and methods.** Observational, retrospective and descriptive study. Video recordings of a pediatric emergency simulation with the participation of medical residents working at a public children's hospital between March and July 2014 were reviewed. The case mother was verbally violent and interfered with participants, both physically and orally. During debriefing, discussions were recorded.

**Results.** Sixty-eight pediatric medical residents divided into 15 groups were observed. Twelve handled the episode appropriately; only two groups asked the security staff to remove the mother from the scene (recommended behavior). Other two groups managed to remove the mother from the clinical scenario but in the midst of struggles. Out of all physicians, 54.4% (n = 37) came into physical contact with the mother, and 95.6% had not previously received guidelines on how to manage violent situations.

**Conclusions.** Only a few groups managed to remove the violent mother from the scene. Unconsented physical contact with the mother was one of the most commonly observed behaviors. A lack of institutional guidelines on how to handle violent situations was detected.  
**Key words:** patient simulation, violence, workplace violence.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.232>

- Simulación Médica Roemmers (SIMMER), Olivos, Province of Buenos Aires.
- Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.
- Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NYC, USA.
- Oklahoma University Health Science Center, Oklahoma City, USA.
- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.

E-mail address:  
 Diego Enríquez, M.D.:  
 dsenriquez2000@yahoo.com.ar

Funding:  
 None.

Conflict of interest:  
 None.

Received: 08-11-2015  
 Accepted: 11-19-2015

### INTRODUCTION

The medical and nursing professions have been increasingly associated with a high rate of both physical and verbal assaults and violence, and indicators show, in some cases, four times more violence than in other professions.<sup>1-5</sup> The World Health Organization (WHO) and the International Labour Organization

(ILO) agree that 25% of workplace violence occurs in emergency departments and health care centers.<sup>6,7</sup>

In Argentina, the Argentine Society of Pediatrics (*Sociedad Argentina de Pediatría*, SAP) and UNICEF have reported that 47% of 15 461 surveyed pediatricians stated that they felt unsafe in their workplace.<sup>8</sup>

In spite of being common, violence against health care workers as a topic has rarely been implemented in training programs offered by most Argentine institutions, although there are multiple tools and guidelines available.<sup>9-11</sup>

Simulation-based case studies in medical education have been more frequently used because they improve manual skills and facilitate the consolidation of the information necessary to take action.<sup>12-15</sup> In turn, this methodology allows to act as a human behavior observation laboratory.

The main objective was to assess the clinical management and behavior of pediatric medical residents towards a violent mother during a pediatric emergency simulation. The secondary objective was to describe participants' opinions during debriefing.

### MATERIALS AND METHODS

Observational, retrospective and descriptive study. Video recordings of a simulation conducted by pediatric medical residents of the case of a child with supraventricular tachycardia over a 5-month period (March-July 2014) at the Roemmers simulation center (Simulación Médica Roemmers, SIMMER) were reviewed. All first-year interns through third-year

medical residents from a public children's hospital located in the Autonomous City of Buenos Aires (CABA) were invited to participate in the context of a joint training program. Participants were selected by convenience, based on the extent to which their presence was required at the hospital. This was also the criterion to establish how each group was made up.

Before taking part in this training session, each medical resident signed a consent form to allow recorded images to be used anonymously in future research studies and to have results disseminated. In addition, their identity was protected by implementing an information technology strategy.

All steps required by clinical simulation were performed, starting with a briefing (demonstration of the simulation model, patient setting, emergency room and all the tools and drugs necessary to solve the case). At no time during this period did medical residents receive any clues on the diagnosis of the simulated case, only that the patient's health was severely compromised. The simulation was done using the SIMNewborn model (Gaumard®) and the session ended with a debriefing, which is basically a space to share reflections on their experience in the simulation scenario led by a facilitator. It might include having groups watch the recorded simulation.

For the simulation scenario, the mother (a member of the simulation center staff) of a 38 day-old baby acted aggressively towards the physicians caring for the patient. During the simulation, she would verbally attack them and, in case of physical contact or an attempt to remove her from the setting, she would threaten to be physically violent.

The simulated mother interacted with participants both physically and orally, tried to obstruct their clinical performance and, at all times, took up a physical space where she interfered, to a great extent, with the normal course of the proposed medical activity.

While watching video recordings, parameters related to the type of contact between participating physicians and the mother were entered into a database. For this investigation, video recordings were used to observe physical contact with the different body segments between physicians and the mother, in addition to its intended purpose and duration. A struggle was defined as physical contact strong enough to overcome the resistance posed by the mother. Eye contact was defined as a look given by a physician

directly into the mother's eyes. Verbal contact was defined as a physician clearly talking to the mother (actress).

The following were considered adequate behaviors:

- Refrain from reacting to aggressions, insulting or becoming violent against the attacker.
- Always try to manage the situation through dialog.
- Maintain a safe distance from the attacker.
- Call security.

The following outcome measures were recorded: participants' gender, duration of clinical case, number of physicians who made eye, verbal or physical contact with the mother, number of struggles and number of minor physical contacts. Medical findings related to an adequate diagnosis and treatment and an appropriate management of the mother in this context were also recorded.

Finally, participants' opinions were put on record during debriefing. Information was collected on the history of violence suffered by participants and how similar situations in the context of a medical emergency were managed, in addition to data on the existence of institutional guidelines or specific training in relation to this issue or received during professional education.

Results were characterized using descriptive statistics.

## RESULTS

One simulation session was excluded because the actress playing the mother was absent; so 15 video recordings corresponding to 15 groups were reviewed, with the participation of 68 pediatric medical residents (94.1% were female). Half of medical interns were in their first year, and the other half were medical residents in their third year. Nine groups were made up of five pediatric medical residents, four groups included four medical residents, and only one group, three.

The clinical simulation scenario lasted 6 minutes in average (minimum: 3, maximum: 10). The clinical case was adequately diagnosed and treated, from a strict medical perspective, by 12/15 groups.

Four out of all groups managed to remove the mother from the clinical scenario: two called security, and the other two, by means of physical force exerted by the health team members.

Table 1 describes how participating physicians conducted eye, verbal and physical contact with the mother. In total, contact with the mother occurred a median of 5 times (minimum: 2,

maximum: 10), and each group struggled with the mother twice (minimum: 0, maximum: 4).

During debriefing, 96% (n: 65) of physicians indicated that they had not received previous guidelines on how to manage a violent situation in the setting of a medical emergency. None of the participating physicians had experienced a similar situation to that of the simulation scenario or explicitly violent episodes. Some medical residents referred that they had sometimes felt verbally intimidated.

Participating physicians spontaneously underscored the fact that there were no institutional guidelines available on this issue and that they had not received training on violence against health care workers during their professional education.

## DISCUSSION

In this study conducted in the context of a training program, more than half of physicians came into physical contact with the mother without her consent. Should such behavior occur in real life, it may lead to an escalation of physical violence against physicians and nurses.

Only 2/15 groups decided to call security during the simulation with the aggressive mother. Pediatric medical residents assessed in this study admitted that no attention is paid to violence against health care workers, neither at an institutional level nor during their residency training program.

The recommended behavior during verbal and physical violence includes refraining from reacting to aggressions, calling security and establishing a safe distance from the attacker, but it was followed by very few participants in this study.<sup>11</sup>

Measures and actions taken by health care workers may positively or negatively impact on how a situation with a violent patient or family member is handled. Although it may not be 100% effective, it has been contemplated that keeping a distance from the violent person, seeking help

in a timely manner and maintaining a composed communication may help to reduce the likelihood of being assaulted.<sup>3</sup> These items are not routinely and formally included in the curricular contents of residency training programs.

As per international reports, medicine has been described as the profession with the highest rates of violence and assaults. Certain indicators have suggested that medicine has the highest rate of violence: 8 out of every 10 000 (2 out of every 10 000 for workplace violence in general).<sup>1,3</sup>

In Argentina, violent episodes are becoming increasingly more common. Some reports have described an unending insecurity and violence at health care centers located in the city of Buenos Aires, and that one physician, technician or health care provider working in hospitals from the city of Buenos Aires suffers physical or verbal aggressions or a robbery, in average, every 48 hours.<sup>16,17</sup>

Violence against physicians and nurses is not exclusive of Argentina. In Great Britain, a national survey conducted in 2012 revealed that 15% of nurses had suffered physical violence from patients or their family, and that 30% of hospital workers had been threatened or insulted.<sup>2</sup> In the USA, an anonymous survey was administered to 11 000 health care workers and completed by 50%; out of them, 39% stated having suffered some sort of physical violence in the past year.<sup>3</sup>

In a recent study conducted in Iran with a random sample of more than 5000 health care workers, it was observed that 74% had suffered some level of psychological aggression in the past year.<sup>18</sup> In Egypt, a study that included nurses from the perinatology department from eight hospitals observed that 86% of them had suffered one violent episode in the past six months, and that one third of these assaults had been physical.<sup>5</sup> In Spain, a study conducted in 2009 showed that 11% of health care workers had been the victim of a physical assault, and that 64% had been threatened, intimidated or insulted.<sup>19</sup>

TABLE 1. Description of contact with the violent mother

Type of contact	In the total series of groups (68 pediatric medical residents)		Median	Minimum	Maximum
Number of physicians who made eye contact with the mother	38	55.9%	2	2	5
Number of physicians who made verbal contact with the mother	36	52.9%	2	1	5
Number of physicians who touched the mother (physical contact)	37	54.4%	2	1	5



Anthropologist Edward T. Hall described, more than 40 years ago, the measurable distances between people as they interact.<sup>20</sup> Naturally, interpersonal distances depend on the type of culture and persons, and what may be a comfortable distance for certain people, may be considered a clear threat by others. Body distance indicates a personal safety threshold necessary for people to feel good in their comfort zone.<sup>21</sup> Keeping such body distance is critical so as not to confuse roles and respect other people's intimacy and thus avoid discomfort and/or a feeling of threat. Disrespecting such personal space may result in violent reactions, which, if combined with the emotional status of the attacked person, may become very dangerous.<sup>2</sup>

Different cultures have different interpersonal space standards. For example, Latinos have relatively smaller distances and tend to feel more comfortable when closer to other people. Nordic cultures are quite the opposite. Noting such cultural differences helps to improve interpersonal understanding and eliminate any discomfort that people may feel. In addition, personal distances also depend on social context, gender and individual preferences.<sup>20</sup>

Another components described as facilitators of violent reactions are the level of stress and the lack of support from the health team.<sup>22</sup>

Different health care centers have developed programs to prevent these situations and created systems to classify health care units by the risk of suffering violence.<sup>23,24</sup>

A recent study conducted in Norway using focus groups detected four priorities related to the health system to help managing an aggression: 1. minimize the risk of working alone; 2. be ready (take precautions when noting a warning sign and be trained); 3. reduce the gap between the patient's expectations and what the system may offer; and 4. be supported by authorities (especially with follow-up of the aggression).<sup>25</sup>

We would like to stress the importance of reflecting on this situation because, on the one side, workers—especially nurses—tend to assume violence as a natural feature of their duties and fail to report most aggressions.<sup>26</sup> On the other side, security is increased or access to critical sectors is restricted without considering the role of personal interaction as a source of aggression.

Although first-year medical interns may not have had a chance to get trained because of the date they are usually admitted to the residency program and the date of the study period, we

can assure that they were exposed to the health system for at least nine months.

Preliminary results of this study have been shared with the Department of Teaching and Research of our hospital, whose members showed their gratitude for such valuable contribution, which in the future may be used as the foundation to improve training of pediatric medical residents.

## CONCLUSIONS

Only a few groups managed to remove the violent mother from the clinical scenario, in spite of having resolved the clinical case favorably. Unconsented physical contact with the mother was the most common behavior observed during the proposed simulation. A lack of institutional guidelines and staff training on how to manage violent situations was detected. More studies are required to complete the interpretation of these observations. ■

## REFERENCES

1. Nelson R. Tackling violence against health-care workers. *Lancet* 2014;383(9926):1373-4.
2. Lepping P, Lanka SV, Turner J, Stanaway SE, et al. Percentage prevalence of patient and visitor violence against staff in high-risk UK medical wards. *Clin Med* 2013;13(6):543-6.
3. Pompeii LA, Schoenfisch AL, Lipscomb HJ, Dement JM, et al. Physical assault, physical threat, and verbal abuse perpetrated against hospital workers by patients or visitors in six U.S. hospitals. *Am J Ind Med* 2015;58(11):1194-204.
4. Magnavita N, Heponiemi T. Violence towards health care workers in a Public Health Care Facility in Italy: a repeated cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2012;12:108.
5. Samir N, Mohamed R, Moustafa E, Abou Saif H. Nurses' attitudes and reactions to workplace violence in obstetrics and gynaecology departments in Cairo hospitals. *East Mediterr Health J* 2012;18(3):198-204.
6. International Labour Organization, International Council of Nurses, World Health Organization, Public Services International. Framework guidelines addressing workplace violence in the health sector. Geneva: International Labour Organization; 2002. [Accessed on: July 15, 2015]. Available at: [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/interpersonal/en/WVguidelinesEN.pdf?ua=1](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/interpersonal/en/WVguidelinesEN.pdf?ua=1).
7. International Labour Organization. Violence at work. Geneva: International Labour Organization; 2005. [Accessed on: July 15, 2015]. Available at: [http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed\\_dialogue/@actrav/documents/publication/wcms\\_111456.pdf](http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_dialogue/@actrav/documents/publication/wcms_111456.pdf).
8. Sociedad Argentina de Pediatría, UNICEF. Encuesta sobre el ejercicio profesional. 2012. [Accessed on: November 20, 2015]. Available at: <http://www.slideshare.net/unicefargentina/ppt-unicef-sap-12607561>.
9. Oostrom JK, Van Mierlo H. An evaluation of an aggression management training program to cope with workplace violence in the healthcare sector. *Res Nurs Health* 2008;31(4):320-8.
10. Badger F, Mullan B. Aggressive and violent incidents: perceptions of training and support among staff caring for older people and people with head injury. *J Clin Nurs* 2004;13(4):526-33.



11. Sociedad Argentina de Pediatría. Violencia hacia el equipo de salud en el ámbito laboral. Buenos Aires: SAP; 2013. [Accessed on: October 7, 2015]. Available at: [http://www.sap.org.ar/docs/Manual\\_Preencion\\_Violencia\\_Laboral.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/Manual_Preencion_Violencia_Laboral.pdf).
12. Wayne DB, Didwania A, Feinglass J, Fudala MJ, et al. Simulation-based education improves quality of care during cardiac arrest team responses at an academic teaching hospital: a case-control study. *Chest* 2008;133(1):56-61.
13. Campbell JM. Education and simulation training of pediatric intensive care unit nurses to care for open heart surgery patients. *Crit Care Nurse* 2015;35(3):76-81.
14. Steiner M, Langgartner M, Cardona F, Waldhör T, et al. Significant reduction of catheter-associated blood stream infections in preterm neonates after implementation of a care bundle focusing on simulation training of central line insertion. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1193-6.
15. Iriondo M, Szyld E, Vento M, Burón E, et al. Adaptación de las recomendaciones internacionales sobre reanimación neonatal 2010: comentarios. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(3):203.e1-14.
16. Fabiola Czubaj. Crecen las agresiones a médicos en muchos hospitales públicos. La Nación. August 8, 2012. [Accessed on: July 17, 2015]. Available at: <http://www.lanacion.com.ar/1497386-crecen-las-agresiones-a-medicos-en-muchos-hospitales-publicos>.
17. Asociación de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires. Crece y preocupa la ola de violencia contra los médicos [Internet]. [Accessed on: July 26, 2015]. Available at: [http://www.medmun.org.ar/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1113:crece-y-preocupa-la-ola-de-violencia-contra-los-medicos&catid=93:new-gremial&Itemid=101](http://www.medmun.org.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=1113:crece-y-preocupa-la-ola-de-violencia-contra-los-medicos&catid=93:new-gremial&Itemid=101).
18. Fallahi Khoshknab M, Oskouie F, Najafi F, Ghazanfari N, et al. Psychological violence in the health care settings in Iran: a cross-sectional study. *Nurs Midwifery Stud* 2015;4(1):e24320.
19. Gascón S, Martínez-Jarreta B, González-Andrade JF, Santed MA, et al. Aggression towards health care workers in Spain: a multi-facility study to evaluate the distribution of growing violence among professionals, health facilities and departments. *Int J Occup Environ Health* 2009;15(1):29-35.
20. Hall ET. A system for the notation of proxemic behavior. *Am Anthropol* 1963;65(5):1003-26.
21. Knapp ML. La comunicación no verbal: el cuerpo y el entorno. Barcelona: Paidós; 1982.
22. Magnavita N. Workplace violence and occupational stress in healthcare workers: a chicken-and-egg situation—results of a 6-year follow-up study. *J Nurs Scholarsh* 2014;46(5):366-76.
23. Sparrow J. Nursing workplace safety: a look at the numbers. *Tar Heel Nurse* 2015;77(3):6-17.
24. Arnetz JE, Hamblin L, Ager J, Aranyos D, et al. Application and implementation of the hazard risk matrix to identify hospital workplaces at risk for violence. *Am J Ind Med* 2014;57(11):1276-84.
25. Morken T, Johansen IH, Alsaker K. Dealing with workplace violence in emergency primary health care: a focus group study. *BMC Fam Pract* 2015;16:51.
26. Erickson L, Williams-Evans SA. Attitudes of emergency nurses regarding patient assaults. *J Emerg Nurs* 2000;26(3):210-5.

## Alteración de la percepción del estado nutricional por parte de padres de preescolares: un factor de riesgo para obesidad y sobrepeso

*Altered perception of the nutritional status of preschoolers by their parents: A risk factor for overweight and obesity*

Dra. Karla L. Chávez Caraza<sup>a</sup>, Dra. Julieta Rodríguez de Ita<sup>a</sup>, Dr. Jesús Santos Guzmán<sup>a</sup>, Dr. Javán G. Segovia Aguirre<sup>a</sup>, Estud. Diana C. Altamirano Montealvo<sup>a</sup> y Estud. Víctor M. Matías Barrios<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Muchos padres de familia tienen una percepción inadecuada del tamaño de su hijo; en general, subestiman el sobrepeso y la obesidad.

**Objetivo.** Identificar la diferencia entre la percepción de los padres del estado nutricional del niño y el índice de masa corporal medido.

**Población y métodos.** Se realizó un estudio analítico, descriptivo y transversal entre padres de niños de 2 a 6 años de edad. Se determinó el índice de masa corporal de los niños y se evaluó la percepción de los padres mediante una escala visual de imágenes corporales en forma de pictogramas (dibujos de siluetas equivalentes a percentiles del índice de masa corporal).

**Resultados.** Fueron evaluados 605 niños y sus padres. Se encontró sobrepeso en 74 casos (12,2%) y obesidad en 87 casos (14,3%). De 161 niños con sobrepeso u obesidad, 98,8% (159) de los padres subestimaron el estado nutricional de sus hijos. Tener una imagen paterna de la figura del cuerpo infravalorada presentó un OR= 2,1 ± 0,5, p= 0,002 (IC 95%: 1,32-3,32) para obesidad y un OR= 4,42 ± 1,2, p < 0,001 (IC 95%: 2,631-7,439) para sobrepeso.

**Conclusiones.** El 98,8% (159) de los padres de niños con sobrepeso u obesidad subestimaron el peso de sus hijos. Esta subestimación por parte de los padres puede considerarse un factor de riesgo significativo para el desarrollo y/o mantenimiento del sobrepeso y la obesidad en sus hijos.

**Palabras clave:** *obesidad, escala visual, preescolar, percepción, padres.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.237>

a. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey. Residencia en Pediatría del Sistema Multicéntrico de Residencias Médicas, ITESM-SSNL, Monterrey, Nuevo León, México.

**Correspondencia:**  
Dr. Jesús Santos Guzmán, [jsg@itesm.mx](mailto:jsg@itesm.mx)

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 17-8-2015  
Aceptado: 7-1-2016

### INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es un problema de salud global. La prevalencia mundial de sobrepeso en niños preescolares aumentó de 4,2% en 1990 a 6,7% en 2010.<sup>1</sup> Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en México, se ha registrado un ascenso en la prevalencia del

sobrepeso y la obesidad en niños menores de 5 años: de 7,8% a 9,8% para obesidad y de 18,8% a 23,8% para sobrepeso.<sup>2</sup> La obesidad y el sobrepeso en la infancia pueden predisponer a desarrollar diabetes o enfermedades cardiovasculares a edades más tempranas.<sup>3</sup> El aumento de peso durante la infancia representa el 25% de la obesidad en la edad adulta y persiste en esta edad.<sup>4</sup>

Existen estudios que exploran la percepción de los padres acerca de la apariencia y el peso de sus hijos por medio de escalas visuales estandarizadas.<sup>5,6</sup> Sin embargo, un metaanálisis de percepción parental de obesidad infantil indica que los padres son propensos a percibir erróneamente la proporción peso/talla de su hijo, especialmente los padres que presentan sobrepeso.<sup>7</sup>

Algunos estudios sugieren que los padres fallan en reconocer el sobrepeso en sus hijos debido a factores, como su propio peso, la menor edad del niño y el género.<sup>8</sup> En el grupo socioeconómico bajo, muchas madres ven el estereotipo de niño gordo como más sano y más feliz y el estereotipo de niño delgado como enfermizo.<sup>9</sup> Jeffery et al.,<sup>10</sup> señalaron que los padres con obesidad tendían a subestimar a sus hijos con sobrepeso y obesidad. Lampard et al.,<sup>11</sup> señalaron que los padres reportaban más preocupación por el índice de masa corporal (IMC) alto de sus hijos que por su silueta y por la calidad de vida menor de sus hijos.

## OBJETIVO

Identificar la diferencia entre la percepción de los padres del estado nutricional del niño y el IMC medido.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, desde junio de 2013 a julio de 2014, entre niños de entre 2 y 6 años de edad y sus padres. Se evaluó la percepción del estado nutricional del niño o niña de acuerdo con un pictograma de 7 figuras. Se registró el peso y la talla de los niños y el IMC. Se comparó el IMC de los niños con el estado nutricional percibido por los padres en los pictogramas (dibujos de siluetas equivalentes a percentiles de IMC) de su hijo(a).

### Participantes

La población del estudio abarcó niños de 2 a 6 años de edad y sus padres. Los niños y padres participantes pertenecieron a una estancia infantil en San Nicolás de los Garza y 2 escuelas de preescolar en Santa Catarina, todas en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México. Se determinó el tamaño de la muestra sobre la base de la prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil en México. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con la fórmula para la estimación de una proporción en una población finita. Para obesidad, fue de 234 sujetos y, para sobrepeso, de 480 sujetos. Para abarcar tanto los casos de obesidad como los de sobrepeso, se decidió tener una muestra de 480 sujetos y se adicionó un 25% (120 sujetos) previendo tener datos incompletos o abandono de las pruebas. El tamaño de la muestra fue de 600 sujetos.

### Criterios de inclusión

Niños de entre 2 y 6 años de edad, que asistieron a los centros infantiles seleccionados para el estudio, cuyos padres firmaron el formato de consentimiento informado para participar.

### Criterios de exclusión

Sujetos con otras afecciones médicas que afectaran el peso (uso de esteroides, hipotiroidismo, cromosomopatías).

### Aspectos éticos

Un formato de consentimiento fue firmado por los padres, quienes autorizaron responder los cuestionarios y la evaluación de sus hijos con el propósito de utilizar la información para

el estudio. Sobre la base de la reglamentación de la Ley General de Salud de México en Materia de Investigación para la Salud, artículo número 17, este tipo de estudio se clasificó como investigación sin riesgo, por lo que se procedió, con la autorización previa de la institución.

### Antropometría

Se midió el peso y la talla; se calculó el IMC con la fórmula de peso/talla al cuadrado. La talla se midió en metros, utilizando una cinta métrica retráctil, con el individuo de pie, en posición erguida, mirando hacia el frente. El peso se calculó en kilogramos, con una báscula marca Tanita BC 689 y las mediciones fueron realizadas a través del día sin hora específica, con el individuo de pie y descalzo. Una vez calculado el IMC, se determinó el percentilo de acuerdo con la gráfica de curvas para el IMC del Center for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>12</sup> Se clasificó el IMC en sobrepeso u obesidad de acuerdo con los valores de las tablas de referencia ajustadas por sexo y edad del CDC.<sup>12</sup> Se definió como sobrepeso un IMC entre 85% y 94%, y, como obesidad, un IMC  $\geq$  95%.

### Pictograma de 7 siluetas

Para determinar el estado nutricional percibido por los padres, se utilizó una escala visual de imágenes corporales (pictograma) validada para niños de 6-12 años de edad, conformada por 7 siluetas, que representaban la apariencia física de acuerdo con el género (niños y niñas).<sup>13</sup> Las figuras correspondían a los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 85 y 95 del IMC de las tablas de la CDC. Los dibujos con silueta de figuras de niños y niñas se proporcionaron a los padres en formato impreso. El padre o la madre podían elegir la silueta que, a su criterio, correspondía a la imagen corporal de su hijo. La silueta elegida se comparó con el IMC medido para determinar si el estado nutricional percibido coincidía con el correspondiente IMC.

### Análisis estadístico

Para describir las variables del estudio, se utilizaron estadísticas descriptivas (promedio y desviación estándar o porcentaje). Para evaluar la diferencia entre la percepción del estado nutricional del niño utilizando pictogramas por parte de los padres y la proporción peso/talla medida del niño, se utilizó el análisis de regresión logística. Se aceptó como significativo un error alfa igual a 0,05 o menor. El análisis de

sensibilidad y especificidad se realizó tomando la prevalencia reportada en México de 9,8% de obesidad y 23,8% de sobrepeso en niños menores de 5 años. La sensibilidad fue definida como la percepción correcta del sobrepeso/obesidad (verdaderos positivos/sobrepeso/obesidad). La especificidad fue definida como la percepción correcta del peso normal (verdaderos negativos/peso normal). Este análisis estadístico se realizó con el programa STATA 10 (StataCorp, College Station, TX, USA).

**RESULTADOS**

Se evaluaron un total de 605 niños de entre 2 y 6 años de edad (314 de género masculino; 51,9%). La edad promedio fue de 4,2 ± 1,2 años. La prevalencia de sobrepeso fue de 12,2% y la de obesidad fue de 14,3% en la población total.

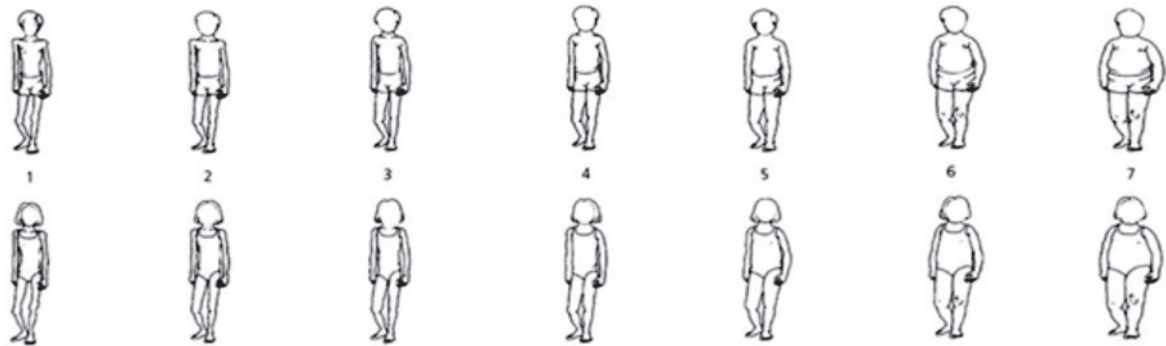
Del grupo de los niños, 243 (77,4%) presentaron peso bajo o normal; 26 (8,3%), sobrepeso; y 45 (14,3%), obesidad. Del grupo de las niñas, 201 (69%) presentaron peso bajo o normal; 48 (16,5%), sobrepeso; y 42 (14,5%), obesidad. La percepción de los padres de la masa corporal fue menor que la medida en 32,5% de los niños y en 36,8% de las niñas (Tabla 1).

La percepción de los pictogramas distorsionada, es decir, con una menor percepción del estado nutricional de los niños por parte de los padres cuando tenían IMC normal (con percentil > 85), fue de 18,5% en niños y de 10,9% en niñas. En los que tenían sobrepeso (IMC con  $p \geq 85$  y  $p < 95$ ), fue de 100% en niños y niñas, y, en los que tenían obesidad (IMC con  $p \geq 95$ ), fue de 95,6% en niños y 100% en niñas (Tabla 1).

De los 605 niños, 161 (26%) presentaron

TABLA 1. Percepción de los padres del tamaño de sus hijos usando pictogramas

Percepción de los padres de los pictogramas (dibujos de siluetas equivalentes a percentiles). Tomado de Collins M. E. (1991). Body figure perceptions and preferences among preadolescent children. *International Journal of Eating Disorders* 1991;10(2):199-208.



IMC (percentiles)	Total de casos	P 5	P 10	P 25	P 50	P 75	P 85	P 95
P 5	91	1	7	48	32	3	0	0
P 10	58	1	4	28	22	3	0	0
P 25	116	0	2	41	70	3	0	0
P 50	151	0	5	35	103	8	0	0
P 75	28	0	0	7	17	4	0	0
P 85	43	0	1	4	29	9	0	0
P 90	31	0	0	0	21	10	0	0
P 95	43	0	0	3	12	19	7	2
> P 95	44	0	0	1	15	23	5	0
Total	605	1	8	50	94	61	12	2

\* En la zona blanca, los padres tuvieron una percepción menor del tamaño de sus hijos de acuerdo con el IMC. En la zona negra, los padres tuvieron una percepción acorde del tamaño de sus hijos de acuerdo con el IMC. En la zona gris, los padres tuvieron una percepción mayor del tamaño de sus hijos de acuerdo con el IMC. En el sobrepeso, la sensibilidad fue de 67,6% y la especificidad, de 68,0%. En la obesidad, la sensibilidad fue de 51,7% y la especificidad, de 66,2%. IMC: índice de masa corporal.

sobrepeso u obesidad. De estos, 2 (1,2%) fueron percibidos de modo correcto por sus padres, mientras que 159 (97,7%) de los padres percibieron erróneamente la imagen corporal del niño. La percepción de los padres respecto al IMC de sus hijos sobre la base del pictograma de siluetas en los grupos de niños obesos y con sobrepeso se puede ver en la *Tabla 1*.

Para la variable obesidad, el tener una imagen menor que la medida presentó un *odds ratio* (OR) de 2,1; error estándar (ES)= 0,49;  $p= 0,002$  (IC 95%: 1,32-3,32). En cambio, que los padres tuvieran una imagen del niño o niña menor que la medida se asoció con un mayor riesgo de sobrepeso: OR= 4,42; ES= 1,17;  $p < 0,001$  (IC 95%: 2,631-7,439). Los valores de OR por género para la variable obesidad y sobrepeso se muestran en la *Tabla 2*.

La sensibilidad de la percepción de los padres para detectar obesidad fue de 51,7% (IC 95%: 40,8-62,6); la especificidad, de 66,2% (IC 95%: 62-70,3), con un valor predictivo positivo (VPP) de 14,3% y un valor predictivo negativo (VPN) de 92,7%. En el caso del sobrepeso, la sensibilidad fue de 67,6% (IC 95%: 55,7-78); la especificidad, de 68% (IC 95%: 63,8-71,9), con un VPP de 18,7% y un VPN de 95,1%.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de obesidad en nuestra población fue de 14,3% y fue mayor que la reportada en la literatura.<sup>2</sup> Del grupo de niños con sobrepeso u obesidad, 2 (1,2%) fueron correctamente percibidos con sobrepeso y obesidad por sus padres, mientras que 159 (98,8%) subestimaron la proporción peso/talla de sus hijos y la catalogaron como normal.

Una posible causa de la percepción errónea que tienen los padres respecto a la proporción peso/talla de sus hijos puede deberse al aumento de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial, lo que influye a que se perciba una imagen

corporal más grande como normal por la población general, que coincide con lo reportado por Maximova et al.<sup>14</sup>

Los resultados obtenidos coinciden con lo descrito en otras investigaciones, al reportarse que más del 50% de los padres que tienen hijos con sobrepeso u obesidad tienen una imagen percibida de su estado nutricional menor que lo medido. En Australia, un 88% de las madres con niños con sobrepeso y 90% con obesidad subestimaron el peso de sus hijos<sup>15</sup> y, en un estudio realizado en Canadá que comparó la percepción de padres y médicos correspondiente al peso de sus hijos, se describió que el 47% de los padres subestimaron el peso.<sup>16</sup> En México, se ha reportado que más del 79% de los padres con hijos con sobrepeso u obesidad subestimaban el peso;<sup>9</sup> además, que el 83% de las madres con niños con sobrepeso u obesidad subestimaban el peso de sus hijos.<sup>17-19</sup>

Es importante destacar que, en 224 (50%) niños y niñas con IMC menor de P 85, el pictograma fue estimado como mayor que lo medido y, en los niños y niñas con sobrepeso u obesidad, no ocurrió en ninguno.

Los resultados obtenidos en este estudio son de relevancia en nuestro medio, ya que la mayoría de los estudios del tema se han realizado en países desarrollados.

Las diferencias culturales y económicas pueden afectar la percepción de los padres, por lo que es difícil realizar una comparación directa con sus resultados.

Por ejemplo, en el estudio de Hudson, si los niños tenían peso normal, los padres clasificaron de manera incorrecta esta condición en el 6,3% de los niños y 2,5% de las niñas, pero, en el caso de los niños con sobrepeso y obesidad, los padres catalogaron incorrectamente el peso para su estatura y edad como normal en 83,3% de los niños y en 79,9% de las niñas.<sup>8</sup> Souto et al.,<sup>9</sup> reportaron que madres de estado

TABLA 2. Cálculo del riesgo que representa la percepción menor que la medida de sobrepeso y obesidad por parte de los padres

	Género masculino (n= 314)	Género femenino (n= 291)	Total (n= 605)
Percepción menor que la medida de obesidad	OR 1,65 ± 0,56 (ES), $p= 0,137$ (IC 95%: 0,852-3,204)	OR 2,63 ± 0,86 (ES), $p= 0,003$ (IC 95%: 1,38-5,001)	OR 2,1 ± 0,49 (ES), $p= 0,002$ (IC 95%: 1,32-3,32)
Percepción menor que la medida de sobrepeso	OR 8,27 ± 4,23 (ES), $p < 0,001$ (IC 95%: 3,025-22,603)	OR 3,55 ± 1,16 (ES), $p < 0,001$ (IC 95%: 1,873-6,742)	OR 4,42 ± 1,17 (ES), $p < 0,001$ (IC 95%: 2,631-7,439)

OR: *Odds ratio*; ES: error estándar; IC: intervalo de confianza.



socioeconómico bajo estimaban de menos el estatus de peso de sus hijos de 6-24 meses hasta en 43% de los casos.

Los datos señalados en una revisión sistemática acerca de las diferencias entre la percepción del padre y el peso medido del niño fueron el país, el lugar, el número de niños incluidos, la proporción de hombres y mujeres, el padre que proveyó la información y las tablas que se utilizaron para clasificar el IMC.<sup>20</sup>

En este estudio, se señalaron todos ellos, excepto la discriminación de cuál de los padres fue el que proveyó la información. La evaluación de la percepción de la proporción peso/talla por parte de los padres se realizó mediante una herramienta visual para cada género, ya que los estudios que utilizaban escalas visuales mostraron un porcentaje mayor de niños con sobrepeso y obesidad percibidos correctamente que los que utilizaban cuestionarios verbales.<sup>20</sup> Sin embargo, la escala visual utilizada en este estudio ha sido validada solo para niños de 6 a 12 años y no para poblaciones de menor edad.<sup>13</sup>

Hay otros factores de riesgo que llevan a una percepción menor por parte de los padres que la medida de la proporción peso/talla. Como lo reportado en el estudio de Intagliata et al.,<sup>21</sup> en el cual se encontró, en una población de preadolescentes, una asociación entre el nivel de educación de los padres y una percepción más precisa del IMC medido de sus hijos. Los padres que tenían estudios universitarios tendían a una mejor percepción de la proporción peso/talla de sus hijos (OR= 0,11).

Otro estudio demostró que las madres con nivel educativo menor clasificaban erróneamente las siluetas y subestimaban los problemas de salud que se asociaban a cada una, y que la estimación del peso del hijo se influenciaba por el propio peso de la madre y el hijo.<sup>8</sup>

Una limitante en este estudio es que no se especificó cuál de los padres debía contestar el cuestionario, por lo cual no pudieron determinarse diferencias en la percepción entre el género de los padres. Además, este estudio establece un precedente de la percepción que tienen los padres respecto al sobrepeso u obesidad de sus hijos en nuestro país en niños preescolares, ya que, hasta el momento, no se había descrito en esta población.

Las alteraciones en la percepción que tienen los padres respecto a la proporción peso/talla de sus hijos representan una barrera en la prevención y el manejo de la obesidad infantil. Por ello,

calculamos la sensibilidad y especificidad que tienen los padres para detectar obesidad y sobrepeso. Para la detección de obesidad, la sensibilidad fue apenas del 51,7%, con una especificidad baja del 66,2%; mientras que, para la detección de sobrepeso, la sensibilidad y la especificidad fueron un poco mayores, del 67,6% y 68%, respectivamente. Es por esto por lo que creemos que los médicos deben ayudar a los padres a reconocer el sobrepeso de sus hijos, interpretando el IMC y discutiendo el estado de los niños.

Coincidiendo con lo reportado en otros estudios,<sup>14</sup> las intervenciones para la prevención de la obesidad infantil deben tener como objetivo optimizar la preocupación de los padres mediante una percepción más adecuada del tamaño corporal del niño por parte del padre y el aumento del conocimiento de los efectos a largo plazo del sobrepeso en la salud de los niños.

Se debe investigar la causa de este fenómeno para lograr intervenciones eficaces. La identificación real del sobrepeso en los niños por parte de sus padres constituye el primer paso en el tratamiento de la obesidad.

## CONCLUSIÓN

El 98,8% de los padres de niños con sobrepeso u obesidad subestimaron el estado nutricional de sus hijos en pictogramas. La percepción inadecuada de la proporción peso/talla medida del niño por parte de sus padres puede considerarse un factor de riesgo significativo para el desarrollo y/o mantenimiento del sobrepeso y la obesidad. ■

## Agradecimientos

Agradecemos a la estancia infantil CENDI 12 "Jean Piaget" por las facilidades otorgadas para poder realizar el estudio en sus instalaciones.

## REFERENCIAS

1. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1257-64.
2. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
3. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108(3):712-8.
4. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90(1):210-6.

5. Wake M, Salmon L, Waters E, Wright M, et al. Parent-reported health status of overweight and obese Australian primary school children: a cross-sectional population survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(5):717-24.
6. Eckstein KC, Mikhail LM, Ariza AJ, Thomson JS, et al. Parents' perceptions of their child's weight and health. *Pediatrics* 2006;117(3):681-90.
7. Doolen J, Alpert PT, Miller SK. Parental disconnect between perceived and actual weight status of children: a metasynthesis of the current research. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(3):160-6.
8. Hudson E, McGloin A, McConnon A. Parental weight (mis) perceptions: factors influencing parents' ability to correctly categorise their child's weight status. *Matern Child Health J* 2012;16(9):1801-9.
9. Souto-Gallardo MC, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M. Parents perception of weight status of Mexican preschool children using different tools. *Arch Latinoam Nutr* 2011;61(4):382-8.
10. Jeffery AN, Voss LD, Metcalf BS, Alba S, et al. Parents' awareness of overweight in themselves and their children: cross sectional study within a cohort (EarlyBird 21). *BMJ* 2005;330(7481):23-4.
11. Lampard AM, Byrne SM, Zubrick SR, Davis EA. Parents' concern about their children's weight. *Int J Pediatr Obes* 2008;3(2):84-92.
12. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. *Vital Health Stat* 11 2012;(252):1-48.
13. Truby H, Paxton SJ. Development of the Children's Body Image Scale. *Brit J Clin Psychol* 2002;41(Pt 2):185-203.
14. Maximova K, McGrath JJ, Barnett T, O'Loughlin J, et al. Do you see what I see? Weight status misperception and exposure to obesity among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):1008-15.
15. Mitchell R, Wake M, Canterford L, Williams J. Does maternal concern about children's weight affect children's body size perception at the age of 6.5? A community-based study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):1001-7.
16. Chaimovitz R, Issenman R, Moffat T, Persad R. Body perception: do parents, their children, and their children's physicians perceive body image differently? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(1):76-80.
17. Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Castillo-Ruiz O, Mandujano-Trujillo Z, et al. Low income, Mexican mothers' perception of their infants' weight status and beliefs about their foods and physical activity. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41(5):490-500.
18. Killion L, Hughes SO, Wendt JC, Pease D, et al. Minority mothers' perceptions of children's body size. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(2):96-102.
19. Genovesi S, Giussani M, Faini A, Vigorita F, et al. Maternal perception of excess weight in children: a survey conducted by pediatricians in the province of Milan. *Acta Paediatr* 2005;94(6):747-52.
20. Rietmeijer-Mentink M, Paulis WD, van Middelkoop M, Bindels PJ, et al. Difference between parental perception and actual weight status of children: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2013;9(1):3-22.
21. Intagliata V, Ip EH, Gesell SB, Barkin SL. Accuracy of self- and parental perception of overweight among Latino preadolescents. *N C Med J* 2008;69(2):88-91.

# Altered perception of the nutritional status of preschoolers by their parents: A risk factor for overweight and obesity

Karla L. Chávez Caraza, M.D.<sup>a</sup>, Julieta Rodríguez de Ita, M.D.<sup>a</sup>, Jesús Santos Guzmán, M.D.<sup>a</sup>, Javán G. Segovia Aguirre, M.D.<sup>a</sup>, Diana C. Altamirano Montealvo, Student<sup>a</sup> and Víctor M. Matías Barrios, Student<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Many parents have a misperception of their children's body size; in general, they underestimate overweight and obesity.

**Objective.** To identify the difference between parents' perception of their children's nutritional status and measured body mass index.

**Population and methods.** An analytical, descriptive and cross-sectional study was conducted among parents of children aged 2 to 6 years old. Children's body mass index was measured, and parents' perception was assessed using a visual scale of body size pictograms (drawings of body figures equivalent to body mass index percentiles).

**Results.** A total of 605 children and their parents were assessed. Seventy-four (12.2%) were overweight and 87 were obese (14.3%). There were 161 overweight or obese children, but 98.8% (159) of parents underestimated their children's nutritional status. Parents' underperception of their children's body size accounted for an OR = 2.1 ± 0.5,  $p = 0.002$  (95% confidence interval [CI]: 1.32-3.32) for obesity and an OR = 4.42 ± 1.2,  $p < 0.001$  (95% CI: 2.631-7.439) for overweight.

**Conclusions.** Among parents of overweight and obese children, 98.8% (159) underestimated their children's weight status. Such underestimation by parents may be a significant risk factor for the development and/or persistence of overweight and obesity in their children.

**Key words:** obesity, visual scale, preschooler, perception, parents.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.237>

## INTRODUCTION

Childhood obesity is a global health problem. The worldwide overweight prevalence among preschoolers increased from 4.2% in 1990 to 6.7% in 2010.<sup>1</sup> According to the National Survey on Nutrition and Health conducted in Mexico, overweight and obesity prevalence has increased among 5 year olds from 7.8% to 9.8% for obesity and from 18.8% to 23.8% for overweight.<sup>2</sup> Childhood overweight and obesity

may predispose to the development of diabetes or cardiovascular disease at an earlier age.<sup>3</sup> Childhood overweight accounts for 25% of adult obesity, and becomes persistent at this age.<sup>4</sup>

Some studies explored parents' perception of their children's appearance and weight using standardized visual scales.<sup>5,6</sup> However, a meta-analysis of parents' perception of childhood obesity indicates that parents are prone to have a misperception of their child's height to weight ratio, especially those who are overweight themselves.<sup>7</sup>

Some studies suggest that parents fail to recognize their children's overweight because of their own weight, the child's younger age and gender, among other factors.<sup>8</sup> In the low socioeconomic level group, many mothers see the fat child stereotype as healthier and happier versus the thin child, who is perceived as sickly.<sup>9</sup> Jeffery et al.<sup>10</sup> pointed out that obese parents tended to underestimate overweight and obesity in their children. Lampard et al.<sup>11</sup> described that parents reported a higher concern about their children's body mass index (BMI) than their figure and worse quality of life.

## OBJECTIVE

To identify the difference between parents' perception of their children's nutritional status and measured BMI.

## POPULATION AND METHODS

An observational, analytical and cross-sectional study was conducted between June 2013 and July 2014 in children aged 2 to 6 years old and their parents. The perception of

a. Medicine School of Tecnológico de Monterrey, Monterrey Campus. Pediatric Residency Program of the Multicenter System of Medical Residency Program, ITESM-SSNL, Monterrey, Nuevo León, Mexico.

E-mail address: Jesús Santos Guzmán, M.D., [jsg@itesm.mx](mailto:jsg@itesm.mx)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 08-17-2015  
Accepted: 01-07-2016

children's nutritional status was assessed using a seven body size pictogram. Children's weight, height and BMI were recorded. Children's BMI was compared to the nutritional status perceived by their parents using pictograms (drawing of body figures equivalent to BMI percentiles).

### Participants

The study population included children aged between 2 and 6 years old and their parents. Participating children and parents attended either a children development center in San Nicolás de los Garza or either of two preschools in Santa Catarina, all located in the metropolitan area of Monterrey, Nuevo León, Mexico. The sample size was established based on childhood overweight and obesity prevalence in Mexico. The sample size was estimated using the formula to calculate a proportion in a finite population. It was 234 subjects for obesity and 480 subjects for overweight. In order to include both overweight and obesity cases, the sample was established at 480 subjects, with an additional 25% (120 subjects) to account for incomplete data or dropouts. The final sample size was 600 subjects.

### Inclusion criteria

Two to six year old children attending the study-selected childhood development centers whose parents had signed the informed consent form for participation.

### Exclusion criteria

Subjects with other medical conditions having an effect on their weight (steroid use, hypothyroidism, chromosome abnormalities).

### Ethical aspects

Parents signed an informed consent form and agreed to complete questionnaires and an assessment on their children so that the resulting information could be used in the study. Based on article 17 of the Mexican General Health Law in relation to Health Research, this study was classified as a no-risk investigation, so it was conducted once the institution granted its approval.

### Anthropometry

Weight and height were measured, and BMI was calculated by dividing weight by the square of height. Height was measured in meters using a retractable tape measure, with the subject standing upright and looking straight ahead.

Weight was measured in kilograms using a Tanita BC 689 scale; measurements were done at any time of the day, with the subject standing and barefoot. Once BMI was estimated, BMI percentile was determined based on BMI curves established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>12</sup> BMI was classified as overweight or obesity based on the CDC's reference tables adjusted for sex and age.<sup>12</sup> Overweight was defined as a BMI between 85% and 94%, while obesity was defined as a BMI  $\geq$ 95%.

### Seven body size pictograms

To establish nutritional status as perceived by parents, a visual scale (pictogram) validated for 6 to 12 year-old children was used. The scale was made up of seven body sizes that accounted for physical appearance based on gender (boys and girls).<sup>13</sup> Body figures corresponded to the 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>, 85<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> BMI percentiles according to the CDC's tables. Printed drawings of male and female body sizes were provided to parents. Fathers or mothers had to choose the drawing that, in their opinion, represented their children's body size. The chosen body size was compared to the measured BMI to establish if the perceived nutritional status was consistent with the corresponding BMI.

### Statistical analysis

Descriptive statistics (average and standard deviation or percentage) were used to describe the study outcome measures. A logistic regression analysis was used to determine the difference between children's nutritional status as perceived by parents using pictograms and the children's height to weight ratio. An 0.05 or lower alpha error was considered significant. Sensitivity and specificity were analyzed using prevalence values reported in Mexico: 9.8% for obesity and 23.8% for overweight in children younger than 5 years old. Sensitivity was defined as the correct perception of overweight and obesity (true positives/overweight/obesity). Specificity was defined as the correct perception of normal weight (true negatives/normal weight). Statistical analysis was done using the STATA 10 software (StataCorp, College Station, TX, USA).

## RESULTS

A total of 605 children aged between 2 and 6 years old (314 boys, 51.9%) were assessed. Their average age was  $4.2 \pm 1.2$  years old. Among the total population, overweight and obesity prevalence was 12.2% and 14.3%, respectively.

Among boys, 243 (77.4%) had a low or normal weight, 26 (8.3%) were overweight and 45 (14.3%), obese. Among girls, 201 (69%) had a low or normal weight, 48 (16.5%) were overweight and 42 (14.5%), obese. Parents' perception of body mass index was lower than that measured for 32.5% of boys and for 36.8% of girls (Table 1).

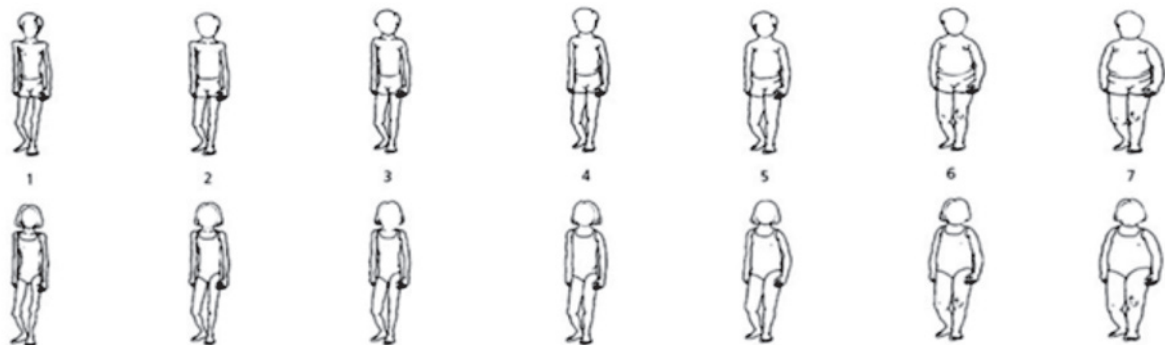
A distorted perception of pictograms, i.e. parents' perceiving that their children's nutritional status was thinner than their actual normal BMI (>85<sup>th</sup> percentile), corresponded to 18.5% of boys and 10.9% of girls. Among overweight children (BMI ≥85<sup>th</sup> and <95<sup>th</sup> percentile), it corresponded to 100% of boys and girls; and among obese children (BMI ≥95<sup>th</sup> percentile), it corresponded to 95.6% of boys and 100% of girls (Table 1).

Out of 605 children, 161 (26%) were overweight or obese. Of these, 2 (1.2%) were adequately perceived by their parents, while the parents of 159 (97.7%) had a misperception of their children's body image. Table 1 shows parents' perception of their children's BMI based on the body size pictograms for overweight and obese children groups.

Regarding the obesity outcome measure, the fact that parents underestimated body size compared to measured BMI accounted for an odds ratio (OR) of 2.1, standard error (SE) = 0.49,  $p = 0.002$  (95% confidence interval [CI]: 1.32-3.32). However, perceiving a body size that was thinner than the measured BMI was associated with a risk for overweight: OR = 4.42, SE = 1.17,  $p < 0.001$  (95% CI: 2.631-7.439). OR values by gender for overweight and obesity are shown in Table 2.

TABLE 1. Parents' perception of their children's body size using pictograms

Parents' perception using pictograms (drawings of body figures equivalent to percentiles). Adapted from Collins M. E. (1991). Body figure perceptions and preferences among preadolescent children. *International Journal of Eating Disorders* 1991;10(2):199-208.



BMI (percentiles)	Total no. of cases	P 5	P 10	P 25	P 50	P 75	P 85	P 95
P 5	91	1	7	48	32	3	0	0
P 10	58	1	4	28	22	3	0	0
P 25	116	0	2	41	70	3	0	0
P 50	151	0	5	35	103	8	0	0
P 75	28	0	0	7	17	4	0	0
P 85	43	0	1	4	29	9	0	0
P 90	31	0	0	0	21	10	0	0
P 95	43	0	0	3	12	19	7	2
> P 95	44	0	0	1	15	23	5	0
Total	605	1	8	50	94	61	12	2

\* The white area indicates that parents underestimated their children's body size in comparison to their BMI. The black area indicates that parents perceived that their children's body size was consistent with their BMI. The gray area indicates that parents perceived that their children's body size was larger in comparison to their BMI. For overweight, sensitivity was 67.6% and specificity was 68.0%. For obesity, sensitivity was 51.7% and specificity was 66.2%. BMI: body mass index.



Sensitivity of parents' perception to detect obesity was 51.7% (95% CI: 40.8-62.6), while specificity was 66.2% (95% CI: 62-70.3), with a positive predictive value (PPV) of 14.3% and a negative predictive value (NPV) of 92.7%. In the case of obesity, sensitivity was 67.6% (95% CI: 55.7-78), while specificity was 68% (95% CI: 63.8-71.9), with a PPV of 18.7% and a NPV of 95.1%.

## DISCUSSION

Obesity prevalence in our population was 14.3%, higher than that reported in the literature.<sup>2</sup> In the group of overweight or obese children, only 2 (1.2%) were correctly perceived as overweight and obese by their parents, while 159 (98.8%) were perceived by their parents as having a normal weight, therefore underestimating their height to weight ratio.

A possible cause of parents' misperception regarding their children's height to weight ratio may be the global increase in obesity prevalence, which makes a larger body size to be perceived as normal by the general population, in concordance with Maximova et al.'s reports.<sup>14</sup>

Results obtained are consistent with those described by other investigations, which report that over 50% of parents whose children are overweight or obese perceive their nutritional status as lower than that measured. In Australia, 88% and 90% of mothers of overweight and obese children, respectively, underestimated their children's weight status.<sup>15</sup> While in Canada, a study comparing parents' and doctors' perception in relation to their children's weight described that 47% of parents underestimated their children's weight status.<sup>16</sup> In Mexico, it has been reported that more than 79% of parents of overweight or obese children underestimated their children's weight status;<sup>9</sup> in addition, 83% of mothers of overweight or obese children underestimated their children's weight.<sup>17-19</sup>

It is worth noting that for 224 (50%) boys and girls with a BMI <85<sup>th</sup> percentile, the pictogram was overestimated in comparison to their measured BMI, while this did not occur for any of the overweight or obese children.

Our study results are relevant in our setting because most studies on this topic have been conducted in developed countries.

Cultural and economic differences may affect parents' perception, so it is difficult to make a direct comparison to those results.

For example, in the study by Hudson, among normal weight children, 6.3% of boys and 2.5% of girls were incorrectly perceived by their parents, but among overweight and obese children, 83.3% of boys and 79.9% of girls were incorrectly categorized by their parents as having a normal weight according to their height and age.<sup>8</sup> Souto et al.<sup>9</sup> reported that up to 43% of mothers of 6-24 month old infants with a low socioeconomic level underestimated their children's weight status.

Data described in a systematic review on the differences between parents' perception and children's measured weight were country, place, number of children included, male to female ratio, which parent provided the information, and tables used to categorize BMI.<sup>20</sup>

This study included all these data, but did not differentiate whether fathers or mothers had provided the information. Parents' perception of their children's height to weight ratio was assessed using a visual tool for each gender because other studies using visual scales showed that a higher percentage of overweight and obese children were correctly perceived by their parents compared to those using verbal questionnaires.<sup>20</sup> However, the visual scale used in this study has only been validated for 6 to 12 year olds, not for younger children.<sup>13</sup>

There are other risk factors leading to parents' underestimating their children's weight to height

TABLE 2. Risk estimation resulting from parents' underperception of measured overweight and obesity

	Male gender (n= 314)	Female gender (n= 291)	Total (n= 605)
Perception of obesity lower than that measured	OR 1.65 ± 0.56 (SE), p= 0.137 (95% CI: 0.852-3.204)	OR 2.63 ± 0.86 (SE), p= 0.003 (95% CI: 1.38-5.001)	OR 2.1 ± 0.49 (SE), p= 0.002 (95% CI: 1.32-3.32)
Perception of overweight lower than that measured	OR 8.27 ± 4.23 (SE), p < 0.001 (95% CI: 3.025-22.603)	OR 3.55 ± 1.16 (SE), p < 0.001 (95% CI: 1.873-6.742)	OR 4.42 ± 1.17 (SE), p < 0.001 (95% CI: 2.631-7.439)

OR: odds ratio; SE: standard error; CI: confidence interval.

ratio in comparison to the measured ratio. The study conducted by Intagliata et al.<sup>21</sup> reported that, in a population of preadolescents, there was an association between parental education level and a more accurate perception of their children's measured BMI. Parents who had completed university education had a better perception of their children's height to weight ratio (OR = 0.11).

Another study demonstrated that mothers with a lower education level incorrectly categorized body sizes and underestimated health problems associated to each figure, and that the estimation of their children's weight was influenced by the children's and mothers' own weight.<sup>8</sup>

A limitation of this study is that it did not specify whether mothers or fathers should complete the questionnaire, so it was not possible to establish differences in perception by parents' gender. In addition, this study sets a precedent regarding parents' perception of their overweight or obese preschool children in Mexico, given that, to date, it had not been described in this population.

Altered perceptions of parents of their children's height to weight ratio become a barrier for the prevention and management of childhood obesity. For this reason, we estimated the sensitivity and specificity of parents to detect overweight and obesity. Sensitivity to detect obesity was only 51.7%, with a low specificity of 66.2%; while sensitivity and specificity to detect overweight were somewhat higher: 67.6% and 68%, respectively. For this reason, we believe that doctors should help parents to recognize their children's overweight by interpreting BMI and discussing children's weight status.

Consistent with what has been reported in other studies,<sup>14</sup> interventions to prevent childhood obesity should aim at raising parents' concern by having a more adequate perception of their children's body size and increase knowledge on the long-term effects of overweight on their children's health.

The cause of this phenomenon should be further investigated to achieve effective interventions. An actual identification of overweight children by their parents is the first step to manage obesity.

## CONCLUSION

Among parents of overweight or obese children, 98.8% underestimated their children's nutritional status when using pictograms. A

misperception of a child's measured height to weight ratio by parents may be a significant risk factor for the development and/or maintenance of overweight and obesity. ■

## Acknowledgments

We would like to thank the Child Development Center CENDI 12 "Jean Piaget" for providing the facilities to conduct the study.

## REFERENCES

1. De Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1257-64.
2. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
3. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001;108(3):712-8.
4. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90(1):210-6.
5. Wake M, Salmon L, Waters E, Wright M, et al. Parent-reported health status of overweight and obese Australian primary school children: a cross-sectional population survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(5):717-24.
6. Eckstein KC, Mikhail LM, Ariza AJ, Thomson JS, et al. Parents' perceptions of their child's weight and health. *Pediatrics* 2006;117(3):681-90.
7. Doolen J, Alpert PT, Miller SK. Parental disconnect between perceived and actual weight status of children: a metasynthesis of the current research. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(3):160-6.
8. Hudson E, McGloin A, McConnon A. Parental weight (mis) perceptions: factors influencing parents' ability to correctly categorise their child's weight status. *Matern Child Health J* 2012;16(9):1801-9.
9. Souto-Gallardo MC, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M. Parents perception of weight status of Mexican preschool children using different tools. *Arch Latinoam Nutr* 2011;61(4):382-8.
10. Jeffery AN, Voss LD, Metcalf BS, Alba S, et al. Parents' awareness of overweight in themselves and their children: cross sectional study within a cohort (EarlyBird 21). *BMJ* 2005;330(7481):23-4.
11. Lampard AM, Byrne SM, Zubrick SR, Davis EA. Parents' concern about their children's weight. *Int J Pediatr Obes* 2008;3(2):84-92.
12. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. *Vital Health Stat* 11 2012;(252):1-48.
13. Truby H, Paxton SJ. Development of the Children's Body Image Scale. *Brit J Clin Psychol* 2002;41(Pt 2):185-203.
14. Maximova K, McGrath JJ, Barnett T, O'Loughlin J, et al. Do you see what I see? Weight status misperception and exposure to obesity among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):1008-15.
15. Mitchell R, Wake M, Canterford L, Williams J. Does maternal concern about children's weight affect children's body size perception at the age of 6.5? A community-based study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):1001-7.

16. Chaimovitz R, Issenman R, Moffat T, Persad R. Body perception: do parents, their children, and their children's physicians perceive body image differently? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(1):76-80.
17. Jimenez-Cruz A, Bacardi-Gascon M, Castillo-Ruiz O, Mandujano-Trujillo Z, et al. Low income, Mexican mothers' perception of their infants' weight status and beliefs about their foods and physical activity. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41(5):490-500.
18. Killion L, Hughes SO, Wendt JC, Pease D, et al. Minority mothers' perceptions of children's body size. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(2):96-102.
19. Genovesi S, Giussani M, Faini A, Vigorita F, et al. Maternal perception of excess weight in children: a survey conducted by pediatricians in the province of Milan. *Acta Paediatr* 2005;94(6):747-52.
20. Rietmeijer-Mentink M, Paulis WD, van Middelkoop M, Bindels PJ, et al. Difference between parental perception and actual weight status of children: a systematic review. *Matern Child Nutr* 2013;9(1):3-22.
21. Intagliata V, Ip EH, Gesell SB, Barkin SL. Accuracy of self- and parental perception of overweight among Latino preadolescents. *N C Med J* 2008;69(2):88-91.

# Incremento de la expresión de Bax (proapoptótico) y disminución de la expresión de Bcl-2 (antiapoptótico) en recién nacidos con enterocolitis necrosante

## *Increase in pro-apoptotic Bax expression and decrease in anti-apoptotic Bcl-2 expression in newborns with necrotizing enterocolitis*

Dr. Ufuk Ates<sup>a</sup>, Dra. Gulnur Gollu<sup>a</sup>, Dra. Gonul Kucuk<sup>a</sup>, Dra. Deniz Billur<sup>b</sup>, Dra. Meltem Bingol-Kologlu<sup>a</sup>, Dr. Yavuz Yilmaz<sup>c</sup>, Dra. Hulya Ozkan-Ulu<sup>c</sup>, Dra. Pinar Bayram<sup>b</sup>, Dr. Emin Bagriacik<sup>d</sup> y Dr. Huseyin Dindar<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes/Objetivo:** El objetivo de este estudio fue determinar si se producía un incremento de la expresión de Bax (proapoptótico) y una disminución de la expresión de Bcl-2A1 (antiapoptótico) en el intestino de los recién nacidos con enterocolitis necrosante.

**Materiales y métodos:** Comparamos a ocho pacientes recién nacidos de manera consecutiva sometidos a resección intestinal debido a enterocolitis necrosante con ocho recién nacidos sometidos a resección intestinal debido a atresia ileal. La evaluación histopatológica de la lesión tisular y la apoptosis se realizó mediante microscopía óptica y el método TUNEL. El nivel de ARNm en los genes apoptóticos (CASP3, CASP6, CASP7, Bax, BIRC2) y antiapoptóticos se evaluó con el método de matriz de RCP (*PCR array*). La expresión de proteínas se evaluó mediante inmunohistoquímica.

**Resultados:** Los puntajes de las lesiones tisulares y los puntajes medios de apoptosis fueron significativamente más altos en el grupo con enterocolitis necrosante en comparación con el grupo de referencia ( $p < 0,01$ ). La expresión de los genes proapoptóticos aumentó significativamente en el grupo con enterocolitis necrosante frente al grupo de referencia ( $p < 0,01$ ). La expresión del gen Bcl-2A1 (antiapoptótico) disminuyó significativamente en el grupo con enterocolitis necrosante ( $p < 0,01$ ). La expresión de las proteínas Bax y CASP3 aumentó significativamente en el grupo con enterocolitis necrosante ( $p < 0,01$ ).

**Conclusión:** Según nuestros datos, la alteración del equilibrio entre la expresión de Bax (proapoptótico) y la expresión de Bcl-2A1 (antiapoptótico) en el lugar de la lesión es un posible mecanismo de la patogenia en recién nacidos que presentan enterocolitis necrosante.

**Palabras clave:** apoptosis, expresión génica, enterocolitis necrosante, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.243>

- Escuela de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica, Ankara, Turquía.
- Escuela de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Histología y Embriología, Ankara, Turquía.
- Educación para la Salud de la Mujer y Hospital de Investigación Zekai Tahir Burak, Departamento de Cirugía Pediátrica, Ankara, Turquía.
- Escuela de Medicina de Gazi Üniversitesi, Centro de Investigación en Inmunología, Ankara, Turquía.

**Correspondencia:** Dr. Ufuk Ates: [drufukates@gmail.com](mailto:drufukates@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 10-12-2015

Aceptado: 24-2-2016

### INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante (ECN) es una afección multifactorial complicada en los recién nacidos y los lactantes prematuros, con una tasa de morbimortalidad elevada en esta población. La enterocolitis necrosante se caracteriza por apoptosis del epitelio intestinal, necrosis, hemorragia, migración incompleta de los enterocitos y proliferación, y produce una falla persistente de la barrera intestinal, que a su vez resulta en la pérdida de la integridad del epitelio, la invasión bacteriana de los intestinos seguida de una reacción inflamatoria hiperreactiva aguda y la consecuente necrosis intestinal.<sup>1,2</sup>

El equilibrio entre la proliferación y la pérdida celular es necesario para conservar la homeostasis del epitelio intestinal.<sup>3,4</sup> La mayor parte de la pérdida celular en el intestino normal se produce mediante apoptosis.<sup>3</sup> El equilibrio entre las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas es fundamental para la supervivencia celular.<sup>3</sup> La familia de proteínas Bcl-2 constituye una clase significativa de moléculas que controlan la apoptosis de los enterocitos.<sup>3</sup> Bcl-2A1 es una proteína antiapoptótica que inhibe la liberación del citocromo *c* desde la mitocondria y revierte los efectos de la proteína Bax proapoptótica.<sup>3</sup> Se ha demostrado que la apoptosis epitelial exagerada en el intestino produce una lesión grave por enterocolitis necrosante.<sup>2,3,5</sup> En un modelo de enterocolitis necrosante en ratas, se demostró un incremento de la expresión de los genes apoptóticos simultáneo a la disminución de los genes antiapoptóticos. Además, se ha indicado que la prevención y reducción de la apoptosis en entornos de investigación reducen la incidencia de enterocolitis necrosante.<sup>5-7</sup> Por lo tanto, apuntamos a descubrir si se produce un incremento de la expresión de los genes proapoptóticos y una disminución de la expresión de los genes antiapoptóticos en el intestino de los recién nacidos con enterocolitis necrosante grave y en comparación con el intestino de los recién nacidos con atresia ileal. En particular, nos centramos en la expresión de los genes

Bax y caspasa-3 (proapoptóticos) y Bcl -2A1 (antiapoptótico).

## MATERIALES Y MÉTODOS

El comité de ética de la Escuela de Medicina de la Ankara Üniversitesi aprobó la recolección de muestras quirúrgicas con fines investigativos (protocolo número 13-271). El estudio se llevó a cabo de conformidad con la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres para realizar la investigación. Comparamos a ocho pacientes recién nacidos sometidos a resección intestinal debido a enterocolitis necrosante con ocho recién nacidos sometidos a resección intestinal debido a atresia ileal. El aire libre y el gas en el sistema venoso portal observados en las radiografías directas, junto con el deterioro clínico durante el control médico óptimo fueron los criterios para la

exploración quirúrgica de los recién nacidos con enterocolitis necrosante. El diagnóstico de enterocolitis necrosante se confirmó durante la investigación patológica de rutina. Se obtuvieron segmentos de 1 cm x 1 cm de las piezas quirúrgicas durante la laparotomía, que se dividieron en dos partes. Una de las partes se ultracongeló en nitrógeno líquido a -80 °C para someterla a una reacción en cadena de la polimerasa (RCP); la otra se conservó en formaldehído para la posterior evaluación histopatológica. La evaluación histopatológica de la lesión tisular se realizó mediante microscopía óptica y asignación de un puntaje al grado de lesión tisular. La evaluación histopatológica de la apoptosis se realizó mediante el método TUNEL (marcado del extremo libre por desoxi-transferasa terminal con isotiocianato de fluoresceína).<sup>2,8</sup> Los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm)

TABLA 1: Características clínicas, puntaje de lesión tisular y de apoptosis de los pacientes del grupo con enterocolitis necrosante

NEC group Patients	Sexo	Edad gestacional (en semanas)	Edad al momento de la cirugía (en días)	Peso (en gramos)	Nivel de compromiso intestinal al momento de la cirugía	Procedimiento quirúrgico	Puntaje del grado de lesión tisular	Puntaje de apoptosis
1	Masculino	30	20	1250	Necrosis intestinal de 15 cm	Resección del íleon e ileostomía	3	3
2	Femenino	25	7	760	Necrosis intestinal de 25 cm y perforación	Resección ileocólica e ileostomía	4	4
3	Femenino	32	15	1530	Necrosis intestinal de 30 cm y perforación	Resección ileocólica e ileostomía	4	4
4	Masculino	27	17	850	Necrosis intestinal de 20 cm y perforación	Resección ileocólica e ileostomía	3	4
5	Masculino	33	11	1600	Necrosis intestinal de 35 cm y perforación	Resección ileocólica e ileostomía	4	4
6	Masculino	31	10	1420	Necrosis intestinal de 10 cm	Resección del íleon e ileostomía	2	3
7	Femenino	29	8	1050	Necrosis intestinal de 15 cm y perforación	Resección ileocólica e ileostomía	3	3
8	Masculino	28	12	930	Necrosis intestinal de 15 cm y perforación	Resección del íleon e ileostomía	2	3

cm: centímetros.

TABLA 2: Características clínicas, puntaje de lesión tisular y de apoptosis de los pacientes del grupo con atresia ileal

Pacientes del grupo con atresia ileal	Sexo	Edad gestacional (en semanas)	Edad al momento de la cirugía (en días)	Peso (en gramos)	Hallazgos durante la cirugía y procedimiento quirúrgico	Puntaje del grado de lesión tisular	Puntaje de apoptosis
1	Femenino	32	3	1600	Atresia ileal de tipo IIIa. Anastomosis íleo-íleal	2	2
2	Masculino	36	2	2200	Atresia ileal de tipo II. Anastomosis íleo-íleal	1	1
3	Masculino	38	2	3100	Atresia ileal de tipo II. Anastomosis íleo-íleal	1	1
4	Femenino	33	4	1540	Atresia ileal múltiple. Dos anastomosis íleo-íleales	3	3
5	Femenino	40	2	3300	Atresia ileal de tipo II. Anastomosis íleo-íleal	1	1
6	Masculino	38	2	2700	Atresia ileal de tipo IIIa. Anastomosis íleo-íleal	1	2
7	Femenino	37	2	2750	Atresia ileal de tipo I. Anastomosis íleo-íleal	1	1
8	Masculino	38	2	2930	Atresia ileal de tipo II. Anastomosis íleo-íleal	1	1



en los genes apoptóticos y antiapoptótico se evaluaron mediante el método de matriz de RCP (*PCR array*).<sup>9</sup> La expresión de proteínas se evaluó con la técnica de inmunohistoquímica.<sup>10</sup>

### Análisis estadístico

El puntaje apoptótico y los grados de lesión tisular se evaluaron, a nivel estadístico, con la prueba de la U de Mann-Whitney. Para los estudios de transcripción de genes y expresiones de proteínas se utilizó la prueba t de Student. Un valor de  $p < 0,01$  se consideró estadísticamente significativo.

### RESULTADOS

En las *Tablas 1 y 2* se describen las características clínicas de los grupos con enterocolitis necrosante y los que presentaban atresia ileal. Los pacientes de este grupo tuvieron un peso significativamente mayor al del grupo con enterocolitis necrosante. Todos los pacientes con enterocolitis necrosante eran prematuros; su edad gestacional media al nacer era de  $29,3 \pm 2,6$  semanas y su peso medio al momento de la cirugía era de  $1171 \pm 321$  g. La mediana de la edad en el grupo con enterocolitis necrosante era de 12,5 días (7-20), mientras que en el grupo de atresia intestinal era de 2,3 días.<sup>2-4</sup> Dos de los pacientes de este grupo eran prematuros y la edad gestacional media fue de  $36,5 \pm 2,7$  semanas, con un peso medio al momento de la cirugía de  $2515 \pm 666$  g. Las indicaciones para la cirugía en el grupo con enterocolitis necrosante fueron neumoperitoneo ( $n = 5$ ) y fracaso del tratamiento médico asociado con dilatación persistente de asas en la radiografía ( $n = 2$ ) o presencia de aire en el sistema venoso portal ( $n = 1$ ). Todos los pacientes con enterocolitis necrosante tenían necrosis intestinal significativa que requirió resección intestinal e ileostomía durante la cirugía. En todos los pacientes del otro grupo se corrigió la atresia ileal mediante anastomosis íleo-íleal.

En la microscopía óptica de las muestras teñidas con hematoxilina-eosina, en las muestras

obtenidas de seis pacientes con atresia ileal se observó separación entre el epitelio superficial y la lámina propia. En la muestra de un paciente se observó separación de la submucosa y en la de otro, separación de la submucosa y la lámina propia. Este último paciente era un recién nacido prematuro con atresia de tipo IV. En las muestras de cuatro pacientes con enterocolitis necrosante se observó separación grave de la submucosa y la lámina propia, edema en las capas submucosa y muscular y pérdida de la integridad epitelial. En los otros cuatro pacientes con enterocolitis necrosante era evidente la necrosis transparietal. En la *Tabla 3* se muestran los puntajes del grado de lesión tisular según el grupo. Los puntajes de la lesión tisular eran significativamente más altos en el grupo con enterocolitis necrosante en comparación con el grupo de referencia ( $3,3 \pm 0,8$  frente a  $1,5 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ).

Entre los ocho pacientes con atresia ileal, se observó apoptosis leve en el epitelio superficial en siete y apoptosis que comprometía las vellosidades y las criptas en uno. En todas las muestras de los pacientes con enterocolitis necrosante se halló apoptosis que comprometía las vellosidades y las criptas ( $n: 4$ ) o apoptosis transparietal ( $n: 4$ ). En la *Tabla 4* se describen los resultados de los puntajes de apoptosis según el grupo. Los puntajes medios de apoptosis fueron significativamente más altos en el grupo con enterocolitis necrosante que en el grupo con atresia intestinal ( $3,5 \pm 0,5$  vs.  $1,6 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ).

La diferencia entre la expresión de los genes apoptóticos y antiapoptóticos entre ambos grupos se describe en la *Tabla 5*. El nivel de ARNm en los genes proapoptóticos (caspasa-3, caspasa-6, caspasa-7, BIRC2 y Bax) aumentó significativamente en el grupo con enterocolitis necrosante en comparación con el grupo de referencia ( $p < 0,01$ ). El nivel de ARNm en el gen Bcl-2A1 (antiapoptótico) disminuyó significativamente en el grupo con enterocolitis necrosante a ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en

TABLA 3: Grados de lesión tisular según el grupo

Grupos	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Grupo con enterocolitis necrosante (n= 8)	-	-	2	3	3
Grupo de referencia (n= 8)	-	6	1	1	-

TABLA 4: Puntajes de apoptosis según el grupo

Grupos	Puntaje 0	Puntaje 1	Puntaje 2	Puntaje 3	Puntaje 4
Grupo con enterocolitis necrosante (n= 8)	-	-	-	4	4
Grupo de referencia (n= 8)	-	5	2	1	-

los niveles de ARNm de caspasa-1, caspasa-2, caspasa-9, Bad, Bcl-X<sub>L</sub> y Bcl-w entre ambos grupos.

En la *Tabla 6* se muestran los valores de expresión de las proteínas. El porcentaje medio de expresión de las proteínas Bax y caspasa-3 era significativamente más alto en el grupo con enterocolitis necrosante en comparación con el grupo con atresia ileal.

## DISCUSIÓN

En este estudio se demostró el incremento de la expresión de Bax (proapoptótico) y la disminución de la expresión de Bcl-2 (antiapoptótico). En otro estudio, se observaron niveles más elevados de proteína BNIP3 en las muestras del íleon obtenidas de recién nacidos sometidos a una resección quirúrgica, y los autores propusieron que el aumento de la proteína BNIP3 relacionada con la apoptosis es un posible mecanismo asociado con la apoptosis de enterocitos observada en la enterocolitis necrosante.<sup>6</sup> Más recientemente, se ha identificado el receptor inmunológico centinela, el receptor de tipo Toll 4 (TLR4); se cree que la activación de este receptor por parte del lipopolisacárido bacteriano es la responsable directa del aumento de las tasas de apoptosis y la deficiente cicatrización de la mucosa.<sup>11,12</sup> En un estudio de investigación en ratones con deficiencia en la señalización de TLR4 se demostró la prevención de la apoptosis intestinal inducida por el LPS y una reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante.<sup>11</sup> Asimismo, se ha demostrado que la glutamina reduce la expresión del receptor de tipo Toll 2 (TLR2) y del TLR4 y

protege el intestino de las ratas recién nacidas prematuras con enterocolitis necrosante.<sup>12</sup> Estos estudios proporcionan una justificación para investigar de qué manera se produce la regulación de la apoptosis de enterocitos dentro del intestino de los recién nacidos durante la aparición de la enterocolitis necrosante.

En este estudio, investigamos la expresión de los genes proapoptóticos y antiapoptóticos en el intestino de los recién nacidos con enterocolitis necrosante aguda. De manera coincidente con informes previos, se detectaron niveles elevados de lesión tisular y apoptosis extensa de los enterocitos de los recién nacidos con enterocolitis necrosante en comparación con los pacientes del grupo de referencia, que tenían atresia intestinal.<sup>2,6,7,13</sup> En las muestras de los pacientes con atresia ileal que utilizamos como referencia se observaron cierto grado de lesión tisular leve y apoptosis. Podría argumentarse que tal vez los tejidos de los pacientes con atresia intestinal no sean normales. Sin embargo, obtuvimos las muestras de una porción intestinal de aspecto sumamente viable y para la cual se preveía un funcionamiento normal. Los cambios leves observados en los pacientes con atresia ileal tal vez sean un reflejo de la lesión mucosa, que podría ser consecuencia de la dilatación intestinal prolongada o la manipulación intestinal durante la cirugía. El aumento de los puntajes de lesión tisular y apoptosis observado en uno de los pacientes podría estar directamente relacionado con la atresia intestinal de tipo IV, un tipo más grave que en el resto, o el retraso de la cirugía, que

TABLA 5: Cambio en la expresión de los genes proapoptóticos y antiapoptóticos

Genes	Función	Cambio en la expresión de los genes
Caspasa-1	Apoptótica, cisteína peptidasa	+ 0,68 ± 0,10
Caspasa-2	Apoptótica, cisteína peptidasa	+ 1,15 ± 0,07
Caspasa-3	Apoptótica, cisteína peptidasa	+ 6,70 ± 1,06*
Caspasa-6	Apoptótica, cisteína peptidasa	+ 5,33 ± 1,60*
Caspasa-7	Apoptótica, cisteína peptidasa	+ 10,52 ± 2,12*
Caspasa-9	Apoptótica, cisteína peptidasa	+ 1,21 ± 0,02
BCL2A1	Proteína A1 relacionada con BCL2, antiapoptótica	- 5,42 ± 1,32*
BIRC2	Proteína que contiene dos repeticiones de IAP baculoviral, apoptótica	+ 5,20 ± 1,16*
BAX	Proteína X asociada a Bcl-2, apoptótica	+ 27,24 ± 5,16*

n= 8, media ± SDv, \*p< 0,01

TABLA 6: Expresión de Bax y caspasa-3 en el tejido intestinal

	Grupo de referencia			Enterocolitis necrosante		
	Patólogo 1	Patólogo 2	*Promedio	Patólogo 1	Patólogo 2	*Promedio
Expresión de caspasa-3	34,33 ± 4,73	32,67 ± 4,16	33,5 ± 4,44	93,33 ± 5,69	86,67 ± 7,57	**90,00 ± 6,63
Expresión de Bax	26,02 ± 3,53	29,42 ± 3,24	27,72 ± 3,39	95,33 ± 6,96	98,71 ± 8,69	**97,02 ± 7,66

\* % de expresión \*\*p< 0,01

se realizó a los 4 días de vida del paciente.

En las muestras de los tejidos de los recién nacidos con enterocolitis necrosante se detectaron un incremento de la expresión de los genes apoptóticos (caspasa-3, caspasa-6, caspasa-7, BIRC2 y Bax) y una disminución de la expresión del gen antiapoptótico (Bcl-2A1). El porcentaje medio de expresión de las proteínas Bax y caspasa-3 era significativamente más alto en el grupo con enterocolitis necrosante frente al grupo con atresia ileal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de Bax, Bcl-xL y Bcl-w al comparar los intestinos de los pacientes con enterocolitis necrosante y con atresia ileal. Estos resultados de nuestro estudio coinciden con el estudio de investigación sobre enterocolitis necrosante neonatal previo.<sup>5</sup> En conjunto, las proteínas Bcl-2 y Bax componen un reóstato celular que regula la transición celular hacia la apoptosis o que se aparta de esta.<sup>3,14</sup> Nuestros datos que demuestran un aumento de la expresión de los genes caspasa-3, caspasa-6 y caspasa-7 y de la expresión de la proteína caspasa-3 coinciden con los resultados de un estudio previo, que indican que la suplementación con un inhibidor de la pancaspasa normaliza las tasas de apoptosis y conlleva a una reducción de la incidencia de enterocolitis necrosante en un modelo de ratas recién nacidas con enterocolitis necrosante.<sup>2</sup>

Las modalidades de tratamiento que podrían modular la proporción de Bax:Bcl-2 a favor de la supervivencia celular intestinal previenen el avance de la apoptosis y la aparición de enterocolitis necrosante. El factor de crecimiento epidérmico (FCE) es uno de los factores de crecimiento que se encuentra en la leche materna de manera natural. Clark y col. demostraron que, en ratas recién nacidas con enterocolitis necrosante, la suplementación de la leche con FCE redujo notablemente las proporciones de Bax:Bcl-2 en el ARNm y las proteínas y disminuyó drásticamente la apoptosis.<sup>5,15</sup> En ensayos clínicos preliminares se utilizó FCE recombinante intravenoso en recién nacidos con diagnóstico de enterocolitis necrosante, que mejoró la reparación del epitelio intestinal al reducir la actividad proliferativa de las criptas.<sup>15</sup> Los efectos beneficiosos de la suplementación con FCE en los recién nacidos podrían depender de la estimulación de la cicatrización de la barrera mucosa intestinal y la consiguiente prevención de la enterocolitis necrosante.

## CONCLUSIÓN

Según nuestros datos en recién nacidos, la alteración del equilibrio entre la expresión de Bax (proapoptótico) y la expresión de Bcl-2A1

(antiapoptótico) puede ser un posible mecanismo de la patogenia de la enterocolitis necrosante. Nuestro estudio constituye la base de estudios futuros que deberán realizarse para comprender los mecanismos que causan la alteración del equilibrio entre la expresión de los genes proapoptóticos y antiapoptóticos y para diseñar futuras estrategias terapéuticas o preventivas para la enterocolitis necrosante mediante la modificación de la apoptosis. ■

## REFERENCIAS

1. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012;39(2):387-401.
2. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal Epithelial Apoptosis Initiates Gross Bowel Necrosis in an Experimental Rat Model of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Res* 2004;55(4):622-9.
3. Khailova L, Mount Patrick SK, Arganbright KM, Halpern MD, et al. Bifidobacterium bifidum reduces apoptosis in the intestinal epithelium in necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(5):G1118-27.
4. Maynard AA, Dvorak K, Khailova L, Dobrenen H, et al. Epidermal growth factor reduces autophagy in intestinal epithelium and in the rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(3):G614-22.
5. Clark JA, Lane RH, MacLennan NK, Holubec H, et al. Epidermal growth factor reduces intestinal apoptosis in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288(4):G755-62.
6. Zamora R, Vodovotz Y, Betten B, Wong C, et al. Intestinal and hepatic expression of BNIP3 in necrotizing enterocolitis: regulation by nitric oxide and peroxynitrite. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289(5):G822-30.
7. Halpern MD, Clark JA, Saunders TA, Doelle SM, et al. Reduction of experimental necrotizing enterocolitis with anti-TNF-. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(4):G757-64.
8. Halpern MD, Weitkamp JH, Mount Patrick SK, Dobrenen HJ, et al. Apical sodium-dependent bile acid transporter upregulation is associated with necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(3):G623-31.
9. Bagriacik EU, Yaman M, Haznedar R, Sucak G, Delibasi T. TSH-induced gene expression involves regulation of self-renewal and differentiation-related genes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Endocrinol* 2012;212(2):169-78.
10. Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Bardou VJ, Bertucci F, et al. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. *J Pathol* 2004;202(3):265-73.
11. Leapheart CL, Cavallo J, Gripar SC, Cetin S, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol* 2007;179(7):4808-20.
12. Zhou W, Li W, Zheng XH, Rong X, Huang LG. Glutamine down regulates TLR-2 and TLR-4 expression and protects intestinal tract in preterm neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2014;49(7):1057-63.
13. Ford H, Watkins S, Reblock K, et al. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997;32(2):275-82.
14. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(1):49-63.
15. Coursodon CF, Dvorak B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):160-4

# Nivel de participación social, recreativa, deportiva e independencia de adolescentes y adultos jóvenes con osteogénesis imperfecta

*Osteogenesis imperfecta: Level of independence and of social, recreational and sports participation among adolescents and youth*

Dra. Mercedes Rodríguez Celin<sup>a</sup> y Dra. Virginia Fano<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La osteogénesis imperfecta comprende un grupo heterogéneo de síndromes del tejido conectivo, que produce fragilidad ósea, amplia variabilidad clínica con diversos grados de discapacidad motora.

**Objetivos.** Describir el nivel de independencia, la participación social, recreativa y deportiva en adolescentes con osteogénesis imperfecta.

**Población y métodos.** Estudio descriptivo-analítico y transversal en pacientes con osteogénesis imperfecta mayores de 15, atendidos en el Consultorio de Displasias Esqueléticas del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (mayo de 2013-diciembre de 2014). Encuesta autoadministrada. El déficit de talla fue una variable indicadora de gravedad.

**Resultados.** 18 pacientes; edad: 19,17 ( $\pm 3,4$  sDE); 83%, con formas moderadas-graves; mediana de talla: -7,9 sDE. El 50% usaba silla de ruedas.

Promedio de años de estudio: 12,2; 56% participaba en actividades deportivas; 78%, en actividades recreativas y sociales. Alto nivel de independencia.

Encontramos correlación entre el déficit de talla y el uso de silla de ruedas ( $r: -0,77$ ) y entre el déficit de talla y la participación deportiva ( $r: 0,66$ ). No encontramos correlación con años de estudio ( $r: -0,15$ ), participación social ( $r: -0,22$ ) o recreativa ( $r: 0,35$ ).

**Palabras clave:** osteogénesis imperfecta, adolescente, participación social, actividades recreativas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.248>

a. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Clínica de Displasias Esqueléticas, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Correspondencia:** Dra. Mercedes Rodríguez Celin  
mercedesrodriguezcelin@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 3-11-2015

Aceptado: 11-1-2016

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de síndromes del tejido conectivo, que produce fragilidad ósea.<sup>1</sup> Esta enfermedad está etiológicamente relacionada, en forma directa o indirecta, con el colágeno tipo I,<sup>2</sup> con una prevalencia de 1 en 12 000-15 000 recién nacidos (RN).<sup>3</sup>

Presenta una amplia variabilidad clínica. La clasificación original de 1979 de Sillence en tipo I, II, III y IV ha sido modificada por Van Dijk y Sillence en 2014 de acuerdo con la gravedad clínica en leve, moderada, grave y extremadamente grave.<sup>1</sup> En las formas graves, las fracturas suelen ser múltiples, presentarse desde antes del nacimiento y llevar a deformidades esqueléticas y complicaciones. Otros signos frecuentes son grados variables de baja estatura, alteración dentaria e hipoacusia. Esta enfermedad no está asociada con afectación intelectual.<sup>4</sup>

No existe un único esquema terapéutico, sino que el tratamiento debe adecuarse en forma individualizada y consensuada entre el equipo multidisciplinario, el paciente y su familia.<sup>3,5</sup>

En un estudio realizado en 2011 en el Hospital Shriners de Canadá, que asiste a pacientes con OI, se realizó una encuesta en la que se evaluó el nivel de participación social, recreativa, deportiva, así como el nivel de independencia en 24 pacientes adolescentes-adultos jóvenes con OI.

Creemos que tener un panorama más amplio en estos aspectos, en nuestro grupo de pacientes con OI, puede ayudarnos a mejorar las estrategias terapéuticas.

## OBJETIVO

Describir el nivel de independencia, la participación social, recreativa y deportiva en jóvenes con OI.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-analítico y transversal.



Se evaluaron todos los pacientes con OI, mayores de 15 años, que concurren al Consultorio de Displasias Esqueléticas del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (mayo de 2013 y diciembre de 2014). Se evaluaron variables clínicas: edad, sexo, tipo de OI, zT. Se utilizó la última clasificación publicada por Van Dijk.<sup>1</sup> Se invitó a todos los pacientes a responder una encuesta autoadministrada, que es la traducción de la encuesta desarrollada en el Hospital Shriners de Canadá.<sup>4</sup> La traducción estuvo a cargo de una autora; su comprensión se probó en 3 pacientes y, posteriormente, se realizaron mínimas correcciones gramaticales. Antes de responder la encuesta, los pacientes aceptaron oralmente su participación.

La encuesta incluyó 20 preguntas. Las primeras 17 y la 19 eran sobre desarrollo académico-laboral, vivienda, transporte, vínculo con el Hospital y sobre participación social, recreativa y deportiva. Las preguntas eran cerradas con opciones únicas o múltiples de respuesta según cada pregunta. La pregunta 18 evaluaba 15 ítems sobre movilidad, autocuidado y actividades de la vida diaria. Estos ítems se puntuaron de 1 a 4 (desde requerir máxima asistencia a independencia) y fueron seleccionados de dos diferentes herramientas: el *Functional Independence Measure* (FIM) y el *Instrumental Activities Measure* (IAM).<sup>6</sup> El FIM evalúa la disfunción en áreas físicas y cognitivas. El IAM fue desarrollado como complemento del FIM para proveer información sobre el nivel de independencia. La pregunta 20 era abierta sobre planes futuros. Se adjunta una copia del cuestionario en el *Anexo* (en formato electrónico).

Tomamos el zT como variable indicadora de gravedad (a mayor déficit, mayor gravedad).<sup>1,7</sup> Para las correlaciones, el zT se consideró como variable independiente. Se buscó correlación con variables seleccionadas de la encuesta: uso de silla de ruedas, participación social (participación en grupos religiosos, visita al centro comercial o ver películas con amigos, etc.), deportiva (participación en caminatas, natación, básquet, etc.), recreativa (participación en actividades de lectura, manualidades, computadora, etc.) y número de años de estudio cumplidos (se consideraron años de estudio cumplidos a partir de la escolaridad obligatoria: sala de 5 años).

### Análisis estadístico

Los datos se resumieron mediante estadísticos de tendencia central y dispersión según correspondiera. Para correlacionar el zT con

distintas variables seleccionadas obtenidas en la encuesta, se utilizó el coeficiente de Spearman para variables no paramétricas.

## RESULTADOS

### Características generales de la muestra

Todos los pacientes aceptaron responder el cuestionario y lo hicieron en forma autoadministrada, excepto un paciente, que requirió ayuda por limitación motora.

Se incluyeron 18 pacientes con osteogénesis imperfecta mayores de 15 años (11 varones); la edad media fue de 19,17 ( $\pm 3,4$  sDE).

El 83% tenía formas moderadas-graves y 17%, formas leves. La mediana de zT fue de -7,9 sDE (-14,68/+1,5 sDE).

### Análisis del cuestionario

Para movilizarse, 50% usaba silla de ruedas todo el tiempo, 17% combinaba el uso de la silla de ruedas con la deambulaci3n asistida y 33% deambulaba de modo independiente.

Con respecto a la educaci3n, ocupaci3n, vivienda y transporte, encontramos que el promedio de a3os de estudio fue de 12,2 a3os y 78% se encontraba estudiando. De los pacientes mayores de 18 a3os (11 pacientes), 36% se encontraba trabajando. Al 69% le hubiera gustado trabajar; el 24% creía que para ello requería adaptaciones. El 89% vivía en casa familiar. El 78% utilizaba transporte público, pero solo el 29% lo hacía en forma independiente. Solo 1 paciente manejaba su auto. El 50% era pasajero del auto familiar.

La participaci3n social, deportiva y recreativa se informa en la *Tabla 1*.

Con respecto a la percepci3n del estado de salud, a su capacidad de manejo de la enfermedad y a la comunicaci3n con el equipo médico, así como su conexi3n con el sistema de salud fuera del Hospital pediátrico, encontramos que el 55%

Tabla 1. Participaci3n en actividades deportivas, sociales y recreativas en adolescentes con osteogénesis imperfecta (N: 18)

Participa en actividad	Regularmente	Ocasionalmente	Nunca participa
Deportiva	39%	17%	44%
Social	50%	28%	22%
Recreativa	67%	11%	22%



de los pacientes refería que su salud era muy buena-excelente, el 39% decía que era buena y solo un paciente decía que era regular. El 66% recibía seguimiento médico cercano a su domicilio y el 50% refería que ese médico sabía manejar la enfermedad. El 94% se sentía capacitado para manejarla; sin embargo, el 61% solo a veces hablaba de sus necesidades con sus médicos y el 43% siempre tomaba sus decisiones terapéuticas.

Al preguntarles a los pacientes evaluados en qué medida el Hospital pediátrico había colaborado para que se sintieran saludables e independientes, el 95% de los pacientes refirieron que había colaborado en gran medida. El 61% de los pacientes respondieron que los había ayudado en gran medida a tomar sus propias decisiones, pero solo un 46% refirieron que los había ayudado en gran medida a encontrar un hospital para su atención en la adultez.

El nivel de independencia referido con respecto a movilidad, autocuidado y actividades de la vida diaria se informa en la *Tabla 2*.

Los participantes fueron invitados a compartir algún plan para el futuro y todos menos un paciente lo expresaron por escrito. Dentro de los planes futuros más frecuentes, se encontraron el deseo de iniciar o finalizar una carrera universitaria, trabajar y tener una familia.

### Correlación entre el déficit de estatura y las distintas variables

Como variable clínica indicadora de gravedad, se tomó el zT, medido en puntaje z. Encontramos una correlación negativa entre el zT y la necesidad del uso de la silla de ruedas ( $r: 0,77$ ). El grupo que tenía mayor participación en deportes era el que tenía menor compromiso de estatura ( $r: 0,66$ ). No encontramos correlación entre el zT y los años de estudio ( $r: 0,15$ ), participación social ( $r: -0,22$ ) y recreativa ( $r: 0,35$ ).

### DISCUSIÓN

Como debilidad de este trabajo, debemos mencionar que la encuesta no atravesó los pasos de adaptación transcultural y que la muestra de pacientes no fue grande, pero, dado que es una enfermedad poco frecuente, creemos que igualmente puede aportar datos útiles.

En el grupo de pacientes, se observó que, en diferente medida, 78% participaba en actividades sociales y recreativas, y no encontramos correlación entre el zT y la frecuencia de dicha participación. Los datos publicados por Montpetit<sup>4</sup> son similares a los nuestros: no encontró diferencias de participación social ni recreativa entre los distintos tipos de OI. En comparación con las actividades mencionadas, la

Tabla 2. Nivel de independencia en la movilidad, autocuidado y actividades de la vida diaria en pacientes con osteogénesis imperfecta (N: 18)

	Independiente	Necesita ayuda mínima	Necesita ayuda moderada	Necesita ayuda máxima
Alimentación	16	1	1	0
Aseo personal	14	3	1	0
Baño	15	1	1	1
Vestir la parte superior	18	0	0	0
Vestir la parte inferior	16	0	1	1
Traslado al baño	11	1	1	5
Traslado a la ducha	11	2	0	5
Traslado a la silla	11	3	1	3
Traslado al auto	10	2	1	5
Movilidad fuera del hogar	14	1	2	1
Preparación de comidas simples	15	1	1	1
Cocina y lavado de vajilla	9	2	1	6
Ir de compras	14	1	1	2
Limpieza	9	3	1	5
Lavandería	10	1	2	5

participación deportiva fue menor, coincidente con lo publicado por Montpetit, que encontró menor participación deportiva en las formas graves.<sup>4</sup>

Los niveles de independencia reflejados en la movilidad, el autocuidado y las actividades de la vida diaria son altos. Las dificultades son coincidentes con las encontradas en los pacientes con OI tipo III en la publicación referida.<sup>4</sup>

Cole<sup>8</sup> sugirió que la OI, a pesar de asociarse con un intelecto normal, podría afectar los logros académicos por tratarse de una enfermedad con importante compromiso físico, presencia de dolor y discapacidad motora. En nuestro grupo, no encontramos correlación entre cantidad de años de estudio completados y gravedad, lo que concordó con los altos niveles de logros educativos en otras poblaciones con OI reportados por Montpetit<sup>4</sup> y Widmann.<sup>9</sup>

En la revisión realizada por Thompson<sup>10</sup> en adultos con displasias esqueléticas, se describieron distintos grados de aislamiento social y su influencia en el nivel educativo alcanzado. Dado que, en nuestro estudio, el 22% refirió que nunca participaba en actividades sociales, este aspecto debe considerarse con atención.

Queda para estudios futuros ver cómo los niveles de independencia y participación pueden afectar la calidad de vida en pacientes con OI.<sup>11,12</sup>

### Agradecimientos

A la Dra. Mariana del Pino por la lectura crítica del artículo y los aportes realizados. ■

### REFERENCIAS

1. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014;164A(6):1470-81.
2. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3095-103.
3. Glorieux F. Guide to Osteogenesis Imperfecta for pediatricians and family practice physicians. Bethesda: National Institute of Health; 2007.
4. Montpetit K, Dahan-Oliel N, Ruck-Gibis J, Fassier F, et al. Activities and participation in young adults with osteogenesis imperfecta. *J Ped Rehabil Med* 2011;4(1):13-22.
5. Fano V, Rodríguez Celin M, del Pino M, Buceta S, et al. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(5):324-30.
6. Grimby G, Andrén E, Holmgren E, Wright B, et al. Structure of a combination of Functional Independence Measure and Instrumental Activity Measure Items in community-living persons: a study of individuals with cerebral palsy and spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77(11):1109-14.
7. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011;2011:540178.
8. Cole DE. Psychosocial aspects of osteogenesis imperfecta: an update. *Am J Med Genet* 1993;45(2):207-11.
9. Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, et al. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 2002;26(1):3-6.
10. Thompson S, Shakespeare T, Wright MJ. Medical and social aspects of the life course for adults with a skeletal dysplasia: a review of current knowledge. *Disabil Rehabil* 2008;30(1):1-12.
11. Fano V, Del Pino M, Rodríguez Celin M, Buceta S, et al. Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):328-31.
12. Hill CL, Baird WO, Walters SJ. Quality of life in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: a qualitative interview based study. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:54.

## ANEXO

Nombre y apellido: .....  
Fecha de nacimiento: .....  
Historia clínica N°:.....  
Teléfono de contacto: .....  
Fecha de consulta: .....

## CUESTIONARIO

- 1) ¿Estás estudiando este año?  
No.  
Sí.  
Año de escolaridad: .....  
Tipo de educación (común, especial, domiciliaria):.....  
¿Repetiste o perdiste algún año? Por favor, describí: .....
- 2) ¿Completaste cursos fuera de la escuela?  
No.  
Sí. Por favor, describí: .....
- 3.a) ¿Estás trabajando con sueldo?  
No.  
De 1 a 10 horas por semana.  
De 11 a 25 horas por semana.  
De 26 a 40 horas por semana.  
Por favor, describí qué hacés en tu trabajo: .....
- 3.b) Si no trabajás, ¿te gustaría trabajar?  
Sí.  
No.  
¿Estás buscando trabajo?  
Sí.  
No.
- 3.c) ¿Qué te ayudaría para trabajar?  
El transporte.  
Adaptaciones especiales.  
Mayor educación o entrenamiento.  
Superar el miedo a trabajar.  
Que mis padres me permitieran hacerlo.
- 4) ¿Hiciste trabajos comunitarios (alguna actividad laboral sin remuneración, realizada en grupo para el bien de la comunidad)?  
No.  
De 1 a 10 horas por semana.  
De 11 a 25 horas por semana.  
De 26 a 40 horas por semana.  
Por favor, describí: .....
- 5) ¿Cómo son las características del lugar donde vivís?  
Casa familiar.  
Departamento supervisado.

Con amigos.  
Con la pareja.  
Otras. Por favor, describí: .....

- 6) ¿Participás en actividades deportivas (tales como caminar, acampar, nadar, jugar al básquet u otras)?  
Nunca.  
Ocasionalmente (1 o 2 veces por mes).  
Regularmente (1 o más veces por semana).  
Por favor, describí: .....

- 7) ¿Participás de actividades sociales fuera de tu casa (grupos religiosos, visitas a centros comerciales con amigos, ver películas con amigos, etc.)?  
Nunca.  
Ocasionalmente (1 o 2 veces por mes).  
Regularmente (1 o más veces por semana).  
Por favor, describí: .....

- 8) ¿Participás en actividades recreativas (lectura, manualidades, actividades con computadora)?  
Nunca.  
Ocasionalmente (1 o 2 veces por mes).  
Regularmente (1 o más veces por semana).  
Por favor, describí: .....

- 9) ¿Cómo viajas en tu comunidad?  
Manejás tu propio auto.  
Sos pasajero en el auto familiar.  
Usás un transporte de servicio especial.  
Usás el transporte público.  
Si usás transporte público, indicá cómo lo utilizás:  
En forma independiente (no necesito ayuda).  
Asistencia mínima (necesito mínima ayuda).  
Asistencia moderada (necesito moderada ayuda).  
Asistencia máxima (necesito mucha ayuda).

- 10) En general, ¿cómo dirías que es tu salud?  
Excelente.  
Muy buena.  
Buena.  
Regular.  
Pobre.

- 11) ¿Recibís seguimiento médico cercano a tu domicilio?  
No. Por favor, comentá:.....  
Sí. Por favor, describí:  
Médico familiar.  
Traumatólogo.  
Otro.  
¿Cuándo fue tu última visita? .....

- 12) ¿Sabe ese doctor cómo manejar esa enfermedad?  
Sí.  
No.  
Por favor, describí: .....

13) ¿Estás capacitado para cuidarte en relación con tu enfermedad, la osteogénesis imperfecta?

Sí.

No. Por favor, comentá: .....

14) ¿Hablás con tus doctores sobre tus necesidades?

Todo el tiempo.

A veces.

Nunca.

15) ¿Tomás tus propias decisiones acerca de tu plan terapéutico?

Todo el tiempo.

A veces.

Nunca.

16) Para movilizarte:

Usás silla de ruedas todo el tiempo.

Usás una combinación de silla de ruedas y caminar.

Caminás con alguna ayuda todo el tiempo.

Caminás sin ayuda todo el tiempo.

17) ¿Qué necesitarías para ayudar a aumentar tu independencia?

Mejoras en el transporte.

Aprender a manejar.

Educación.

Una asistente para el cuidado personal.

Modificación en la casa o en el vehículo.

Ayuda para conseguir trabajo.

Ayuda para manejar tu condición de salud.

Participación comunitaria.

Grupo de ayuda.

Más experiencia para tomar decisiones.

Nada.

Otras: .....

18) Marcá tu nivel de independencia: (Tabla)

	Independiente	Necesita ayuda mínima	Necesita ayuda moderada	Necesita ayuda máxima
1. Alimentación (uso de cubiertos y vaso).				
2. Aseo personal (peinarse, lavado de dientes, lavado de cara y manos).				
3. Baño (lavado y secado del cuerpo).				
4. Vestir la parte superior del cuerpo (remera, abotonarse la chaqueta).				
5. Vestir la parte inferior del cuerpo (pantalones, medias, zapatos, ropa interior).				
6. Traslado al baño (sentarse en el inodoro).				
7. Traslado a la ducha (meterse en la ducha).				
8. Traslado a la silla (sentarse en la silla).				
9. Traslado al auto (sentarse en el auto).				



	<b>Independiente</b>	<b>Necesita ayuda mínima</b>	<b>Necesita ayuda moderada</b>	<b>Necesita ayuda máxima</b>
10. Movilidad fuera del hogar (caminar o usar silla de ruedas fuera del lugar de residencia).				
11. Preparación de comida simple (hacerse un sándwich, hacer una taza de té o café).				
12. Cocinar (preparación de comida para 1 o 2 personas, incluido el lavado de platos).				
13. Ir de compras (ir a los negocios, elegir artículos, llevar los artículos a casa).				
14. Limpieza (hacer las camas, aspirar, orden diario de la casa).				
15. Lavandería (clasificación, uso de lavarropas, doblar la ropa).				

19) Por favor, decinos en qué forma te ayudó el Hospital Garrahan para lo siguiente:

	<b>En gran medida</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Mínimamente</b>
Estar saludable y ser independiente.			
Encontrar un lugar para tu atención como adulto			
Aprender a tomar tus propias decisiones.			

20) ¿Podés compartir con nosotros algunos de tus planes futuros?.....  
.....  
.....  
.....

*Gracias por tu participación*

# Increase in pro-apoptotic Bax expression and decrease in anti-apoptotic Bcl-2 expression in newborns with necrotizing enterocolitis

Ufuk Ates M.D.<sup>a</sup>, Gulnur Gollu M.D.<sup>a</sup>, Gonul Kucuk M.D.<sup>a</sup>, Deniz Billur M.D.<sup>b</sup>, Meltem Bingol-Kologlu M.D.<sup>a</sup>, Yavuz Yilmaz M.D.<sup>c</sup>, Hulya Ozkan-Ulu M.D.<sup>c</sup>, Pinar Bayram M.D.<sup>b</sup>, Emin Bagriacik M.D.<sup>d</sup> and Huseyin Dindar M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Background/Aim.** The aim of the present study was to find out if there is an increase in the expression of pro-apoptotic Bax and reduction in expression of anti-apoptotic Bcl-2A1 in newborn intestines with necrotizing enterocolitis (NEC).

**Material and Methods.** We compared 8 consecutive newborn patients undergoing bowel resection for NEC with 8 neonates undergoing intestinal resection for ileal atresia.

Histopathological evaluation of tissue injury and apoptosis was performed by using light microscopic examination and TUNEL method. The mRNA level of apoptotic (CASP3, CASP6, CASP7, Bax, BIRC2) and anti-apoptotic genes were evaluated by PCR array method. Protein expression was assessed by immunohistochemistry.

**Results.** Tissue injury scores and mean apoptosis scores were significantly higher in NEC group when compared with control group ( $p < 0.01$ ). Expression of pro-apoptotic genes were significantly increased in NEC group when compared with control group ( $p < 0.01$ ). Expression of anti-apoptotic Bcl-2A1 gene was significantly decreased in NEC group, ( $p < 0.01$ ). Protein expression of Bax and CASP3 was significantly increased in NEC group, ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Our data in human newborns suggest that alteration of the balance between pro-apoptotic Bax expression and anti-apoptotic Bcl-2A1 expression in the site of injury is a possible mechanism in the pathogenesis of NEC.

**Keywords:** apoptosis, gene expression, necrotizing enterocolitis, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.243>

## INTRODUCTION

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a complicated, multi-factorial condition of newborns and premature infants which causes significant mortality and morbidity in this population. NEC is characterized by intestinal epithelial cell apoptosis, necrosis, haemorrhage, incomplete enterocyte migration, and proliferation that results in persistent gut barrier failure which leads to loss of epithelial integrity, invasion of the intestine by bacteria followed by an acute, hyper-reactive inflammatory reaction and consecutive bowel necrosis.<sup>1,2</sup>

The balance between cell proliferation and cell loss is necessary for the maintenance of intestinal epithelial homeostasis.<sup>3,4</sup> The majority of cell loss in the normal intestine occurs by apoptosis.<sup>3</sup> The balance of pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins is crucial for cell survival.<sup>3</sup> Bcl-2 family is a significant class of molecules that control enterocyte apoptosis.<sup>3</sup> Bcl-2A1 is an anti-apoptotic protein which inhibits the cytochrome *c* release from the mitochondria and reverses the effects of the pro-apoptotic protein Bax.<sup>3</sup> It has been showed that an exaggerated epithelial apoptosis in gut leads to severe NEC injury.<sup>2,3,5</sup> In a rat model of NEC, it has been shown that expression of apoptotic genes increased whereas expression of anti-apoptotic genes decreased. Furthermore, prevention and reducing apoptosis in experimental settings have been suggested to reduce NEC incidence.<sup>5-7</sup> Therefore, we aimed to find out if there is an increase in the expression of pro-apoptotic genes and reduction in expression of anti-apoptotic genes in newborn intestine with severe NEC and compared with intestines of newborns with ileal atresia. We especially focused on expression of pro-apoptotic Bax and caspase-3 and anti-apoptotic Bcl-2A1 genes.

## MATERIAL AND METHODS

The Ethics Committee at Ankara University, School of Medicine, approved the collection of operative specimens for experimental purposes (Protocol No: 13-271). The study was carried

- Ankara University, School of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey.
- Ankara University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara, Turkey.
- Zekai Tahir Burak Woman Health Education and Research Hospital, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey.
- Gazi University, School of Medicine, Immunology Research Center, Ankara, Turkey.

E-mail address: Ufuk Ates M.D.: [drufukates@gmail.com](mailto:drufukates@gmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-10-2015

Accepted: 2-24-2016

out in accordance with the Helsinki Declaration. Informed consents were obtained from the parents. We compared 8 newborn patients undergoing bowel resection for NEC with 8 neonates undergoing intestinal resection for ileal atresia. Presence of free air and portal venous gas in direct radiograms, clinical deterioration while receiving optimal medical management were the criteria for surgical exploration in newborns with NEC. Diagnosis of NEC was confirmed during routine pathologic investigation. At laparotomy, 1x1 cm ileal segments of the surgical specimens were obtained and divided into two pieces. One of them was snap-frozen in liquid

nitrogen at -80 °C for polymerase chain reaction (PCR) studies and the other was reserved in formaldehyde for histopathological examination. Histopathological evaluation of tissue injury was performed by using light microscopic examination and tissue injury grading score. Histopathological evaluation of apoptosis was performed by terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUPT-FITC nick end labeling (TUNEL) method.<sup>2,8</sup> The messenger ribonucleic acid (mRNA) levels of apoptotic and anti-apoptotic genes were evaluated by PCR Array method.<sup>9</sup> Protein expression of these genes was assessed by immunohistochemistry.<sup>10</sup>

TABLE 1: Clinical characteristics, tissue injury and apoptosis scores of the patients in necrotizing enterocolitis (NEC) group

NEC group Patients	Gender	Gestational Age (weeks)	Age at operation (days)	Weight (gram)	Extent of bowel compromise at operation	Operative procedure	Tissue injury grading system score	Apoptosis score
1	Male	30	20	1250	15 cm bowel necrosis	Ileal resection and ileostomy	3	3
2	Female	25	7	760	25 cm bowel necrosis and perforation	Ileocolic resection and ileostomy	4	4
3	Female	32	15	1530	30 cm bowel necrosis and perforation	Ileocolic resection and ileostomy	4	4
4	Male	27	17	850	20 cm bowel necrosis and perforation	Ileocolic resection and ileostomy	3	4
5	Male	33	11	1600	35 cm bowel necrosis and perforation	Ileocolic resection and ileostomy	4	4
6	Male	31	10	1420	10 cm bowel necrosis	Ileal resection and ileostomy	2	3
7	Female	29	8	1050	15 cm bowel necrosis and perforation	Ileocolic resection and ileostomy	3	3
8	Male	28	12	930	15 cm bowel necrosis and perforation	Ileal resection and ileostomy	2	3

cm: centimeter

TABLE 2: Clinical characteristics, tissue injury and apoptosis scores of the patients in ileal atresia group

Ileal Atresia Group Patients	Gender	Gestational Age (weeks)	Age at operation (days)	Weight (gram)	Findings at operation and operative procedure	Tissue injury grading system score	Apoptosis score
1	Female	32	3	1600	Type 3A ileal atresia ileoileal anastomosis	2	2
2	Male	36	2	2200	Type 2 ileal atresia ileoileal anastomosis	1	1
3	Male	38	2	3100	Type 2 ileal atresia ileoileal anastomosis	1	1
4	Female	33	4	1540	multiple ileal atresia Two ileoileal anastomosis	3	3
5	Female	40	2	3300	Type 2 ileal atresia ileoileal anastomosis	1	1
6	Male	38	2	2700	Type 3A ileal atresia ileoileal anastomosis	1	2
7	Female	37	2	2750	Type 1 ileal atresia ileoileal anastomosis	1	1
8	Male	38	2	2930	Type 2 ileal atresia ileoileal anastomosis	1	1

### Statistical analysis

Apoptotic score and tissue injury grades were statistically evaluated by using the Mann-Whitney U test. Gene transcription studies and protein expressions were evaluated by Student's t-test. Statistical significance was considered as  $p < 0.01$ .

### RESULTS

The clinical characteristics of the control (ileal atresia) and NEC groups are presented in *Tables 1 and 2*. The control patients had a significantly higher weight than the NEC cases. All NEC patients were premature and their mean gestational age at birth was  $29.3 \pm 2.6$  weeks and their mean weight at surgery time was  $1171 \pm 321$  g. Median age of NEC group was 12.5 days (7-20) and median age of control group was 2.3 days.<sup>2-4</sup> Two of the eight control patients were premature infants. Control patients mean gestational age at birth was  $36.5 \pm 2.7$  weeks and their mean weight at surgery time was  $2515 \pm 666$  g. Indications for surgery in NEC group included pneumoperitoneum ( $n=5$ ) and failure of medical management associated with persistent dilated loop on x-ray ( $n=2$ ) or portal venous air ( $n=1$ ). All NEC cases had significant bowel necrosis which required bowel resection and ileostomy at surgery. In all control patients ileal atresia was corrected by ileoileal anastomosis.

Light microscopic evaluation of the samples stained with H&E revealed minimal separation of superficia epithelial cells from lamina propria in 6 patients with ileal atresia. Submucosal separation in one patient and both submucosal and lamina propria separation in the remaining patient was encountered. The patient who had both submucosal and lamina propria separation was

a premature infant with type IV atresia. Severe separation of submucosa and lamina propria, edema in submucosa and muscular layer and loss of epithelial integrity was present in 4 patients with NEC. Transmural necrosis was evident in the other 4 patients with NEC. Tissue injury grading scores according to groups are shown in *Table 3*. Tissue injury scores were significantly higher in NEC group when compared with control group ( $3.3 \pm 0.8$  versus  $1.5 \pm 0.8$ ,  $p < 0.01$ ).

Mild apoptosis in the superficial epithelium and apoptosis including villi and crypts was encountered in samples from 7 and 1 patients with ileal atresia, respectively. All samples from the patients with NEC revealed either apoptosis including villi and crypts ( $n=4$ ) or transmural apoptosis ( $n=4$ ). The results of apoptosis scores according to groups are shown in *Table 4*. The mean apoptosis scores were significantly higher in the NEC group when compared with those in control group, ( $3.5 \pm 0.5$  versus  $1.6 \pm 0.5$ ,  $p < 0.01$ ).

The difference in the expression of apoptotic and anti-apoptotic genes between groups are shown in *Table 5*. The mRNA level of pro-apoptotic genes which are caspase-3, caspase-6, caspase-7, BIRC2 and Bax genes were significantly increased in NEC group when compared with control group ( $p < 0.01$ ). mRNA levels of anti-apoptotic Bcl-2A1 gene were significantly decreased in NEC group when compared with control group ( $p < 0.01$ ). However, there was no statistically significant difference in mRNA levels of caspase-1, caspase-2, caspase-9 Bad, Bcl-X<sub>L</sub> and Bcl-w genes between two groups.

Protein expression values are shown in *Table 6*. Mean protein expression percentage of Bax and Caspase 3 was significantly elevated in NEC group when compared with ileal atresia group.

TABLE 3: Tissue injury grades according to groups

Groups	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Necrotizing Enterocolitis Group (n= 8)	-	-	2	3	3
Control Group (n= 8)	-	6	1	1	-

TABLE 4: Apoptosis scores according to groups

Groups	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Necrotizing Enterocolitis Group (n= 8)	-	-	-	4	4
Control Group (n= 8)	-	5	2	1	-

## DISCUSSION

This study showed that expression of pro-apoptotic Bax increased whereas expression of anti-apoptotic Bcl-2 genes decreased. In another study ileal samples obtained from infants undergoing surgical resection for NEC demonstrated higher levels of BNIP3 protein and authors proposed that upregulation of the cell death-related protein BNIP3 is a possible mechanism associated with enterocyte death observed in NEC.<sup>6</sup> More recently, the sentinel immune receptor Toll-like receptor 4 (TLR4) has been identified and activation of this receptor by bacterial lipopolysaccharide has been proposed to be directly responsible for increased rates of apoptosis and impaired mucosal healing.<sup>11,12</sup> An experimental study on mice with deficient TLR4 signaling showed that LPS-induced intestinal apoptosis was prevented and the incidence of NEC development reduced.<sup>11</sup> Furthermore, glutamine has been shown to downregulate Toll-like receptor 2 (TLR-2) and TLR-4 expression and to protect intestine in premature neonatal rats with NEC.<sup>12</sup> These studies provide a rationale for studying how the regulation of enterocyte apoptosis occurs within the human newborn intestine during development of NEC.

In this study, we investigated the expression of pro-apoptotic and anti-apoptotic genes, in intestines of human newborns with acute NEC. Consistent with previous reports, we detected high grade tissue injury and extensive apoptosis in enterocytes of infants with NEC when compared to controls with intestinal atresia.<sup>2,6,7,13</sup> There were some degree of mild tissue injury and apoptosis in the samples from ileal atresia patients who served as our controls. It could be argued that intestinal atresia patients might not have normal tissues. We took the samples from the grossly viable looking bowels which we expected to function normally. The mild changes observed in ileal atresia patients could be reflection of the mucosal injury which might be the result of prolonged intestinal dilatation or intestinal manipulation during surgery. The increased tissue injury and apoptosis scores encountered in one of the patients could either directly related to type 4 intestinal atresia which is more severe type than the others or delayed surgery which was done postnatal day 4 in this patient.

We detected increased expression of apoptotic caspase-3, caspase-6, caspase-7, BIRC2, and Bax genes and decreased expression of anti-apoptotic

TABLE 5: The change in the expression of apoptotic and anti-apoptotic genes

Genes	Function	The change in the expression of genes
Caspase-1	Apoptotic, cysteine peptidase	+ 0.68 ± 0.10
Caspase-2	Apoptotic, cysteine peptidase	+ 1.15 ± 0.07
Caspase-3	Apoptotic, cysteine peptidase	+ 6.70 ± 1.06*
Caspase-6	Apoptotic, cysteine peptidase	+ 5.33 ± 1.60*
Caspase-7	Apoptotic, cysteine peptidase	+ 10.52 ± 2.12*
Caspase-9	Apoptotic, cysteine peptidase	+ 1.21 ± 0.02
BCL2A1	Bcl-2 related protein A1, Anti-apoptotic	- 5.42 ± 1.32*
BIRC2	Baculoviral IAP repeat containig 2, apoptotic	+ 5.20 ± 1.16*
BAX	Bcl-2 Associated X protein, apoptotic	+ 27.24± 5.16*

n= 8, Mean ± SDV, \*p <0.01

TABLE 6: Caspase 3 and Bax protein expression in the intestinal tissue

	Control group			Necrotizing enterocolitis		
	Patologist 1	Patologist 2	*Avarage	Patologist 1	Patologist 2	*Avarage
Caspase 3 expression	34.33 ± 4.73	32.67 ± 4.16	33.5 ± 4.44	93.33 ± 5.69	86.67 ± 7.57	**90.00 ± 6.63
Bax expression	26.02 ± 3.53	29.42 ± 3.24	27.72 ± 3.39	95.33 ± 6.96	98.71 ± 8.69	**97.02 ± 7.66

\* % expression \*\*P <0.01



Bcl-2A1 gene in tissue samples of neonates with NEC. Mean protein expression percentage of Bax and caspase-3 was significantly elevated in NEC group when compared with ileal atresia group. There were no statistically significant differences in Bad, Bcl-xL, and Bcl-w expression between NEC and ileal atresia intestines in our study. These findings of our study are in agreement with the previous experimental neonatal NEC study.<sup>5</sup> Bcl-2 and Bax proteins together compose a cellular rheostat which regulates cellular transition towards or away from apoptosis.<sup>3,14</sup> Our data showing increased caspase-3, caspase-6 and caspase-7 gene and caspase-3 protein expression collaborate with the findings of previous study which shows supplementation with a pan-caspase inhibitor normalized the rates of apoptosis leading to decreased NEC incidence in a neonatal rat model of NEC.<sup>2</sup>

Treatment modalities which could modulate the ratio of Bax to Bcl-2 proteins in favor of intestinal cell survival can prevent progression of apoptosis and development of NEC. Epidermal Growth factor (EGF) is one of the active growth factors which is naturally found in human milk. Clark et al. showed that in newborn rats with NEC supplementation of EGF in formula markedly decreased the Bax to Bcl-2 mRNA and protein ratios and dramatically reduced apoptosis.<sup>5,15</sup> Preliminary clinical trials using intravenous recombinant EGF in neonates diagnosed with NEC have been shown to increase repair of intestinal epithelium by inducing crypt cell proliferative activity.<sup>15</sup> The beneficial effects of EGF supplementation in neonates might depend on promotion of healing of intestinal mucosal barrier, therefore prevention of development of NEC.

## CONCLUSION

Our data in human newborns suggest that alteration of the balance between pro-apoptotic Bax expression and anti-apoptotic Bcl-2A1 expression can be a possible mechanism in the pathogenesis of NEC. Our study provides basis to further studies to understand the mechanisms that lead to alteration of the balance between pro-apoptotic and anti-apoptotic gene expression and to design future therapeutic and/or preventative strategies for NEC by modifying apoptosis. ■

## REFERENCES

1. Dominguez KM, Moss RL. Necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012;39(2):387-401.
2. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2004;55(4):622-9.
3. Khailova L, Mount Patrick SK, Arganbright KM, Halpern MD, et al. Bifidobacterium bifidum reduces apoptosis in the intestinal epithelium in necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(5):G1118-27.
4. Maynard AA, Dvorak K, Khailova L, Dobrenen H, et al. Epidermal growth factor reduces autophagy in intestinal epithelium and in the rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(3):G614-22.
5. Clark JA, Lane RH, MacLennan NK, Holubec H, et al. Epidermal growth factor reduces intestinal apoptosis in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288(4):G755-62.
6. Zamora R, Vodovotz Y, Betten B, Wong C, et al. Intestinal and hepatic expression of BNIP3 in necrotizing enterocolitis: regulation by nitric oxide and peroxynitrite. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289(5):G822-30.
7. Halpern MD, Clark JA, Saunders TA, Doelle SM, et al. Reduction of experimental necrotizing enterocolitis with anti-TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(4):G757-64.
8. Halpern MD, Weitkamp JH, Mount Patrick SK, Dobrenen HJ, et al. Apical sodium-dependent bile acid transporter upregulation is associated with necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299(3):G623-31.
9. Bagriacik EU, Yaman M, Haznedar R, Sucak G, Delibasi T. TSH-induced gene expression involves regulation of self-renewal and differentiation-related genes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Endocrinol* 2012;212(2):169-78.
10. Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Bardou VJ, Bertucci F, et al. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. *J Pathol* 2004;202(3):265-73.
11. Leaphart CL, Cavallo J, Gripar SC, Cetin S, et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol* 2007;179(7):4808-20.
12. Zhou W, Li W, Zheng XH, Rong X, Huang LG. Glutamine down regulates TLR-2 and TLR-4 expression and protects intestinal tract in preterm neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2014;49(7):1057-63.
13. Ford H, Watkins S, Reblock K, et al. The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997;32(2):275-82.
14. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(1):49-63.
15. Coursodon CF, Dvorak B. Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(2):160-4.

# Osteogenesis imperfecta: Level of independence and of social, recreational and sports participation among adolescents and youth

Mercedes Rodríguez Celin M.D.<sup>a</sup> and Virginia Fano M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Osteogenesis imperfecta is a group of hereditary connective tissue disorders that cause bone fragility, with a wide clinical variability resulting in varying degrees of motor disability.

**Objectives.** To describe the level of independence and of social, recreational and sports participation among adolescents with osteogenesis imperfecta.

**Population and methods.** Descriptive, analytical and cross-sectional study conducted in patients with osteogenesis imperfecta older than 15 years old attending the Skeletal Dysplasia Office of Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (May 2013 through December 2014). Self-administered survey. Short stature was an outcome measure that indicated severity. **Results.** There were 18 patients; age: 19.17 ( $\pm 3.4$  sDE); 83% had moderate-severe forms of OI; median height: -7.9 sDE; 50% used a wheelchair.

Average education years: 12.2; 56% participated in sporting activities; and 78% were involved in recreational and social activities. A high level of independence was observed.

We found a correlation between short stature and use of wheelchair ( $r: -0.77$ ) and between short stature and participation in sporting activities ( $r: 0.66$ ). No correlation was observed with years of education ( $r: -0.15$ ), participation in social activities ( $r: -0.22$ ) or recreational activities ( $r: 0.35$ ).

**Key words:** *osteogenesis imperfecta, adolescent, social participation, recreational activities.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.248>

## INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of hereditary connective tissue disorders that cause bone fragility.<sup>1</sup> According to its etiology, this

disease is directly or indirectly related to type I collagen,<sup>2</sup> and has a prevalence of 1 in every 12 000-15 000 newborn infants (NBIs).<sup>3</sup>

It has a wide clinical variability. The original classification made by Silience in 1979 into type I, II, III and IV was modified by Dijk and Silience in 2014 based on the clinical severity of OI into mild, moderate, severe and extremely severe.<sup>1</sup> The severe forms usually show multiple fractures observed before birth and lead to skeletal deformities and complications. Other common signs include variable degrees of short stature, dental alterations and hearing loss. OI is not associated with intellectual disability.<sup>4</sup>

There is no single therapeutic scheme for OI; management should be adapted to each individual and agreed among the multidisciplinary medical team, the patient and his/her family.<sup>3,5</sup>

A study conducted in 2011 at the Shriners Hospital for Children Canada that caters for patients with OI conducted a survey to assess the level of independence and of social, recreational and sports participation among 24 adolescent and young adult patients with OI.<sup>4</sup>

We believe that having a broader picture of these aspects regarding our group of patients with OI may help us improve treatment strategies.

## OBJECTIVE

To describe the level of independence and of social, recreational and sports participation among youth with OI.

## POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, analytical, cross-sectional study.

All patients with OI, older than 15 years old and attending the Skeletal Dysplasia Office of Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (May 2013 through December 2014) were assessed. The following clinical outcome measures were evaluated: age, sex, type of OI, zH. The latest classification published by van Dijk<sup>1</sup> was used. All patients were invited to complete a self-administered survey, which had been translated

a. Department of Growth and Development, Skeletal Dysplasia Office, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

E-mail address: Mercedes Rodríguez Celin, M.D.: [mercedesrodriguezcelin@gmail.com](mailto:mercedesrodriguezcelin@gmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-03-2015

Accepted: 01-11-2016

from the version prepared by the Shriners Hospital for Children Canada.<sup>4</sup> The translation was done by one of the authors and then tested in three patients for comprehension, after which minimal grammar corrections were made. Before the survey was completed, patients gave their verbal consent to participate.

The survey included 20 questions. Questions 1-17 and 19 asked about education and work achievements, housing, transportation, relationship with the hospital and social, recreational and sports participation. Questions were close-ended, with single or multiple choice answers, depending on the question. Question 18 assessed 15 items regarding mobility, self-care and activities of daily living. These items were scored using a four-point scale (from requiring maximal assistance to being independent) and were selected from two different instruments: the Functional Independence Measure (FIM) and the Instrumental Activities Measure (IAM).<sup>6</sup> The FIM assesses physical and cognitive impairment. The IAM was developed as a supplement to the FIM to obtain information on the level of independence. Question 20 was open-ended and asked about future plans. A copy of the questionnaire is attached in the *Annex*.

The measured height Z score (zH) was used as an outcome measure that indicated severity (a shorter stature meant a worse severity). The independent outcome measure used for correlations was zH. A correlation with the following selected outcome measures from the survey was sought: use of wheelchair, participation in social activities (involvement in religious groups, going to the mall or watching movies with friends, etc.), sporting activities (walking, swimming, playing basketball, etc.), recreational activities (reading, handicrafts, computer activities, etc.), and number of completed school years (completed years of mandatory education: as of 5 years old).

### Statistical analysis

Data were summarized using central tendency and dispersion, as applicable. Spearman's correlation coefficient for nonparametric outcome measures was used to correlate zH to the different selected outcome measures.

## RESULTS

### General characteristics of the sample

All patients agreed to complete the questionnaire, which was self-administered by

all except one patient who required help due to his motor disability.

Eighteen patients with osteogenesis imperfecta older than 15 years old were included (11 boys); their mean age was 19.17 ( $\pm 3.4$  sDE).

Of them, 83% had moderate-severe OI and 17%, mild OI. Median zH was -7.9 sDE (-14.68/+1.5 sDE).

### Questionnaire analysis

To move around, 50% of patients used a wheelchair all the time, 17% combined a wheelchair with a walking aid, and 33% walked on their own.

In relation to education level, work, housing and transportation, the average number of completed school years was 12.2, and 78% were in school. Among patients older than 18 years old (11 patients), 36% were working, 69% would like to work, and 24% believed that they required adaptations. Also, 89% lived in their family house, and 78% used public transportation, but only 29% did so in an independent manner. Only one patient drove his own car. Fifty percent got driven the family car.

Participation in social, recreational and sporting activities is described in *Table 1*.

In relation to the perception of their own health status, their ability to manage OI and communication with the medical team, as well as their interaction with the health system outside our hospital, 55% of patients indicated that they had an excellent health status; 39%, that it was good; and only 1 patient, that it was fair. Sixty-six percent of patients received care close to their home, and 50% referred that their doctor had qualifications to manage OI. Also, 94% of patients felt capable of managing their condition, but 61% discussed their medical needs with their doctors only sometimes and 43% were always involved in making treatment decisions.

TABLE 1. Participation in sporting, social and recreational activities among adolescents with osteogenesis imperfecta (N: 18)

Participation	Regularly	Occasionally	Never
Sporting	39%	17%	44%
Social	50%	28%	22%
Recreational	67%	11%	22%

When asked to what extent our hospital had helped them feel healthy and independent, 95% of assessed patients indicated that it did to a great extent. In addition, 61% of patients indicated that the hospital helped them to make their own decisions to a great extent, but only 46% referred that it helped them to a great extent to find a hospital where they could receive adult care.

The level of independence in relation to mobility, self-care and activities of daily living is described in *Table 2*.

Participants were invited to share their plans for the future, and all but one wrote about them. The most common plans for the future included a wish to start or complete a university degree, work and have their own family.

### Correlation between short stature and the different outcome measures

A short stature measured as Z score was used as a severity outcome measure. A negative correlation was observed between zH and wheelchair requirement ( $r: 0.77$ ). The group with the higher level of participation in sporting activities was the one less affected by short stature ( $r: 0.66$ ). No correlation was observed between zH and years of education ( $r: 0.15$ ), participation in social activities ( $r: -0.22$ ) or recreational activities ( $r: 0.35$ ).

### DISCUSSION

Weaknesses of our work include that the survey was not transculturally adapted and that

the sample size was not large; however, given that OI is a rare disease, we believe that the resulting data may be useful.

It was observed that, to varying degrees, 78% of patients participated in social and recreational activities and no correlation was found between zH and the frequency of such participation. Data published by Montpetit<sup>4</sup> are similar to our results: no differences were observed in social and recreational involvement among the different types of OI. Compared to those activities, sports were practiced to a lower extent, consistent with Montpetit's reports, who observed that patients with severe forms of OI practiced fewer sporting activities.<sup>4</sup>

The levels of independence as described by mobility, self-care and activities of daily living are high. Difficulties are consistent with those observed among patients with type III OI in the referenced publication.<sup>4</sup>

Cole<sup>8</sup> suggested that, although OI is associated with a normal intelligence, it may have an impact on academic performance given its major physical involvement, pain and motor disability. In our group of patients, no correlation was observed between the number of completed school years and severity, consistent with the high level of academic achievement observed in other populations with OI as reported by Montpetit<sup>4</sup> and Widmann.<sup>9</sup>

The review conducted by Thompson<sup>10</sup> among adults with skeletal dysplasia described varying degrees of social isolation and its influence on the

TABLE 2. Level of independence in relation to mobility, self-care and activities of daily living among patients with osteogenesis imperfecta (N: 18)

	Independent	Needs minimal assistance	Needs moderate assistance	Needs maximal assistance
Feeding	16	1	1	0
Personal hygiene	14	3	1	0
Bathing/showering	15	1	1	1
Dressing the upper body	18	0	0	0
Dressing the lower body	16	0	1	1
Transfer to the toilet	11	1	1	5
Transfer to the tub/shower	11	2	0	5
Transfer to the wheelchair	11	3	1	3
Transfer to the car	10	2	1	5
Mobility outside the house	14	1	2	1
Preparing simple meals	15	1	1	1
Cooking and doing the dishes	9	2	1	6
Shopping	14	1	1	2
Cleaning	9	3	1	5
Doing the laundry	10	1	2	5

level of education attained. Attention should be paid to this aspect given that, in our study, 22% of patients referred that they never participated in social activities.

Future studies should focus on establishing how the level of independence and participation may affect the quality of life of patients with OI.<sup>11,12</sup> ■

### Acknowledgments

We would like to thank Mariana del Pino, M.D., for making a critical review of the article and her contributions.

### REFERENCES

1. van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014;164A(6):1470-81.
2. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3095-103.
3. Glorieux F. Guide to Osteogenesis Imperfecta for pediatricians and family practice physicians. Berhesda: National Institute of Health; 2007.
4. Montpetit K, Dahan-Oliel N, Ruck-Gibis J, Fassier F, et al. Activities and participation in young adults with osteogenesis imperfecta. *J Ped Rehabil Med* 2011;4(1):13-22.
5. Fano v, Rodríguez Celin M, del Pino M, Buceta S, et al. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(5):324-30.
6. Grimby G, Andrén E, Holmgren E, Wright B, et al. Structure of a combination of Functional Independence Measure and Instrumental Activity Measure Items in community-living persons: a study of individuals with cerebral palsy and spina bifida. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77(11):1109-14.
7. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011;2011:540178.
8. Cole DE. Psychosocial aspects of osteogenesis imperfecta: an update. *Am J Med Genet* 1993;45(2):207-11.
9. Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, et al. Quality of life in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop* 2002;26(1):3-6.
10. Thompson S, Shakespeare T, Wright MJ. Medical and social aspects of the life course for adults with a skeletal dysplasia: a review of current knowledge. *Disabil Rehabil* 2008;30(1):1-12.
11. Fano v, Del Pino M, Rodríguez Celin M, Buceta S, et al. Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):328-31.
12. Hill CL, Baird WO, Walters SJ. Quality of life in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: a qualitative interview based study. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:54.



## ANNEX

**First and last name:** .....  
**Date of birth:** .....  
**Medical record no.:** .....  
**Contact number:** .....  
**Date of visit:** .....

## QUESTIONNAIRE

- 1) Are you in school this year?  
No.  
Yes.  
School grade: .....  
Type of education (standard, special, home-school): .....  
Did you repeat or miss a school year? Please describe: .....
- 2) Have you completed courses outside school?  
No.  
Yes. Please describe: .....
- 3.a) Are you working for a salary?  
No.  
1 to 10 hours per week.  
11 to 25 hours per week.  
26 to 40 hours per week.  
Please describe what you do at work: .....
- 3.b) If you are not working, would you like to work?  
Yes.  
No.  
Are you looking for a job?  
Yes.  
No.
- 3.c) What would help you have a job?  
Transportation.  
Special adaptations.  
Better education or training.  
Overcoming the fear to work.  
My parents' approval.
- 4) Have you done community work (unpaid group work done for the benefit of the community)?  
No.  
1 to 10 hours per week.  
11 to 25 hours per week.  
26 to 40 hours per week.  
Please describe: .....
- 5) What is your housing situation?  
Living in my family home.  
Living in a supervised apartment.  
Living with friends.  
Living with a couple.  
Other. Please describe: .....

- 6) Do you participate in sporting activities (walking, camping, swimming, playing basketball, others)?  
Never.  
Occasionally (once or twice a month).  
Regularly (once or more times a week).  
Please describe:.....
- 7) Do you participate in social activities outside home (religious groups, going to the mall with friends, watching movies with friends, etc.)?  
Never.  
Occasionally (once or twice a month).  
Regularly (once or more times a week).  
Please describe: .....
- 8) Do you participate in recreational activities (reading, handicrafts, computer activities)?  
Never.  
Occasionally (once or twice a month).  
Regularly (once or more times a week).  
Please describe: .....
- 9) How do you travel around your community?  
Driving your own car.  
Getting driven in the family car.  
Using a special transportation service.  
Using public transportation.  
If you use public transportation, indicate how:  
On your own (you do not need assistance).  
With minimal assistance (you need some help).  
With moderate assistance (you need moderate help).  
With maximal assistance (you need a lot of help).
- 10) In general, how would you describe your health status?  
Excellent.  
Very good.  
Good.  
Fair.  
Poor.
- 11) Do you get medical care close to your home?  
No. Please explain:.....  
Yes. Please describe:  
Primary care physician.  
Traumatologist.  
Other.  
When did you last see your doctor? .....
- 12) Does your doctor have the qualifications to manage osteogenesis imperfecta?  
Yes.  
No.  
Please describe: .....
- 13) Are you capable of taking care of yourself given your osteogenesis imperfecta?  
Yes.  
No. Please explain: .....

- 14) Do you discuss your needs with your doctors?  
 All the time.  
 Sometimes.  
 Never.
  
- 15) Do you make your own decisions regarding your treatment plan?  
 All the time.  
 Sometimes.  
 Never.
  
- 16) How do you move around?  
 Using a wheelchair all the time.  
 Using a wheelchair and walking.  
 Walking with an aid all the time.  
 Walking on your own all the time.
  
- 17) What would help you increase your independence?  
 Transportation improvements.  
 Learning to drive.  
 Education.  
 A personal care assistant.  
 House or car modifications.  
 Help to get a job.  
 Help to manage your health condition.  
 Community involvement.  
 Support group.  
 More experience to make decisions.  
 Nothing in particular.  
 Other: .....

18) Indicate your level of independence: (*Table*)

	Independent	Needs minimal assistance	Needs moderate assistance	Needs maximal assistance
1. Feeding (using cutlery and a glass).				
2. Personal hygiene (combing your hair, brushing your teeth, washing your hands and face).				
3. Bathing/showering (washing and drying your body).				
4. Dressing your upper body (putting on a tee shirt, buttoning a jacket).				
5. Dressing your lower body (putting on pants, socks, shoes, underwear).				
6. Transfer to the toilet (sitting down on the toilet).				
7. Transfer to the tub/shower (getting in the tub/shower).				
8. Transfer to the wheelchair (sitting down on your wheelchair).				
9. Transfer to the car (sitting down on the car seat).				
10. Mobility outside the house (walking or using a wheelchair outside your house).				

	<b>Independent</b>	<b>Needs minimal assistance</b>	<b>Needs moderate assistance</b>	<b>Needs maximal assistance</b>
11. Preparing a simple meal (making a sandwich, a cup of tea or coffee).				
12. Cooking (preparing food for 1 or 2 people, including doing the dishes).				
13. Shopping (going to the store, picking items, taking items home).				
14. Cleaning (making the beds, vacuuming, keeping the house clean).				
15. Doing the laundry (sorting out clothes, using the washing machine, folding the clothes).				

19) Please indicate how Hospital Garrahan has helped you with the following:

**To a great extent    To a moderate extent    To a minimum extent**

- Staying healthy and being independent.
- Finding a place where you can receive adult care.
- Learning to make your own decisions.

20) Would you share some of your future plans with us?.....  
.....  
.....  
.....

*Thanks for participating*

## Demanda de hospitalización por causas psicosociales en un hospital pediátrico

### *Demand for hospitalization due to psychosocial causes in a pediatric hospital*

Dra. Mónica E. Bella<sup>a</sup> y Méd. Vanesa Borgiattino<sup>b</sup>

#### RESUMEN

Los servicios de atención en salud refieren cambios epidemiológicos y aumento de consultas por causas mentales y violencia, y no cuentan con la capacidad suficiente para dar respuesta a esta demanda.

**Objetivo.** Evaluar la demanda de hospitalización por causas psicosociales en un hospital pediátrico, en tres períodos.

**Material y método.** Estudio descriptivo, retrospectivo. Los casos fueron niños/adolescentes hospitalizados por causas psicosociales en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba. Los datos fueron procesados utilizando el análisis de frecuencia y el test de chi cuadrado.

**Resultados.** Se analizaron 221 registros. Las hospitalizaciones por causas psicosociales fueron el 0,73% en el año 2000, el 1,44% en 2005 y el 1,26% en 2010 sobre el total de hospitalizaciones. La tasa de hospitalización por causa psicosocial aumentó de 0,06 en el año 2000 a 0,10 en 2005 y 2010. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron sospecha de maltrato infantil en el 44,2% ( $p < 0,0001$ ), comportamientos suicidas en el 18,7%, sospecha de abuso sexual en el 10,05% y abuso de sustancias en el 6,8%. El episodio de excitación psicomotriz y el episodio psicótico mostraron una prevalencia del 2,4% en el año 2000, mientras que, en el año 2010, fue de 9,5% para el episodio de excitación psicomotriz y de 5,7% para el episodio psicótico. Los comportamientos suicidas y la sospecha de abuso sexual fueron más frecuentes en mujeres y el episodio de excitación psicomotriz y abuso de sustancias fueron más frecuentes en varones.

**Conclusiones.** Las hospitalizaciones por causas psicosociales y, particularmente, las mentales muestran un incremento de tasas y un comportamiento diferenciado por edad y género. Las hospitalizaciones relacionadas con la violencia fueron las más frecuentes.

**Palabras clave:** servicios de emergencia psiquiátrica, hospitalización, intento de suicidio, violencia, salud mental.

#### ABSTRACT

Health care services show epidemiological changes and an increase in the number of consultations due to mental causes and violence without having the necessary capacity to respond to this increasing demand.

**Objective.** To analyze and compare the demand for hospitalization due to psychosocial causes in a pediatric hospital during three different periods. **Materials and methods.** Descriptive, retrospective

study. The cases were children/adolescents hospitalized for psychosocial causes at Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba. The data were processed using frequency analysis and chi-square test.

**Results.** 221 records were analyzed. The hospitalization rate was 0.73% in the year 2000, 1.44% in 2005 and 1.26% in 2010. The hospitalization rate for psychosocial causes increased from 0.06 in 2000 to 0.10 in the years 2005 and 2010. The most common reasons for admission were: suspected child abuse in 44.2% ( $p < 0.0001$ ), suicidal behavior in 18.7%, suspected sexual abuse in 10.05% and substance abuse in 6.8%. The psychomotor agitation episode and psychotic episode showed a prevalence of 2.4% in 2000, while in 2010 it was of 9.5% for the psychomotor agitation episode and of 5.7% for the psychotic episode. Suicidal behavior and suspected sexual abuse were more common in women and the psychomotor agitation episode and substance abuse were more common in men. **Conclusions.** Hospitalizations for psychosocial causes and, particularly, mental causes in children/adolescents have increased and show a different behavior according to age and gender. Health problems related to violence were the most frequent ones.

**Key words:** psychiatric emergency services, hospitalization, suicide attempt, violence, mental health.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.252>

#### INTRODUCCIÓN

Los departamentos de emergencias de los hospitales pediátricos, junto con los centros de atención primaria de la salud, son el primer lugar de atención para los problemas de salud de la infancia. La bibliografía reconoce que, en las últimas décadas, estos servicios observan cambios epidemiológicos y detectan un aumento de consultas por problemas de salud relacionados con las enfermedades mentales y con la violencia.<sup>1-5</sup>

También los estudios refieren un aumento en las consultas por causas mentales en los centros de atención

- a. Sala de Internación  
Psiquiatría Pediátrica  
del Hospital de  
Niños de la Santísima  
Trinidad de Córdoba.  
Facultad de Medicina  
de la Universidad  
Nacional de Córdoba  
y Universidad  
Católica de Córdoba.
- b. Carrera de  
Especialización  
en Psiquiatría  
Infantojuvenil.  
Universidad Católica  
de Córdoba.

Correspondencia:

Dra. Mónica E. Bella:  
[bellamonica@hotmail.com](mailto:bellamonica@hotmail.com)

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 28-7-2015

Aceptado: 30-11-2015



primaria de la salud. En algunos países, estas consultas representan del 25% al 50% de las consultas de atención primaria y el 5% de las visitas a servicios de urgencias pediátricas, pero estos centros no se encuentran preparados para dar respuesta a estos problemas de salud.<sup>2-6</sup> En el país, solo la Ciudad de Buenos Aires cuenta con un hospital neuropsiquiátrico para la infancia y, en las provincias, Córdoba entre ellas, las urgencias por causas mentales son asistidas, en su mayor parte, en los hospitales pediátricos.

Las urgencias por causas mentales o urgencias psiquiátricas se caracterizan por ser cuadros clínicos en los que se presenta una ruptura o disrupción del funcionamiento mental y comportamental del niño-adolescente en un grado de tal intensidad que impide la adaptación consigo mismo, la familia o la sociedad y requiere de una intervención sanitaria terapéutica para evitar un daño o un riesgo personal, familiar o social mayor. Entre las principales razones que motivan una consulta de urgencia por causa mental, se identifican los problemas relacionados con la violencia, los comportamientos suicidas, las crisis de ansiedad, el abuso de sustancias y los problemas conductuales, que requieren como estrategia terapéutica, en algunas ocasiones, de una hospitalización.<sup>2-9</sup>

Los problemas de salud de la infancia relacionados con la violencia y la salud mental constituyen un asunto prioritario para la salud pública (Estrategia y plan de acción sobre salud mental, Organización Mundial de la Salud –OMS–, 2009) y la OMS sostiene que “a pesar de la magnitud de la carga de los trastornos mentales, hay poca capacidad de respuesta de los servicios de salud”.<sup>10</sup>

La información y el análisis de los registros de las instituciones sanitarias son esenciales para la planificación de los servicios de salud.

De lo expuesto, surge como objetivo del presente estudio evaluar la demanda de hospitalización por causas psicosociales en un hospital pediátrico, en tres períodos.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue descriptivo, retrospectivo y analítico. El muestreo fue no probabilístico, de tipo consecutivo. Los datos se obtuvieron del registro de hospitalizaciones del Departamento de Emergencias del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad en tres períodos, los años 2000, 2005 y 2010. La provincia de Córdoba tiene un sistema de salud mixto, que está organizado por niveles de complejidad. El nivel de atención de salud de mayor complejidad para la población pediátrica en la provincia es el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

Se incluyeron como casos todos los niños/adolescentes hospitalizados por causas psicosociales; el rango de edad estaba comprendido entre un mes y quince años con once meses. Las variables registradas fueron edad (en años, niños de 1 a 11 meses fueron registrados como 1 año), género, procedencia (provincia de Córdoba, Córdoba Capital y otras provincias), motivo de internación (comportamiento suicida, episodio de agitación psicomotriz, episodio psicótico agudo, episodio de auto- y heteroagresión, crisis de ansiedad, trastorno de la conducta, síntomas histéricos, trastornos de la alimentación, sospecha de maltrato infantil –SMI–, sospecha de abuso sexual –SAS–, abuso de sustancias y motivos de consulta no especificado –en los que se agruparon las causas consignadas como urgencia psiquiátrica, crisis psiquiátrica, patología psiquiátrica–. Otra variable incluida fue el tipo de cuidado requerido (cuidados intensivos, cuidados intermedios, salas de clínica pediátrica). Se registraron los motivos de ingreso como fueron consignados en el Departamento de Emergencias.

Se cumplieron las normas éticas y se respetó la confidencialidad de los datos de las personas. El análisis se efectuó con estadística descriptiva en variables numéricas y análisis bivariado para datos categóricos, test de chi cuadrado, de Mantel-Haenszel o de Fisher. La frecuencia de hospitalización por causa psicosocial

TABLA 1. Distribución de niños-adolescentes por lugar de procedencia, género y año de hospitalización

Año	Lugar de procedencia			Género	
	Córdoba Capital % (n= 148)	Provincia de Córdoba % (n= 72)	Otra provincia % (n= 1)	Femenino % (n= 111)	Masculino % (n= 110)
2000	15,3	4,5	0,5	8,2	11,5
2005	22,9	12,8	0	20,7	13,5
2010	29,1	14,9	0	21,3	24,8
Total	67,3	32,2	0,5	50,2	49,8

y la tasa de hospitalización por causa psicosocial se expresaron en porcentajes y números absolutos. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

## RESULTADOS

De los datos obtenidos en el Departamento de Emergencias del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, se observó que se efectuaron, en el año 2000, un total de 63 325 consultas anuales con 5547 hospitalizaciones, de las cuales 41 correspondían a causas psicosociales. En el año 2005, se efectuaron 69 109 consultas anuales con 5000 hospitalizaciones, de las cuales 72 fueron por causas psicosociales, y, en el año 2010, se efectuaron 106 631 consultas con 8560 hospitalizaciones, de las cuales 108 fueron por causas psicosociales.

La frecuencia de hospitalizaciones por causas psicosociales en los períodos 2000, 2005 y 2010 mostró una tendencia en aumento: en el año 2000, se expresó una frecuencia de 0,73%; en el año 2005, de 1,44% ( $p < 0,001$ ); y, en el año 2010, de 1,26% respecto al total de hospitalizaciones. La tasa de hospitalización por causas psicosociales fue de 0,06 en el año 2000 y de 0,10 en 2005 y 2010.

Respecto al lugar de procedencia, el 67,3% fue de Córdoba Capital; el 32,2%, de la provincia de Córdoba; y el 0,5%, de otras provincias.

En la *Tabla 1*, se presenta la distribución de la muestra por lugar de procedencia, género y año de hospitalización.

El 50,2% fueron mujeres y el 49,8%, varones, y sus edades estaban comprendidas entre 1 año como mínima y 15 años como máxima para ambos sexos. La media de edad en mujeres fue de 8,21 y en varones, de 8,26. Se observó que las

TABLA 2. Distribución de niños-adolescentes por motivo de hospitalización y año

Motivo de hospitalización	2000 % (n= 41)	2005 % (n= 72)	2010 % (n= 108)
Abuso de sustancias	7,3	5,5	7,6
Sospecha de abuso sexual	14,6	11,1	8,5
Sospecha de maltrato infantil / Sospecha de abuso sexual	2,4	2,7	0,9
Conducta suicida	14,6*	20,8*	19*
Conducta suicida / Abuso de sustancias	0	1,3	0
Episodio de agitación psicomotriz	2,4	1,3	9,5*
Episodio psicótico	2,4	6,9*	5,7*
Sospecha de maltrato infantil	51,2*	41,6*	39*
Sospecha de maltrato infantil y conducta suicida	4,8	0	0
Trastorno de la conducta	0	1,3	3,8
Síntomas histéricos	0	2,7	0
Trastorno de la alimentación	0	1,3	1,9
Motivo de consulta no especificado	0	2,7	3,8

\* Valor de  $p < 0,0001$

TABLA 3. Distribución por motivo de hospitalización y edad

Motivo de hospitalización	Media de edad Años	Edad mínima Años	Edad máxima Años	Desviación estándar
Abuso de sustancias	13,6	11	15	1,18
Sospecha de abuso sexual	8,2	1	14	4,95
Conducta suicida	12,5	6	15	2,22
Conducta suicida / Abuso de sustancias	14	14	14	0
Episodio de agitación psicomotriz	10,8	7	13	2,30
Episodio psicótico	12,4	7	15	2,71
Sospecha de maltrato infantil	4,2	1	15	4,03
Sospecha de maltrato infantil / Sospecha de abuso sexual	5,3	2	8	3,06
Sospecha de maltrato infantil / Conducta suicida	12,5	12	13	0,71
Trastorno de la conducta	11,2	9	14	1,92
Síntomas histéricos	13,5	13	14	0,71
Trastorno de la alimentación	10,3	8	14	3,21
Motivo de consulta no especificado	12,6	10	15	1,75

edades de mayor prevalencia de hospitalización fueron los 14 años, con el 18,2% ( $p < 0,0001$ ); 1 año, con el 14,9% ( $p < 0,0001$ ); los 13 años, con el 11,06%; y los 2 años, con el 10,1%.

Al estudiar las causas que motivaron la hospitalización, se detectaron como los más frecuentes el SMI en el 44,2% ( $p < 0,0001$ ), el comportamiento suicida en el 18,7%, la SAS en el 10,5% y el abuso de sustancias en el 6,8%. El análisis por motivo de hospitalización y año mostró, en el año 2000, el SMI en el 51,2%, el comportamiento suicida en el 14,6%, la SAS en el 14,6%, el abuso de sustancias en el 7,3% y los episodios de agitación psicomotriz y los episodios psicóticos con un 2,4% cada uno. En los años 2005 y 2010, se observó la misma tendencia expresada en el año 2000 para los tres primeros motivos de internación. Los episodios psicóticos constituyeron el 2,4% de las hospitalizaciones en el año 2000, el 6,9% ( $p < 0,0001$ ) en el año 2005 y el 5,7% en el año 2010. De igual modo, se observó que los episodios de agitación psicomotriz mostraron un incremento del 2,4% en el año 2000 al 9,5% ( $p < 0,0001$ ) en el año 2010. Los resultados se exponen en la *Tabla 2*.

El análisis de los motivos de hospitalización por edad mostró que el SMI se presentó como la causa de hospitalización más frecuente en los niños más pequeños ( $\pm 4,2$ ); los comportamientos suicidas ( $\pm 12,5$ ), el abuso de sustancias ( $\pm 13,6$ ), los episodios de excitación psicomotriz ( $\pm 10,8$ ) y los episodios psicóticos ( $\pm 12,4$ ) se relacionaron con los niños mayores (véase la *Tabla 3*).

Al explorar los motivos de hospitalización por género, se observó que los comportamientos

suicidas y la SAS fueron más frecuentes en mujeres, y el abuso de sustancias y los episodios de excitación psicomotriz, en varones (véanse los resultados en la *Tabla 4*).

Respecto a los cuidados que requirieron los niños-adolescentes al momento de la hospitalización, el 95,6% ( $n = 211$ ) fueron internados en salas de clínica pediátrica de baja complejidad, el 1,4% ( $n = 3$ ) requirieron cuidados intermedios y el 2,8% ( $n = 7$ ), cuidados intensivos. El grupo de niños-adolescentes que requirieron cuidados intensivos fueron hospitalizados por SMI, comportamientos suicidas, abuso de sustancias y episodios de excitación psicomotriz.

## DISCUSIÓN

De los datos explorados, se observó que las hospitalizaciones por causas psicosociales en el período 2000-2010 mostraron una tendencia en aumento.

Estos resultados coinciden con lo referido en la bibliografía, que sostiene que, en las últimas décadas, las consultas y, particularmente, las hospitalizaciones por causas mentales muestran un incremento y se presentan como un desafío para la atención en salud de la infancia, tanto en los servicios de salud mental como en los servicios de pediatría.<sup>10-17</sup>

Las causas más frecuentes que motivaron la hospitalización fueron los problemas de salud relacionados con la violencia, el SMI, la SAS y los comportamientos suicidas, también en concordancia con otros estudios.<sup>3-5,8-10,14</sup> Estos problemas de salud mostraron un comportamiento diferenciado por edad y género,

TABLA 4. Distribución de niños-adolescentes por motivo de hospitalización y sexo

Motivo de hospitalización	Femenino % (n= 111)	Masculino % (n= 110)
Abuso de sustancias	2,8	11,6*
Sospecha de abuso sexual	17,3*	4,8
Conducta suicida	23*	7,7
Conducta suicida / Abuso de sustancias	0	0,9
Episodio de agitación psicomotriz	0,9	8,7*
Episodio psicótico	4,8	6,8
Sospecha de maltrato infantil y sospecha de abuso sexual	3,7	0
Sospecha de maltrato infantil	39,4*	49,5*
Sospecha de maltrato infantil y conducta suicida	0,9	0,9
Trastorno de la conducta	1,9	2,9
Síntomas histéricos	1,9	0
Trastorno de la alimentación	1,9	0,9
Motivo de consulta no especificado	0,9	4,8

\* Valor de  $p < 0,0001$

y se encontró que, en los niños más pequeños (lactantes), la internación fue motivada por SMI y, en las niñas en edad escolar y mujeres adolescentes, por SAS y comportamientos suicidas, lo que coincide con lo referido en la bibliografía.<sup>2,18</sup>

Todos estos problemas de salud son evitables; se relacionan, en gran parte, con la capacidad que tienen las familias y la sociedad para contener y cuidar a esta población vulnerable, la infancia.

Se conoce que las consecuencias que ocasiona la violencia son importantes, dejan heridas físicas, psíquicas y emocionales que causan daño a corto y largo plazo, comprometen la salud y, en ocasiones, hasta la vida de niños y adolescentes, como se refleja en el tipo de cuidado que requirieron algunos de los niños y adolescentes hospitalizados.

Respecto a la violencia hacia los niños, el maltrato infantil y el abuso sexual, la OMS refiere que existe un déficit en ese tema, tanto en el conocimiento de los aspectos epidemiológicos con registros de datos de la magnitud del problema como de la evaluación de la efectividad de los programas preventivos y abordajes terapéuticos.<sup>(18)</sup> Dice que, aún cuando en las últimas décadas se ha creado una mayor conciencia de la relevancia de esta problemática a nivel mundial, regional y nacional, la complejidad del problema de la violencia contra los niños hace que las medidas de prevención aún no sean suficientes, por lo que deben comprometerse en sus acciones todos los sectores y disciplinas, no solo el sector salud.<sup>18</sup> Se reconoce que, para el abordaje de la violencia, es indispensable dar prioridad a la prevención y a la intervención temprana; deben considerarse todas las etapas del desarrollo, implementarse a nivel individual, relacional y comunitario, y comprometer a todas las instituciones que tienen contacto con la infancia, entre ellas los servicios de salud de atención primaria y de los hospitales.<sup>18,19</sup>

También, en el período analizado (2000-2010), se observó un aumento en las hospitalizaciones por causas mentales, episodios psicóticos y episodios de excitación psicomotriz, aspecto que coincide con lo referido en los estudios.<sup>11-17</sup> Estos motivos de internación se relacionan, habitualmente, con enfermedades mentales graves de evolución crónica, como la esquizofrenia, que era un motivo de hospitalización poco frecuente para la infancia.

Respecto a la caracterización de las hospitalizaciones por causas mentales, otros estudios efectuados en la Institución mostraron

que la mayor parte de los niños-adolescentes que ingresaban por un episodio psicótico correspondía a un diagnóstico de esquizofrenia y, cuando el motivo de ingreso eran episodios de excitación psicomotriz, se relacionaba con diagnósticos de trastornos de la conducta, retraso mental y trastornos generalizados del desarrollo.<sup>20-21</sup>

El abuso de sustancias se expresó como otro motivo de hospitalización y se asoció más a los varones adolescentes.

La tendencia actual en políticas de salud en Argentina, y de salud mental en particular, es que pocas causas justifican la hospitalización del niño-adolescente (Ley Nacional de Salud Mental N° 26657) y, cuando esta es necesaria, se debe al riesgo que tiene el niño o adolescente para sí mismo o para terceros, por lo que requiere de cuidados especializados y específicos.

La bibliografía refiere que existen dificultades para dar una adecuada respuesta a las urgencias por causas mentales en los servicios de emergencia de pediatría.<sup>1,2,6,14,15,22,23</sup> Esta situación se relaciona con la falta de formación de los profesionales de la salud respecto a los problemas mentales de la infancia, con la necesidad de contar con espacios físicos apropiados para evaluar estos problemas de salud mental y con las situaciones de riesgo que podrían conllevar. Esto se debe a que la mayor parte de los servicios de emergencias pediátricos están preparados para resolver otros aspectos de la clínica pediátrica.

Otro punto referido en los estudios son las dificultades que tendrían las personas en acceder a la atención en salud mental.<sup>6,14-16,22-24</sup> Esto se observó en la investigación realizada, en la que muchos de los niños-adolescentes procedían de otras localidades de la provincia de Córdoba.

Ante la creciente demanda de hospitalizaciones por causas psicosociales y, particularmente, por causas mentales, episodios de excitación psicomotriz y episodios psicóticos y la complejidad de los abordajes terapéuticos requeridos, se implementaron nuevas medidas en el Hospital orientadas a la capacitación de los recursos profesionales en las áreas hospitalarias que brindan atención a estos problemas de salud, Servicio de Emergencia, Salud Mental y Salas de Internación de Clínica Pediátrica. También se dispusieron medidas orientadas a generar los recursos necesarios para dar una adecuada respuesta a esta necesidad de atención en salud mental y se creó, en el año 2009, una Sala de Internación Especializada en Psiquiatría Pediátrica.

Teniendo en cuenta lo referido en la bibliografía y reflexionando respecto a los resultados del presente estudio, podríamos decir que los servicios de emergencia de los hospitales pediátricos son sensibles a los cambios en las necesidades de atención en salud y que tienen el desafío continuo de implementar nuevas estrategias de evaluación y atención, y podrían contribuir como centros centinelas a fin de detectar más oportunamente los cambios epidemiológicos de la salud psicosocial de la infancia, aspecto que contribuiría con información y datos que fortalecerían la toma de decisiones sanitarias.

## CONCLUSIÓN

La demanda de hospitalizaciones por causas psicosociales en niños y adolescentes mostró un incremento, y las causas de internación relacionadas con la violencia fueron las más frecuentes, con un comportamiento diferenciado por edad y género. Los servicios de emergencias y centros de atención primaria de la salud requieren recursos y capacitación para satisfacer esta creciente demanda. ■

## Agradecimiento

A la jefa del Departamento de Emergencias del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Dra. María Eugenia Gordillo.

## REFERENCIAS

- Dolan M, Fein J. Pediatric and Adolescent Mental Health Emergencies in the Emergency Medical Services System. *Pediatrics* 2011;127(5):e1356-66.
- Chun T, Katz E, Duffy S. Pediatric Mental Health Emergencies and Special Health Care Needs. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(5):1185-201.
- Sills M, Bland S. Summary Statistics for Pediatric Psychiatric Visits to US Emergency Departments, 1993-1999. *Pediatrics* 2002;110(4):e40.
- Grupp-Phelan J, Harman JS, Kelleher KJ. Trends in mental health and chronic condition visits by children presenting for care at U.S. emergency departments. *Public Health Rep* 2007;122(1):55-61.
- Mahajan P, Alpern ER, Grupp-Phelan J, Chamberlain J, et al. Epidemiology of psychiatric-related visits to emergency departments in a multicenter collaborative research pediatric network. *Pediatr Emerg Care* 2009;25(11):715-20.
- Podlipski MA, Peuch AC, Belloncle V, Rigal S, et al. Accueil en urgence des adolescents pour motif pédopsychiatrique. *Arch Pediatr* 2014;21(1):7-12.
- Pittsenbarger ZE, Mannix R. Trends in Pediatric Visits to the Emergency Department for Psychiatric Illnesses. *Acad Emerg Med* 2014;21(1):25-30.
- Crespo Marcos D, Solana García MJ, Marañón Pardo R, Gutiérrez Regidor C, et al. Pacientes psiquiátricos en el servicio de urgencias de pediatría de un hospital terciario. Revisión de un periodo de seis meses. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(6):536-41.
- Olfson M, Gameroff M, Marcus S, Greenberg T, Shaffer D. National trends in hospitalization of youth with intentional self-inflicted injuries. *Am J Psychiatric* 2005;62(7):1328-35.
- Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y plan de acción sobre salud mental. Washington DC. 2009. [Acceso: 1 de diciembre de 2015]. Disponible en: [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/SALUD\\_MENTAL\\_final\\_web.pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/SALUD_MENTAL_final_web.pdf).
- Cooper S, Valleley RJ, Polaha J, Begeny J, Evans JH. Running out of time: physician management of behavioral health concerns in rural pediatric primary care. *Pediatrics* 2006;118(1):e32-8.
- Goldstein A, Frosch E, Davarya V, Leaf P. Factors associated with a six-month return to Emergency Services among child and adolescent psychiatric patients. *Psychiatr Serv* 2007;58(11):1489-92.
- Mapelli E, Black T, Doan Q. Trends in Pediatric Emergency Department Utilization for Mental Health-Related Visits. *J Pediatr* 2015;167(4):905-10.
- Sheridan DC, Spiro DM, Fu R, Jahson KP, et al. Mental Health Utilization in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2015;31(8):555-9.
- Santiago LI, Tunik MG, Foltin GL, Mojica MA. Children requiring psychiatric consultation in the pediatric emergency department: epidemiology, resource utilization, and complications. *Pediatr Emerg Care* 2006;22(2):85-9.
- Meunier-Sham J. Increased volume/length of stay for pediatric mental health patients: one ED's response. *J Emerg Nurs* 2003;29(3):229-39.
- Bourgeois FT, Shannon MW. Emergency care for children in pediatric and general emergency departments. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(2):94-102.
- Organización Mundial de la Salud. Sociedad Internacional para la Prevención del Maltrato y el Abandono de los Niños. Prevención del maltrato infantil: Qué hacer, y cómo obtener evidencias. 2009. 7-57. [Acceso: 1 de diciembre de 2015]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44228/1/9789243594361\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44228/1/9789243594361_spa.pdf).
- Mouesca J. Prevención del maltrato infantil: función del pediatra. 1.ª parte: Aspectos generales, evidencia, factores de riesgo, factores protectores y desencadenantes. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):558-67.
- Bella M, Bauducco R, Leal JL, Decca GM. Caracterización epidemiológica de las hospitalizaciones por trastornos mentales y del comportamiento en niños y adolescentes en Córdoba. *VERTEX* 2012;23(105):331-8.
- Jalil A, Bauducco R, Bella M. Análisis de las causas que motivan una hospitalización psiquiátrica en la infancia. 2009-2014. Póster presentado en XVII Congreso de la Asociación Argentina de Psiquiatría Infantojuvenil y profesiones afines. 25-26 de junio de 2015; Buenos Aires, Argentina.
- Baren JM, Mace SE, Hendry PL, Dietrich AM, et al. Children's mental health emergencies-part 1: challenges in care: definition of the problem, barriers to care, screening, advocacy and resources. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(6):399-408.
- Case SD, Case BG, Olfson M, Linakis JG, Laska EM. Length of Stay of Pediatric Mental Health Emergency Department Visits in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50(11):1110-9.
- Taastrøm A, Klahn J, Staal N, Thomsen PH, Johansen A. Children and adolescents in the Psychiatric Emergency Department: A 10-year survey in Copenhagen County. *Nord J Psychiatry* 2014;68(6):385-90.



## El niño obeso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Puesta al día

### *The obese child in the Intensive Care Unit. Update*

Dr. Alejandro Donoso F.<sup>a</sup>, Dr. Pablo Córdova L.<sup>a</sup>, Dra. Pilar Hevia J.<sup>b</sup> y Dra. Daniela Arriagada S.<sup>a</sup>

#### RESUMEN

Actualmente, la obesidad infantil constituye una epidemia. La frecuencia de pacientes críticos con sobrepeso u obesidad ha aumentado rápidamente en las unidades de cuidados intensivos. El tejido adiposo es un órgano endócrino que secreta varias hormonas proteicas, entre las que se destaca la leptina, la cual es reguladora de su masa. La presencia de hipertensión arterial, síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias y enfermedad renal crónica se puede manifestar en el paciente pediátrico obeso durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos y complicar su evolución. El tratamiento de la obesidad es complejo y debe involucrar al paciente, a su familia y a la comunidad médica. Debe realizarse en coordinación con políticas sanitarias gubernamentales integrales y en conjunto con un cambio de marco cultural.

**Palabras clave:** obesidad, leptina, síndrome metabólico, hipertensión, cuidados intensivos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.258>

#### INTRODUCCIÓN

La discusión sobre la obesidad o malnutrición por exceso y su efecto deletéreo en la salud ha provocado gran interés, pero comparativamente poco éxito, en relación con las estrategias de prevención implementadas.<sup>1,2</sup>

En regiones en vías de desarrollo, como América Latina, la cual se encuentra en transición epidemiológica, existe una elevada tasa de obesidad, donde más del 90% de la obesidad infantil es primaria o exógena, causada por un excesivo consumo calórico en un ambiente con determinantes sociales, como pobreza, falta de educación y accesibilidad a los alimentos. Los casos remanentes son secundarios o "endógenos" y pueden ser ocasionados por trastornos endócrinos, defectos genéticos asociados a obesidad o enfermedades con daño hipotalámico.<sup>3</sup>

La obesidad infantojuvenil es un factor de riesgo de diversas enfermedades y está asociada con una importante morbilidad crónica (obesidad adulta) y mortalidad prematura.<sup>4,5</sup> Se ha señalado una disminución de las expectativas de vida de entre 5 y 20 años.<sup>6</sup>

La obesidad se define por el exceso de grasa corporal (masa grasa) en relación con la talla. En la actualidad, se recomienda el uso del índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula como el peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>), como el indicador más aceptado para evaluar su magnitud en la población infantil,<sup>7</sup> ya sea en el ámbito clínico como epidemiológico.

Se recomienda el uso de los siguientes valores límites de IMC de 2 a 19 años:<sup>8</sup>

- Puntaje Z entre 1 y 2 o percentilo 85-96: sobrepeso.
- Puntaje Z  $\geq 2$  o percentilo  $\geq 97$ : obesidad.
- Puntaje Z  $\geq 3$ : obesidad grave.

Para los lactantes, se recomienda la evaluación individual con peso/edad y talla/edad.

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización, desde la perspectiva del médico intensivista, sobre la fisiopatología de la obesidad y las principales comorbilidades relevantes que pueden estar presentes o desarrollarse en el paciente obeso durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

#### Epidemiología

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes está aumentando mundialmente y constituye una epidemia. A modo de ejemplo, en Estados Unidos, el 16,5%

a. Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Metropolitano La Florida. Santiago. Chile.

b. Unidad de Nefrología. Hospital San Juan de Dios. Santiago. Chile.

**Correspondencia:**  
Dr. Alejandro Donoso F.:  
adonosofuentes@gmail.com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 1-7-2015  
Aceptado: 3-9-2015

de los niños en el rango etario entre 6 y 19 años tienen sobrepeso y un 17% es obeso.<sup>9</sup>

Este aumento de la obesidad infantil también ocurre en países en vías de desarrollo y se triplicó en países como Chile entre la década de los setenta y la de los noventa, del siglo XX.<sup>10</sup>

Recientemente, una revisión sistemática<sup>11</sup> señaló que entre un 20% y un 25% de los niños latinoamericanos (0-19 años) padecían sobrepeso u obesidad.

Los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) demostraron una prevalencia de obesidad de 10,4% en niños de 6-60 meses. Asimismo, la frecuencia de sobrepeso y obesidad fue creciente con la edad y alcanzó un 20%. Además, esto es variable según la región geográfica y las condiciones socioeconómicas. Esta situación se observa en coexistencia con condiciones de déficit.<sup>12</sup>

Recientemente, se comunicó, en Argentina, para una población de adolescentes de entre 13 y 15 años, que, en un lustro, la prevalencia de sobrepeso había aumentado de 24,5% a 28,6% y la obesidad, de 4,4% a 5,9%.<sup>13</sup> Además, en el mismo país, se ha descrito, en niños de 4 años, un 45% de sobrepeso u obesidad y un elevado porcentaje de ellos con alteración en el patrón de distribución de grasa corporal.<sup>14</sup>

Del mismo modo, en Chile, en un estudio prospectivo de niños de entre 2 y 18 años de edad, se describió que un 13,9% presentaban sobrepeso y un 12%, obesidad, sin diferencias por sexo ni grupo etario.<sup>15</sup>

La obesidad es de origen multifactorial y correlaciona genes y estilos de vida.<sup>16,17</sup> Algunos factores, como el mayor consumo de alimentos procesados y bebidas azucaradas junto con una vida sedentaria, colaborarían en el incremento observado.<sup>18</sup>

En un reciente estudio poblacional europeo constituido por 3000 niños, desde el nacimiento hasta los 5 años, se evaluó la asociación entre la susceptibilidad genética y la obesidad. Se identificó la asociación de variantes genotípicas con la magnitud del crecimiento y composición corporal desde el primer año de vida, pero no en la etapa prenatal.<sup>19</sup> Estos hallazgos sugieren una mayor susceptibilidad de desarrollar obesidad en la adultez.

Finalmente, las complicaciones de la obesidad en la infancia no solo se manifiestan en la vida adulta como enfermedades crónicas, sino que tienen consecuencias tempranas, tales como hipertensión arterial,<sup>20</sup> hiperlipemia,<sup>21</sup> apnea

obstructiva del sueño (AOS)<sup>22</sup> y deterioro de su condición de asmático.<sup>23</sup>

Dado que la frecuencia de niños obesos aumenta en la población general y debido a su asociación con comorbilidades, también se ha elevado la prevalencia de niños obesos en unidades de internación y de cuidados intensivos. Se ha descrito en forma concomitante una elevada prevalencia de niños obesos hospitalizados, que alcanzaron hasta un 20%.<sup>24</sup>

## **Fisiopatología de la obesidad.**

### **Biología de la leptina**

La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que numerosos mecanismos fisiopatológicos están implicados, ya sea en el control del peso como en el gasto energético y en sus comorbilidades.

Entre las hormonas adipocitarias, denominadas adipoquinas, la leptina es una hormona de 167 aminoácidos, similar a las citoquinas, sintetizada principalmente por los adipocitos del tejido adiposo blanco y codificada en el gen *Lep*, localizado en el cromosoma 7q31.3.<sup>25-27</sup> Una vez que es secretada y alcanza la circulación sistémica (en proporción a la magnitud del depósito de grasa corporal), se une a receptores específicos de superficie celular y activa vías de señalización intracelular.<sup>28</sup> El gen del receptor de leptina (*LepR*) pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo I y codifica seis isoformas distintas del receptor.<sup>28</sup> Solo *LepRb* posee los elementos estructurales para la transducción de señales intracelulares.<sup>26,29</sup> Este se expresa en distintos grupos neuronales del sistema nervioso central (SNC), principalmente el hipotálamo, en los que regula la expresión de neuropéptidos involucrados en el ajuste de la conducta alimentaria, además de la termogénesis y la fertilidad. A nivel periférico, afecta de modo directo el metabolismo y la función en los adipocitos, el pulmón, el riñón, los músculos, el esqueleto, el hígado, la corteza adrenal, las células  $\beta$  pancreáticas, entre otros.

La obesidad en niños se correlaciona con niveles circulantes aumentados de leptina.<sup>30,31</sup> Esta ejerce un rol inmunomodulador<sup>32</sup> y se desarrolla, en estos pacientes, un estado inflamatorio crónico de bajo grado,<sup>33</sup> el cual está asociado a infiltración macrofágica del tejido adiposo. Esto determina niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleuquina 1 $\beta$ , interleuquina-6, lo que contribuye al desarrollo de resistencia a la

insulina<sup>34</sup> y disminución de la reserva inmune y metabólica del paciente.<sup>35,36</sup> De esta manera, la resistencia insulínica, la hipercoagulabilidad y la inflamación caracterizan la obesidad como una afección semejante a una enfermedad crítica.<sup>37</sup> Las implicancias clínicas son relevantes al ser la respuesta inflamatoria en el paciente obeso distinta del no obeso.

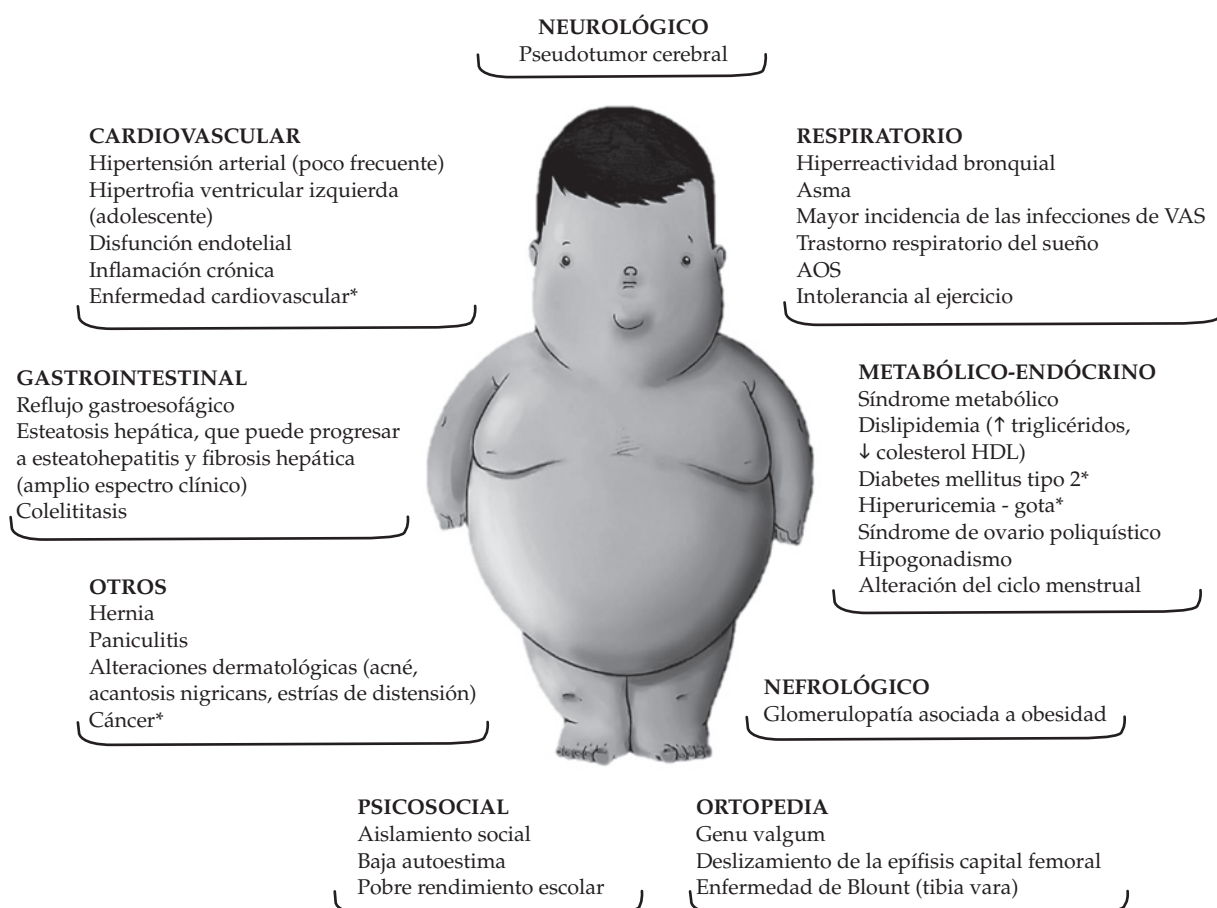
### Comorbilidades en el niño obeso

Al igual que en los adultos, diversas afecciones comórbidas, como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), son secundarias al aumento de grasa abdominal y, por ello, se asocian a una mayor circunferencia de la cintura y obesidad en pacientes pediátricos.<sup>38,39</sup> Todas ellas pueden ser diagnosticadas al momento de la admisión a la UCI e influir en el pronóstico del paciente pediátrico críticamente enfermo (Figura 1).

Otra entidad crónica asociada con la obesidad infantil es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se ha demostrado que la hiperleptinemia en la población adolescente está asociada con una menor distensibilidad arterial, la cual es un índice funcional relevante para el proceso aterosclerótico.<sup>40</sup> La hiperleptinemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular, entre otros, de riesgo aterosclerótico coronario. Es un mediador de la disfunción endotelial y de la hiperplasia neointimal y tiene un efecto paracrino desde el tejido adiposo perivascular sobre el músculo liso vascular.<sup>41</sup> En el niño obeso, existe un mayor grosor de la capa íntima/media de la pared arterial; esta condición es un marcador no invasivo de cambios ateroscleróticos precoces. Se ha demostrado su reversibilidad durante la infancia mediante la normalización del IMC.<sup>42</sup>

Con respecto a los datos que evalúan la diferencia de mortalidad entre cohortes obesas

FIGURA 1. Problemas médicos y psicosociales presentes en la obesidad infantojuvenil



VAS: vía aérea superior; AOS: apnea obstructiva del sueño. \* Complicaciones tardías.

y no obesas, estos no son concluyentes.<sup>43</sup> En la reciente epidemia de influenza A (H1N1), los niños obesos presentaron una peor evolución.<sup>44</sup>

Una reciente comunicación señaló que el niño obeso que requería ventilación mecánica invasiva no presentaba mayor mortalidad ni días con asistencia ventilatoria mecánica.<sup>45</sup> Por el contrario, se ha comunicado que el paciente obeso con traumatismo grave<sup>46</sup> o quemadura<sup>47</sup> presenta mayor número de complicaciones y días de estadía intra-UCI. Muchas de las complicaciones del paciente traumatizado están relacionadas con enfermedades previas o enfermedad premórbida.<sup>46</sup>

La evidencia sugiere que la obesidad infantil se asocia a una menor sobrevida luego de un paro cardíaco intrahospitalario.<sup>48</sup> Esto ha planteado evaluar la eficacia de los medicamentos basados de modo exclusivo en el peso corporal.<sup>49</sup> Así, fármacos altamente solubles en agua y con un pequeño volumen de distribución (epinefrina) pueden alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas en el niño obeso y ser potencialmente tóxicos.<sup>50</sup> En contraparte, medicamentos altamente liposolubles, como la amiodarona, presentan un gran volumen de distribución en el paciente obeso y pueden necesitarse dosis mayores para obtener un efecto comparable.<sup>51</sup> Se ha recomendado revisar la dosis de desfibrilación empleada<sup>52</sup> como también de las maniobras estándar de compresión torácica.

El aumento del IMC ocasiona un trabajo cardiovascular, respiratorio y metabólico mayor, que resulta en una disminución significativa de la reserva fisiológica. Se ha demostrado que el comportamiento de esta respuesta presenta una menor eficiencia cardiorrespiratoria en niños obesos, ante pruebas que evalúan el rendimiento aeróbico.<sup>53,54</sup>

En el niño con leucemia linfoblástica aguda, la condición de obeso, independiente de la existencia de predictores de respuesta terapéutica, se ha asociado con un peor pronóstico vital.<sup>55</sup>

Finalmente, en niños críticamente enfermos, aún faltan estudios para determinar el real impacto de la obesidad en la evolución y pronóstico.

### Síndrome metabólico

El sobrepeso y la obesidad están asociados con un aumento en la prevalencia de diversos factores de riesgo cardiovascular.<sup>56</sup> El síndrome metabólico (SM) es la suma de diversas anomalías metabólicas, cada una de las cuales es un factor de riesgo independiente de enfermedad

cardiovascular y diabetes, y que juntas tienen efecto sinérgico.<sup>8</sup> Existen diversos criterios de SM en pediatría. Se extrapolan criterios de adultos a niños, ajustados por edad y sexo.

Se recomienda, en la práctica clínica, utilizar el criterio de Cook.<sup>57</sup> Para el diagnóstico de SM, se deben cumplir tres de los cinco criterios: circunferencia de la cintura  $\geq$  Pc 90, glicemia en ayunas  $\geq$  110 mg/dl, triglicéridos  $\geq$  110 mg/dl, colesterol HDL  $<$  40 mg/dl, presión arterial  $\geq$  Pc 90.

El exceso de grasa central (intraabdominal) se relaciona con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM tipo 2 en la adultez.<sup>58</sup> Mediante la evaluación de una medida antropométrica, como la razón cintura/estatura, se puede determinar el riesgo cardiometabólico en la población pediátrica.<sup>59,60</sup>

En escolares, se ha demostrado una asociación entre el exceso de peso, la resistencia insulínica y la presencia de SM.<sup>61</sup> Se ha señalado que entre 30% y 50% de los adolescentes obesos presentan SM, comparado con el 7% con sobrepeso y 0,6% con IMC en rango normal.<sup>62,63</sup>

La hiperglicemia inducida por estrés, frecuente en el paciente críticamente enfermo, puede ser más marcada en el obeso. La hiperglicemia, que inicialmente puede ser beneficiosa (mayor sustrato a tejidos con demandas aumentadas), al prolongarse, puede ocasionar la formación de radicales libres, daño celular y alteración de la inmunidad, lo que resulta en un eventual peor pronóstico.<sup>64</sup> Sin embargo, no existen datos contundentes sobre la relación del control glicémico en el paciente críticamente enfermo y el pronóstico.<sup>65,66</sup> Un subgrupo de estos niños puede desarrollar DM tipo 2 con síntomas sutiles, lo cual retarda el diagnóstico. Asimismo, se puede presentar como síndrome hiperosmolar hiperglicémico (4%), entidad infrecuente, pero con una significativa morbimortalidad.<sup>67-69</sup>

### Hipertensión arterial

La epidemia mundial de obesidad infantil ha ocasionado que la hipertensión arterial primaria sea una de las causas más frecuentes en la actualidad de hipertensión en niños y adolescentes.<sup>70</sup>

La obesidad es un factor de riesgo independiente para hipertensión arterial en pediatría.<sup>71-74</sup> El paciente obeso presenta deterioro funcional del endotelio y músculo liso vascular,<sup>73</sup> como también disminución de la actividad nerviosa parasimpática.<sup>75,76</sup> Se ha descrito en niños obesos una mayor masa ventricular izquierda



asociada a la presencia de hipertensión arterial.<sup>74</sup> La hipertensión grave y descontrolada puede ocasionar un daño orgánico precoz.<sup>77,78</sup>

### Fisiología pulmonar

Hay datos limitados para la población infantil del impacto de la obesidad en la fisiología pulmonar. Se ha comunicado que las alteraciones encontradas en la función pulmonar más predominantes son la reducción de la capacidad residual funcional (CRF) y el compromiso de la difusión.<sup>79</sup> Además, el incremento del peso está asociado con una reducción general de los volúmenes pulmonares, lo cual se puede reflejar en un menor estatus funcional.<sup>80</sup>

Recientemente, en un estudio en niños escolares y adolescentes con sobrepeso, en ausencia de síntomas respiratorios, se describió, en un 65% de ellos, anormalidad de la función pulmonar. La alteración ventilatoria obstructiva y la respuesta positiva a los broncodilatadores fueron las más frecuentes.<sup>81</sup>

En niños, los efectos de la adiposidad en la función pulmonar dependen del sexo y del IMC.<sup>82</sup>

### Vía aérea

El médico intensivista debe poseer entrenamiento en el manejo de la vía aérea, estar preparado para solicitar asistencia y tener acceso al equipo para intubación de la vía aérea difícil.<sup>83</sup> En una reciente comunicación, se evaluó el impacto de la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de eventos adversos respiratorios durante la sedación en los procedimientos, y fue más frecuente que estos pacientes requirieran intervención en la vía aérea.<sup>84</sup>

Es sabido que los referentes anatómicos clásicos para la vía aérea no son evidentes, por lo que su control constituye un desafío.<sup>85</sup> Esta se caracteriza por una apertura oral pequeña, con un tejido orofaríngeo redundante, hipertrofia adenoamigdalina y un cuello grueso, corto y con limitada movilidad; también existe infiltración grasa de los músculos, lo que directamente estrecha la vía aérea. Todos estos factores anatómicos pueden hacer que la visualización laringoscópica sea difícil.<sup>86,87</sup> Además, este escenario puede verse agravado por la dificultad de mantener una vía aérea permeable antes de la intubación endotraqueal, lo dificultoso del uso de la ventilación con máscara facial y una rápida desaturación ocasionada por su menor CRF (presencia de atelectasias en regiones dependientes),<sup>88,89</sup> lo cual es consecuencia de una

reducción del volumen de reserva espiratorio, que altera la capacidad del paciente obeso para tolerar períodos prolongados de apnea<sup>90</sup> y que, finalmente, ocasiona que este tiempo antes de la desaturación arterial de oxígeno sea breve.<sup>91</sup>

En adultos, ni la obesidad ni el IMC se asociaron con la predicción de una intubación difícil.<sup>92</sup> El uso de la medición de la circunferencia del cuello en niños es un elemento útil y de fácil acceso para un tamizaje clínico y se ha asociado con el desarrollo de eventos adversos respiratorios.<sup>93</sup>

### Asma bronquial

Se ha descrito que está presente en un 30% de los pacientes con sobrepeso y obesidad<sup>94</sup> y presenta una mayor prevalencia y gravedad en relación con el aumento de peso corporal.<sup>23,95,96</sup> Los niveles de leptina sérica se correlacionan positivamente con el IMC y la prevalencia de asma atópico en niños.<sup>97</sup>

En la UCI, el paciente obeso asmático presenta una mayor estadía, pues se recupera más lentamente comparado con el no obeso, con similar gravedad al momento de la admisión.<sup>23</sup>

### Sepsis en el paciente obeso

La obesidad está asociada con disfunción inmune; no obstante, su efecto en la predisposición y pronóstico del paciente séptico no está bien definido.<sup>98,99</sup> Sin embargo, existe evidencia acumulativa de que el obeso es más propenso a desarrollar complicaciones graves de infecciones comunes.<sup>100,101</sup>

En un modelo experimental en ratones con sepsis por ligadura y punción cecal, se modificó la dieta por un período breve para inducir obesidad y evaluar la respuesta inflamatoria. Se demostró que presentaron una menor probabilidad de supervivencia y mayor daño orgánico, lo que fue dependiente de cambios en el factor nuclear- $\kappa\beta$ .<sup>102</sup> Empero, recientemente, otro modelo experimental de sepsis en un ratón obeso evidenció que la hiperleptinemia mejoró la supervivencia y la respuesta inmune.<sup>103</sup>

### Efectos de la obesidad en el riñón

Estudios observacionales han demostrado que la obesidad es un potencial factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades renales de diversas causas, predominantemente enfermedad renal crónica, pero también nefrolitiasis y carcinoma de células renales.<sup>104</sup> Además, en las últimas décadas, se ha descrito un importante aumento de



la glomerulopatía asociada a la obesidad, la cual es una patología única ligada al exceso de peso.<sup>105</sup>

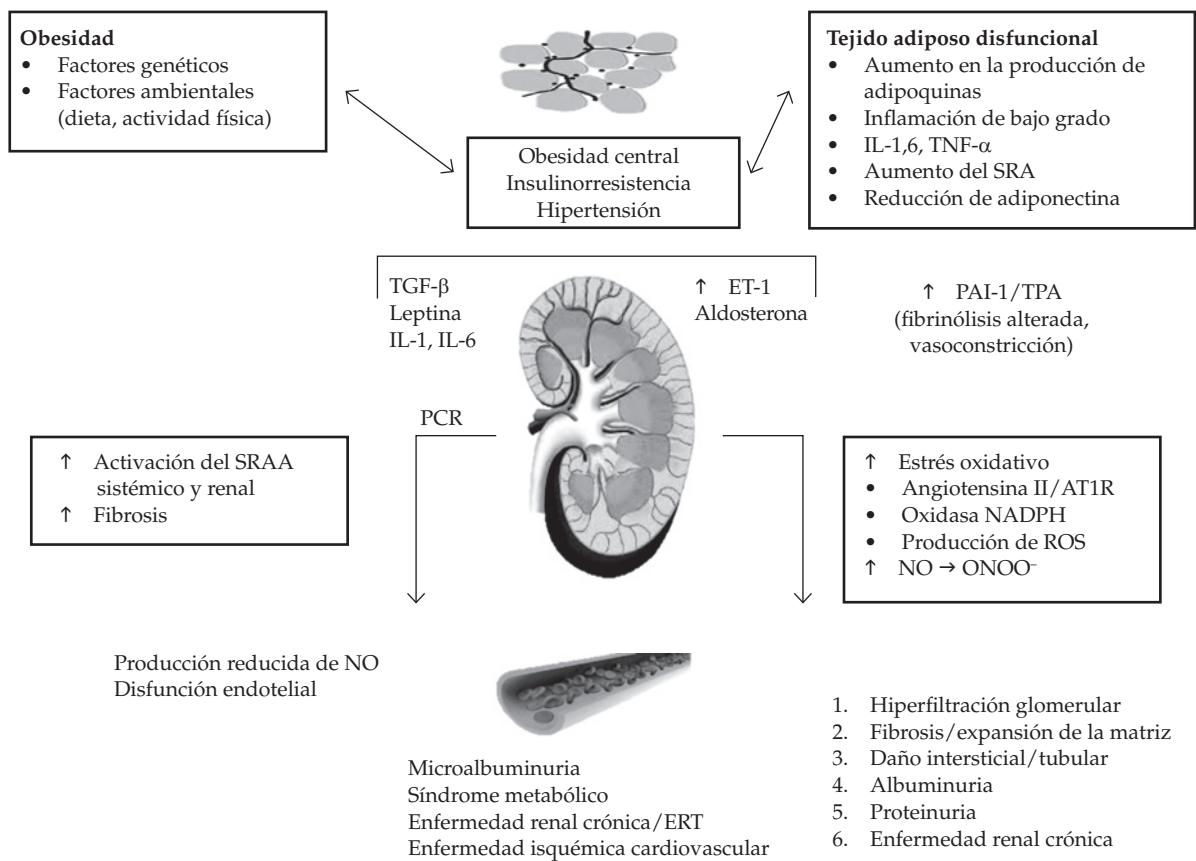
Además del conocido vínculo entre SM y desarrollo de DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular,<sup>58</sup> existe evidencia de una importante relación del SM y obesidad con albuminuria y enfermedad renal crónica (ERC),<sup>106-108</sup> ya presente en forma precoz en personas jóvenes.<sup>109</sup>

Se ha propuesto que el principal motor de la hiperfiltración glomerular existente en el paciente obeso son los adipocitos (Figura 2). Como se ha señalado previamente (*vide supra*), el tejido adiposo es una fuente de proteínas específicas (leptina, resistina, adiponectina), mediadores inflamatorios, generadores de estrés oxidativo<sup>110</sup>

y componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), todos factores que presentan un efecto directo en la enfermedad renal asociada a obesidad.<sup>111,112</sup> Además, se ha atribuido un papel para la activación del eje RAA a la compresión del hilio renal por la grasa visceral y el aumento de la presión intraabdominal.<sup>113</sup>

La leptina se une a los receptores endoteliales glomerulares y mesangiales, y estimula la proliferación celular (expansión mesangial-glomerular), la síntesis de factor de crecimiento transformante  $\beta 1$ , producción de colágeno tipo I y IV y transporte de glucosa.<sup>114</sup> Luego, mediante comunicación paracrina entre la célula endotelial y mesangial, la leptina promueve el depósito de

FIGURA 2. Relaciones entre obesidad, insulinorresistencia/hiperinsulinemia compensatoria, componentes de síndrome metabólico y el desarrollo de daño renal, enfermedad renal crónica, enfermedad renal terminal y enfermedad cardiovascular



La insulinorresistencia y la hiperinsulinemia compensatoria son el origen de la activación del sistema renina angiotensina (SRA), estrés oxidativo, inflamación sistémica crónica en bajo grado, hipertensión glomerular, microalbuminuria, expansión y fibrosis de la matriz.

AT1R: receptor de la angiotensina II tipo 1; PCR: proteína C reactiva; ERT: enfermedad renal terminal; ET-1: endotelina-1; IL: interleuquina; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NO: óxido nítrico; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; TGF- $\beta$ : factor activador transformante  $\beta$ ; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; tPA: factor activador del plasminógeno; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; ONOO<sup>-</sup>: peroxinitrito.

matriz extracelular, lo cual origina, finalmente, glomeruloesclerosis y, en forma concomitante, desarrollo de daño tubulointersticial.

También se debe recordar que el SM ocasiona cambios en la composición urinaria, con incremento en los niveles de ácido úrico, oxalato y calcio, y disminución de los niveles de citrato, lo que influye en la formación de cálculos.<sup>115</sup>

## CONCLUSIONES

El tejido adiposo es un órgano endócrino que produce una variedad de hormonas proteicas. Una de las más abundantes es la leptina, que presenta niveles circulantes aumentados en el niño obeso. La obesidad en el paciente pediátrico tiene importantes efectos fisiopatológicos en diferentes órganos con desarrollo de enfermedades asociadas, tales como inflamación crónica, asma, hipertensión arterial, DM tipo 2 y enfermedad renal crónica.

El paciente pediátrico obeso tiene mayor comorbilidad cuando ingresa por diferentes patologías a una Unidad de Cuidados Intensivos, lo que suma una razón para que la comunidad médica y la sociedad en conjunto brinden medidas eficaces de prevención y tratamiento en familias susceptibles. ■

## REFERENCIAS

- Hofmann B. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a review of the moral challenges. *BMC Med Ethics* 2013;14:18.
- Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Morrison K, Ciliska D, et al. Prevention of overweight and obesity in children and youth: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2015;3(1):E23-33.
- Mason K, Page L, Balickioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann* 2014;43(9):e218-24.
- Yanovski JA. Pediatric obesity. *Rev Endocr Metabol Disord* 2001;2(4):371-83.
- Must A, Phillips SM, Naumova EN. Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from the Third Harvard Growth Study. *J Pediatr* 2012;160(5):743-50.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289(2):187-93.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl 1):4-104.
- Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):256-66.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295(13):1549-55.
- Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
- Rivera JA, De Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, et al. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(4):321-32.
- Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados 2007. [Acceso: 20 de agosto de 2015]. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-enys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
- Ferrante D, Linetzky B, Ponce M, Goldberg L, et al. Prevalencia de sobrepeso, obesidad, actividad física y tabaquismo en adolescentes argentinos: Encuestas Mundiales de Salud Escolar y de Tabaco en Jóvenes, 2007-2012. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):496-503.
- Berghtein IR. Obesidad y sedentarismo en niños de 4 años que asisten a dos jardines de infantes de la ciudad de Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):557-61.
- Eyzaguirre F, Mericq V, Ceresa S, Youlton R, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños que se controlan en pediatría ambulatoria en Clínica Las Condes. *Rev Chil Pediatr* 2005;76(2):143-9.
- Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(5):627-39.
- Öst A, Lempradl A, Casas E, Weigert M, et al. Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity. *Cell* 2014;159(6):1352-64.
- McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49(10):868-913.
- Elks CE, Heude B, De Zegher F, Barton SJ, et al. Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2014;168(12):1122-30.
- Ahern D, Dixon E. Pediatric hypertension: a growing problem. *Prim Care* 2015;42(1):143-50.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
- Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, et al. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med* 2011;7(3):268-73.
- Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(6):527-31.
- Woo JG, Zeller MH, Wilson K, Inge T. Obesity identified by discharge ICD-9 codes underestimates the true prevalence of obesity in hospitalized children. *J Pediatr* 2009;154(3):327-31.
- Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995;5(1):5-12.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395(6704):763-70.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83(7):1263-71.
- Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272(10):6093-6.

30. Reiterer EE, Sudi KM, Mayer A, Limbert-Zinterl C, et al. Changes in leptin, insulin and body composition in obese children during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(6):853-62.
31. Kelly AS, Metzgi AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, et al. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10(2):123-7.
32. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3686-95.
33. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, et al. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005;31(1):55-62.
34. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, Moran A, et al. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res* 2003;11(9):1124-30.
35. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821-30.
36. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
37. Pieracci FM, Barie PS, Pomp A. Critical care of the bariatric patient. *Crit Care Med* 2006;34(6):1796-804.
38. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006;148(2):188-94.
39. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346(11):802-10.
40. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106(15):1919-24.
41. Payne GA, Tune JD, Knudson JD. Leptin-induced endothelial dysfunction: a target for therapeutic interventions. *Curr Pharm Des* 2014;20(4):603-8.
42. Wunsch R, De Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118(6):2334-40.
43. Neville AL, Brown CV, Weng J, Demetriades D, et al. Obesity is an independent risk factor of mortality in severely injured blunt trauma patients. *Arch Surg* 2004;139(9):983-7.
44. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1001053.
45. Goh VL, Wakeham MK, Brazauskas R, Mikhailov TA, et al. Obesity is not associated with increased mortality and morbidity in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(1):102-8.
46. Brown CV, Neville AL, Salim A, Rhee P, et al. The impact of obesity on severely injured children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):88-91.
47. Ross E, Burris A, Murphy JT. Obesity and outcomes following burns in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2014;49(3):469-73.
48. Srinivasan V, Nadkarni VM, Helfaer MA, Carey SM, et al. Childhood obesity and survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics* 2010;125(3):e481-8.
49. Yamamoto LG, Inaba AS, Young LL, Anderson KM. Improving length-based weight estimates by adding a body habitus (obesity) icon. *Am J Emerg Med* 2009;27(7):810-5.
50. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med* 1993;21(1):111-7.
51. Steinberg C, Notterman DA. Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(5):345-67.
52. Berg MD, Banville IL, Chapman FW, Walker RG, et al. Attenuating the defibrillation dosage decreases postresuscitation myocardial dysfunction in a swine model of pediatric ventricular fibrillation. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(4):429-34.
53. López A, Sotomayor L, Álvarez MP, Céspedes P, et al. Rendimiento aeróbico en niños obesos de 6 a 10 años. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(5):444-50.
54. Kain J, Olivares S, Romo M, Leyton B, et al. Estado nutricional y resistencia aeróbica en escolares de educación básica: línea base de un Proyecto de Promoción de la Salud. *Rev Med Chil* 2004;132(11):1395-402.
55. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, Malvar J, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(26):3932-8.
56. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2004;114(6):1534-44.
57. Cook S, Auinger P, Huang TT. Growth curves for cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 2009;155(3):S6.e15-26.
58. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365(20):1876-85.
59. Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):742-51.
60. Arnaiz P, Grob F, Cavada G, Domínguez A, et al. La razón cintura estatura en escolares no varía con el género, la edad ni la maduración puberal. *Rev Med Chil* 2014;142(5):574-8.
61. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, et al. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr Hosp* 2013;28(6):1999-2005.
62. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):821-7.
63. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362-74.
64. Clark L, Preissig C, Rigby MR, Bowyer F. Endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):805-33.
65. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, et al. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2012;27(2):153-8.
66. Branco RG, Xavier L, Garcia PC, Piva JP, et al. Prospective operationalization and feasibility of a glycemic control protocol in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(3):265-70.
67. Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris



- BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):20-4.
68. Lin JJ, McKenney DW, Price C, Morrison RR, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in hypernatremic hyperglycemic nonketotic coma. *Pediatr Nephrol* 2002;17(11):969-73.
  69. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(11):1988-96.
  70. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1059-66.
  71. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007;150(6):640-4.
  72. Gundogdu Z. Relationship between BMI and blood pressure in girls and boys. *Public Health Nutr* 2008;11(10):1085-8.
  73. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, et al. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J* 2008;29(6):792-9.
  74. Maggio AB, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, et al. Associations among obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2008;152(4):489-93.
  75. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res* 2003;11(4):541-8.
  76. Feber J, Ruzicka M, Geier P, Litwin M. Autonomic nervous system dysregulation in pediatric hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(5):426.
  77. Singh D, Akingbola O, Yosypiv I, El-Dahr S. Emergency management of hypertension in children. *Int J Nephrol* 2012;2012:420247.
  78. Constantine E, Merritt C. Hypertensive emergencies in children: identification and management of dangerously high blood pressure. *Minerva Pediatr* 2009;61(2):175-84.
  79. Li AM, Chan D, Wong E, Yin J, et al. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child* 2003;88(4):361-3.
  80. Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, Montgomery MD, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(10):1003-10.
  81. Assuncao SN, Daltro CH, Boa Sorte NC, Ribeiro Júnior Hda C, et al. Lung function in the absence of respiratory symptoms in overweight children and adolescents. *J Bras Pneumol* 2014;40(2):134-41.
  82. Khan S, Little J, Chen Y. Relationship between adiposity and pulmonary function in school-aged Canadian children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27(3):126-32.
  83. Bailey KA. Special considerations in the critically ill morbidly obese child. *Crit Care Clin* 2010;26(4):699-702.
  84. Scherrer PD, Mallory MM, Cravero JP, Lowrie L, et al. The impact of obesity on pediatric procedural sedation-related outcomes: results from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Paediatr Anaesth* 2015;25(7):689-97.
  85. Ray RM, Senders CW. Airway management in the obese child. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(4):1055-63.
  86. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008;63(10):925-31.
  87. Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006;91(2):188-91.
  88. Tait AR, Voepel-Lewis T, Burke C, Kostrzewa A, et al. Incidence and risk factors for perioperative adverse respiratory events in children who are obese. *Anesthesiology* 2008;108(3):375-80.
  89. Nafiu OO, Reynolds PI, Bamgbade OA, Tremper KK, et al. Childhood body mass index and perioperative complications. *Paediatr Anaesth* 2007;17(5):426-30.
  90. El-Solh AA. Clinical approach to the critically ill, morbidly obese patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(5):557-61.
  91. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg* 2003;97(2):595-600.
  92. Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock-Utne JG, Vierra M, et al. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg* 2002;94(3):732-6.
  93. Nafiu OO, Burke CC, Gupta R, Christensen R, et al. Association of neck circumference with perioperative adverse respiratory events in children. *Pediatrics* 2011;127(5):e1198-205.
  94. Lang JE, Feng H, Lima JJ. Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. *J Asthma* 2009;46(3):291-9.
  95. Carroll CL, Uygungil B, Zucker AR, Schramm CM. Identifying an at-risk population of children with recurrent near-fatal asthma exacerbations. *J Asthma* 2010;47(4):460-4.
  96. Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, et al. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007;120(4):734-40.
  97. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):254-9.
  98. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17(2):R72.
  99. Blanco-Quirós A, Casado-Flores J, Arranz E, Garrote JA, et al. Influence of leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002;91(6):626-31.
  100. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):438-46.
  101. Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, et al. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(12):E762-9.
  102. Kaplan JM, Nowell M, Lahni P, O'Connor MP, et al. Short-term high fat feeding increases organ injury and mortality after polymicrobial sepsis. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(10):1995-2002.
  103. Siegl ID, Annecke T, Johnson BL 3rd, Schlag C, et al. Obesity-induced hyperleptinemia improves survival and immune response in a murine model of sepsis. *Anesthesiology* 2014;121(1):98-114.
  104. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73(1):19-33.
  105. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59(4):1498-509.
  106. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65(5):1870-6.
  107. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007;71(8):719-20.
  108. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(6):1695-702.
  109. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic

- risk. *Kidney Int* 2007;71(8):816-21.
110. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, et al. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006;1(4):248-52.
111. Alicic RZ, Patakoti R, Tuttle KR. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(2):121-7.
112. Whaley-Connell AT, Chowdhury NA, Hayden MR, Stump CS, et al. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(6):F1308-14.
113. Felizardo RJ, da Silva MB, Aguiar CF, Câmara NO. Obesity in kidney disease: a heavyweight opponent. *World J Nephrol* 2014;3(3):50-63.
114. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-72.
115. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):e157-80.



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

---

N ENGL J MED 2015;373:1497-506

**Administración temprana de budesonide inhalado para la prevención de displasia broncopulmonar** (Bassler D, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia)

**Comentario:** Dr. José M. Ceriani Cernadas. *Servicio de Neonatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

---

PEDIATRICS 2015;136(4):635-41

**Fuente de infección por pertussis en lactantes en EE. UU.** (Skoff T, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States)

**Comentario:** Dra. Ángela Gentile. *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires.*

---

PEDIATRICS 2015;136(4)

**Experiencias tempranas en la carrera de pediatras que efectuaron o no un programa de postgrado** (Byrne BJ, et al. Early career experiences of pediatricians pursuing or not pursuing fellowship training)

**Comentario:** Dra. Claudia María Palladino. *Secretaría de Filiales y Regiones CD SAP. Directora Provincial Materno Infantil Catamarca.*

---

PEDIATRICS 2016;137(1):1-9

**Expansión de volumen precoz y evolución del síndrome urémico hemolítico** (Ardissino G, et al. Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome)

**Comentario:** Dr. Alejandro Balestracci. *Unidad de Nefrología. Hospital de Niños Pedro de Elizalde. Buenos Aires.*

---

LANCET 2015; 386:1041-48

**Objetivos de saturación de oxígeno en lactantes con bronquiolitis (BIDS): un estudio de equivalencia, aleatorizado, doble ciego** (Cunningham S, et al. Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial)

**Comentario:** Dra. Hilda Giugno. *Servicio de Neumonología. Hospital de Pediatría JP Garrahan. Buenos Aires.*

---

PEDIATRIC PULMONOLOGY 2015;50:1025-32

**Eficacia de la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía congénita: un estudio de casos y controles** (Pzyurt A, et al. Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: A case control study)

**Comentario:** Dra. Gabriela Bauer. *Seguimiento de RN de Alto Riesgo. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires.*

---



## The obese child in the Intensive Care Unit. Update

Alejandro Donoso F., M.D.,<sup>a</sup> Pablo Córdova L., M.D.,<sup>a</sup> Pilar Hevia J., M.D.,<sup>b</sup> and Daniela Arriagada S., M.D.<sup>a</sup>

### ABSTRACT

Given that childhood obesity is an epidemic, the frequency of critically-ill patients who are overweight or obese seen at intensive care units has increased rapidly. Adipose tissue is an endocrine organ that secretes a number of protein hormones, including leptin, which stands out because it regulates adipose tissue mass. The presence of arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, respiratory disease and chronic kidney disease may become apparent and complicate the course of obese pediatric patients in the Intensive Care Unit. Obesity management is complex and should involve patients, their families and the medical community. It should be coordinated with comprehensive government health policies and implemented in conjunction with a change in cultural context.

**Key words:** obesity, leptin, metabolic syndrome, hypertension, intensive care.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.258>

### INTRODUCTION

Discussions regarding obesity or overnutrition and their harmful effect on health have sparked off great interest but relatively small success in terms of the implemented prevention strategies.<sup>1,2</sup>

In developing regions, such as Latin America, which is undergoing an epidemiological transition, the rate of obesity is high. More than 90% of childhood obesity is primary or exogenous, and caused by an excessive calorie intake in a setting of social determinants, such as poverty, lack of education and poor access to food. The remaining 10% includes secondary or "endogenous" obesity, which may be caused by endocrine disorders, obesity-associated genetic defects, or hypothalamic damage conditions.<sup>3</sup>

Child and adolescent obesity is a risk factor for several conditions and is associated with significant chronic morbidity (adult obesity) and early mortality.<sup>4,5</sup> It has been reported that

life expectancy is reduced between 5 and 20 years.<sup>6</sup>

Obesity is defined as excessive body fat (fat mass) in relation to height. At present, body mass index (BMI), calculated as weight (kg)/square of height (m<sup>2</sup>), is the recommended and most widely accepted indicator to assess the extent of obesity in the pediatric population,<sup>7</sup> both in the clinical and the epidemiological setting.

The following BMI cut-off values are recommended for children and adolescents aged 2 to 19 years old:<sup>8</sup>

- Z score between 1 and 2 or percentile 85-96: overweight.
- Z score  $\geq 2$  or percentile  $\geq 97$ : obesity.
- Z score  $\geq 3$ : severe obesity.

An individual weight/age and height/age assessment is recommended for infants.

The objective of this review is to offer, from an intensivist's perspective, an update on the pathophysiology of obesity and the main relevant comorbidities that may be present or develop in obese patients during their stay in the Intensive Care Unit (ICU).

### Epidemiology

The prevalence of overweight and obesity among children and adolescents is increasing worldwide and has become an epidemic. For example, in the United States of America, 16.5% of 6-to-19 year-old children are overweight, and 17% are obese.<sup>9</sup>

Such increase in childhood obesity has also taken place in developing countries, and has even tripled in Chile between the 1970s and the 1990s.<sup>10</sup>

A recent systematic review<sup>11</sup> reported that 20-25% of Latin American children and adolescents (aged 0-19 years old) were overweight or obese.

a. Unit of Pediatric Critical Patients. Hospital Clínico Metropolitano La Florida. Santiago. Chile.

b. Department of Nephrology. Hospital San Juan de Dios. Santiago. Chile.

#### E-mail address:

Alejandro Donoso F., M.D.: [adonosofuentes@gmail.com](mailto:adonosofuentes@gmail.com)

#### Funding:

None.

#### Conflict of interest:

None.

Received: 7-1-2015

Accepted: 9-3-2015

The results of the National Survey on Nutrition and Health (*Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*, ENNyS) indicated an obesity prevalence of 10.4% in children aged between 6 and 60 months old. In addition, the rate of overweight and obesity increased with age and reached 20%. This also varies by geographic region and socioeconomic status. This situation is concurrent with deficit conditions.<sup>12</sup>

In Argentina, it has been recently reported that for a population of 13-to-15 year-old adolescents, the prevalence of overweight had increased, over a five-year period, from 24.5% to 28.6%, while that of obesity went from 4.4% to 5.9%.<sup>13</sup> Also in Argentina, overweight or obesity were described as being 45% among 4 year-old children, with a high percentage of alterations in body fat distribution pattern.<sup>14</sup>

Likewise, in Chile, a prospective study in children and adolescents aged 2-18 years old described that 13.9% were overweight and 12%, obese, with no differences by sex or age group.<sup>15</sup>

The origin of obesity involves many factors and is correlated to genes and lifestyle.<sup>16,17</sup> Some factors, such as consuming processed foods and sugar-sweetened beverages, together with a sedentary lifestyle, contribute to said increase.<sup>18</sup>

A recent European population-based study conducted in 3000 children from birth to 5 years old assessed the association between genetic predisposition and obesity. An association between genotype variations and the extent of growth and body composition since the first year of life was identified, but not in the prenatal stage.<sup>19</sup> These findings suggest a greater susceptibility to developing obesity during adulthood.

Finally, childhood obesity complications not only become apparent during adulthood as chronic conditions, but they have early consequences, such as arterial hypertension,<sup>20</sup> hyperlipemia,<sup>21</sup> obstructive sleep apnea (OSA),<sup>22</sup> and asthma worsening.<sup>23</sup>

Given that the frequency of obese children has increased in the general population and due to its associated comorbidities, the prevalence of obese children has also increased in intensive care units and hospital wards. At the same time, an increased prevalence of hospitalized obese children has been described, reaching up to 20%.<sup>24</sup>

## Pathophysiology of obesity

### Leptin biology

Obesity is a multifactorial disease with several

pathophysiological mechanisms involved, either in relation to weight control and energy expenditure and related comorbidities.

Adiposity hormones are called adipokines and include leptin, a hormone made up of 167 amino acids and similar to cytokines, that is mainly synthesized by adipocytes of white fat and coded in the *Lep* gene, located on chromosome 7q31.3.<sup>25-27</sup> Once leptin is secreted and reaches the systemic circulation (in proportion to the magnitude of body fat depot), it binds to specific cell surface receptors and activates intracellular signaling pathways.<sup>28</sup> The leptin receptor gene (*LepR*) is a member of the type I cytokine receptor family and codes six leptin receptor isoforms.<sup>28</sup> Only *LepRb* has structural elements necessary for intracellular signal transduction.<sup>26,29</sup> *LepRb* is expressed in different neuronal groups of the central nervous system (CNS), mainly the hypothalamus, where it regulates the expression of neuropeptides involved in eating habit adjustment, in addition to thermogenesis and fertility. On a peripheral level, it directly affects the metabolism and functioning of adipocytes, lungs, kidneys, muscles, skeleton, liver, adrenal cortex, and pancreatic  $\beta$  cells, among others.

Childhood obesity is correlated to an increased leptin circulating level.<sup>30,31</sup> Leptin plays an immunomodulatory role<sup>32</sup> and develops, in these patients, a low-grade chronic inflammation,<sup>33</sup> which is associated with macrophage infiltration into adipose tissue. This leads to increased proinflammatory cytokine levels, such as tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1b, interleukin-6, and this situations contributes to insulin resistance<sup>34</sup> and a reduced immune and metabolic reservoir.<sup>35,36</sup> Thus, insulin resistance, hypercoagulability and inflammation characterize obesity as a condition that is similar to a critical disease.<sup>37</sup>

Clinical implications are relevant because the inflammatory response of an obese child is different from that of a non-obese child.

### Comorbidities in obese children

As it occurs with adults, several comorbidities are secondary to increased abdominal fat, such as insulin resistance, metabolic syndrome, arterial hypertension, dyslipemia and type 2 diabetes mellitus (T2DM), and are associated with a greater waist circumference and obesity in pediatric patients.<sup>38,39</sup> These conditions may be diagnosed upon admission to the ICU and have an impact on the prognosis of the critically-ill pediatric patient (*Figure 1*).

Another chronic condition associated with childhood obesity is atherosclerotic cardiovascular disease. It has been demonstrated that hyperleptinemia in the adolescent population is associated with a lower arterial distensibility, which is a relevant functional index for atherosclerosis.<sup>40</sup> Hyperleptinemia is an independent factor for cardiovascular risk and, among others, for coronary artery atherosclerosis risk. It is a mediator of endothelial dysfunction and neointimal hyperplasia and causes a paracrine effect of perivascular adipose tissue over the smooth muscle.<sup>41</sup> Among obese children, the intima-media layers are thicker; this is a non-invasive marker of early atherosclerotic changes. It has been demonstrated that this condition may be reversed through BMI normalization during childhood.<sup>42</sup>

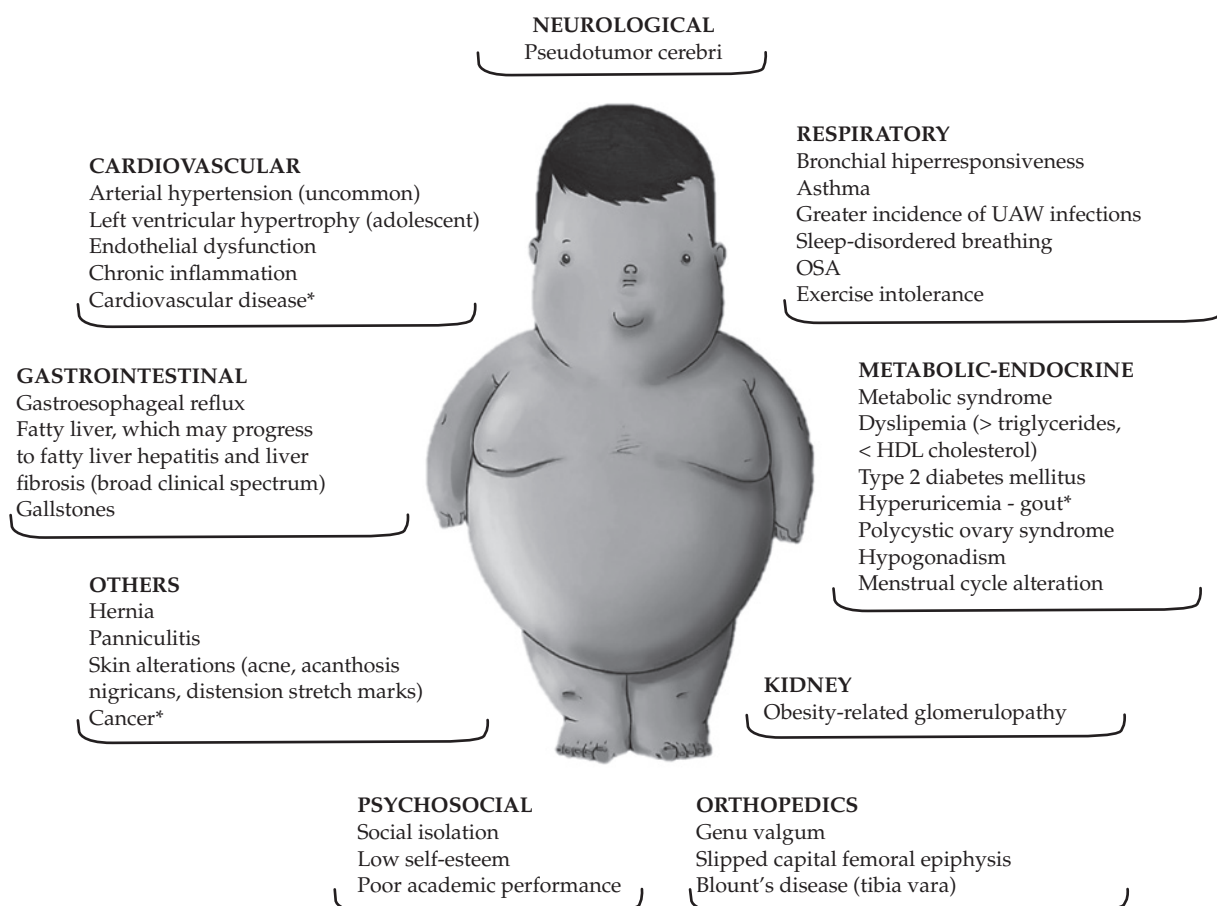
Data evaluating differences in mortality between obese and non-obese cohorts are not conclusive.<sup>43</sup>

During the recent influenza A (H1N1) epidemic, obese children had a worse clinical course.<sup>44</sup>

A recent report indicated that obese children requiring invasive mechanical ventilation did not show a higher mortality nor did they require a longer stay on mechanical ventilation support.<sup>45</sup> On the contrary, it has been reported that obese patients with severe trauma<sup>46</sup> or burns<sup>47</sup> have more complications and a longer stay in the ICU. Many complications in trauma patients are related to existing conditions or premorbidities.<sup>46</sup>

Evidence suggests that childhood obesity is associated with a lower survival rate after in-hospital cardiac arrest.<sup>48</sup> This has led to proposing a review of effectiveness of drugs exclusively based on body weight.<sup>49</sup> Thus, highly water-soluble drugs with a small distribution volume (e.g., epinephrine) may reach high plasma levels in obese children and be potentially unsafe.<sup>50</sup> Conversely, highly lipid-soluble drugs (e.g.,

FIGURE 1. Medical and psychosocial problems observed in childhood and adolescent obesity



UAW: upper airway; OSA: obstructive sleep apnea. \* Late complications.

amiodarone) have a large distribution volume in obese patients and higher doses may be required to achieve a comparable effect.<sup>51</sup> It has been recommended that defibrillation doses should be reviewed,<sup>52</sup> as well as standard chest compression techniques.

An increased BMI causes a higher cardiovascular, respiratory and metabolic effort, which results in a significant decline in the physiological reserve. During aerobic performance assessment, it has been demonstrated that such response leads to a reduced cardiorespiratory efficiency in obese children.<sup>53,54</sup>

Among children with acute lymphoblastic leukemia, regardless of existing therapeutic response predictors, obesity has been associated with a poor vital prognosis.<sup>55</sup>

Finally, further studies are required to estimate the actual impact of obesity on the course and prognosis of critically-ill children.

### Metabolic syndrome

Overweight and obesity are associated with a greater prevalence of several factors of cardiovascular risk.<sup>56</sup> Metabolic syndrome (MS) is the name for a set of several metabolic anomalies, each an independent risk factor of cardiovascular disease and diabetes, and that together cause a synergistic effect.<sup>8</sup> There are different criteria regarding MS in pediatrics. Criteria applied to adults are extrapolated to children upon adjustment by age and sex. In clinical practice, it is recommended to use Cook's criteria.<sup>57</sup> For the diagnosis of MS, three out of five criteria should be met: waist circumference  $\geq 90^{\text{th}}$  percentile, fasting glucose  $\geq 110$  mg/dL, triglycerides  $\geq 110$  mg/dL, HDL cholesterol  $< 40$  mg/dL, blood pressure  $\geq 90^{\text{th}}$  percentile.

Excess central (intra-abdominal) fat is related to cardiovascular disease and T2DM during adulthood.<sup>58</sup> An assessment of anthropometric indicators, such as waist/height ratio, helps to establish cardiometabolic risk in the pediatric population.<sup>59,60</sup>

An association between overweight, insulin resistance and MS has been established among school children.<sup>61</sup> It has been reported that between 30% and 50% of obese adolescents have MS, compared to 7% of overweight adolescents and 0.6% of those with a normal BMI.<sup>62,63</sup>

Stress-induced hyperglycemia, common in critically-ill patients, may be more marked among obese children and adolescents. Hyperglycemia, which may be initially considered beneficial

(higher substrate to tissues with increased demand), if prolonged over time, it may lead to the formation of free radicals, cellular damage and immune alterations, resulting in an eventual worse prognosis.<sup>64</sup> However, there are no clear data on the relationship between glycemic control and prognosis of critically-ill patients.<sup>65,66</sup> A subgroup of these children may develop T2DM with mild symptoms, therefore delaying diagnosis. In addition, it may appear as hyperglycemic-hyperosmolar state (4%), an uncommon condition that has a significant morbidity and mortality.<sup>67-69</sup>

### Arterial hypertension

The worldwide epidemic of childhood obesity has led primary arterial hypertension to become, at present, one of the more common causes of hypertension in children and adolescents.<sup>70</sup>

Obesity is an independent risk factor for arterial hypertension in pediatrics.<sup>71-74</sup> Obese patients have endothelial and vascular smooth muscle dysfunction,<sup>73</sup> as well as a reduced parasympathetic nervous activity.<sup>75,76</sup> Arterial hypertension has been associated with a larger left ventricular mass in obese children.<sup>74</sup> Severe uncontrolled hypertension may lead to early organ damage.<sup>77,78</sup>

### Pulmonary physiology

Data on the impact of obesity on pulmonary physiology in the pediatric population are limited. It has been reported that the most prevalent alterations in lung function are a reduced functional residual capacity (FRC) and compromised diffusion.<sup>79</sup> Overweight is also associated with a general reduction in lung volume, which may be reflected in a worse functional capacity.<sup>80</sup>

A recent study in overweight school children and adolescents described that, in the absence of respiratory symptoms, 65% of them had an abnormal pulmonary function. Obstructive ventilatory defect and positive bronchodilator response were the most common abnormalities.<sup>81</sup> Among children, the effects of adiposity on lung function depend on sex and BMI.<sup>82</sup>

### Airways

Intensivists should be trained in airway management, be ready to request assistance and have access to the necessary equipment for difficult airway intubation.<sup>83</sup> A recent report assessed the impact of obesity as a risk factor for



respiratory adverse events during procedural sedation and indicated that these patients more commonly required airway interventions.<sup>84</sup>

It is known that classical anatomic airway landmarks are not evident, so management is challenging.<sup>85</sup> The airway is characterized by a small oral cavity with redundant oropharyngeal tissue, hypertrophic tonsils and/or adenoids and a thick, short neck with little mobility; there is also fatty infiltration in the muscles, which causes a direct airway narrowing. All such anatomic factors may complicate visualization during a laryngoscopy.<sup>86,87</sup> This scenario may even become more complicated due to the difficulty to maintain a patent airway before endotracheal intubation, problems to manage ventilation with a face mask and a quick desaturation caused by a lower FRC (presence of atelectasis in dependent regions),<sup>88,89</sup> which is the result of a reduced expiratory reserve volume; all this affects obese patients' capacity to tolerate extended apnea periods<sup>90</sup> and, in the end, the period before oxygen arterial desaturation is brief.<sup>91</sup>

Among adults, neither obesity nor BMI were associated with a predicted difficult intubation.<sup>92</sup> Measuring neck circumference in children is a useful and easy technique during screening and has been associated with respiratory adverse events.<sup>93</sup>

### Bronchial asthma

Bronchial asthma has been described in 30% of overweight and obese patients<sup>94</sup> and is more prevalent and severe with an increasing body weight.<sup>23,95,96</sup> Serum leptin levels are positively correlated to BMI and the prevalence of atopic asthma among children.<sup>97</sup>

Obese asthma patients require a longer stay at the ICU because they recover more slowly than non-obese patients with a similar severity status upon admission.<sup>23</sup>

### Sepsis in obese patients

Obesity is associated with immune disorders, but its effect on the predisposition and prognosis of sepsis patients has not been clearly established.<sup>98,99</sup> However, there is cumulative evidence that obese patients are more prone to having severe complications from common infections.<sup>100,101</sup>

In an experimental cecal ligation and puncture (CLP) model of sepsis in mice, diet was modified briefly to induce obesity and assess inflammatory response. The model demonstrated that mice

had a lower chance of survival and greater organ damage, which was dependent on changes in nuclear factor- $\kappa$ B.<sup>102</sup> However, a recent experimental model of sepsis in obese mice showed that hyperleptinemia improved survival and immune response.<sup>103</sup>

### Effects of obesity on the kidneys

Observational studies have shown that obesity is a potential risk factor for renal disease of various origins, predominantly chronic kidney disease, but also kidney stones and renal cell carcinoma.<sup>104</sup> Over the past decades, a significant increase in obesity-associated glomerulopathy has also been described, and this is a condition that is exclusively related to excess weight.<sup>105</sup>

In addition to the known relationship between MS and the development of T2DM and cardiovascular disease,<sup>58</sup> there is evidence of a significant relationship between MS and obesity and albuminuria and end-stage renal disease (ESRD),<sup>106-108</sup> which has been observed to appear early in youth.<sup>109</sup>

It has been proposed that adipocytes are the driving force of glomerular hyperfiltration in obese patients (*Figure 2*). As previously mentioned (see above), adipose tissue is a source of specific proteins (leptin, resistin, adiponectin), inflammatory mediators, oxidative stress generators<sup>110</sup> and components of the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system, all these factors have a direct effect on obesity-associated kidney disease.<sup>111,112</sup> In addition, renal hilum compression by visceral fat and increased intra-abdominal pressure have been attributed a role in the RAA axis activation.<sup>113</sup>

Leptin binds to glomerular and mesangial endothelial receptors and stimulates cell proliferation (mesangial-glomerular expansion), synthesis of transforming growth factor  $\beta$ -1, production of type I and IV collagen, and glucose transport.<sup>114</sup> Then, paracrine communication between endothelial and mesangial cells allows leptin to promote an extracellular matrix depot, which in the end causes glomerulosclerosis and concomitant tubulointerstitial injury. It is also worth remembering that MS causes changes in urine composition, with increased levels of uric acid, oxalate and calcium, and a reduction in citrate level, which leads to stone formation.<sup>115</sup>

### CONCLUSIONS

Adipose tissue is an endocrine organ that produces several protein hormones. One of



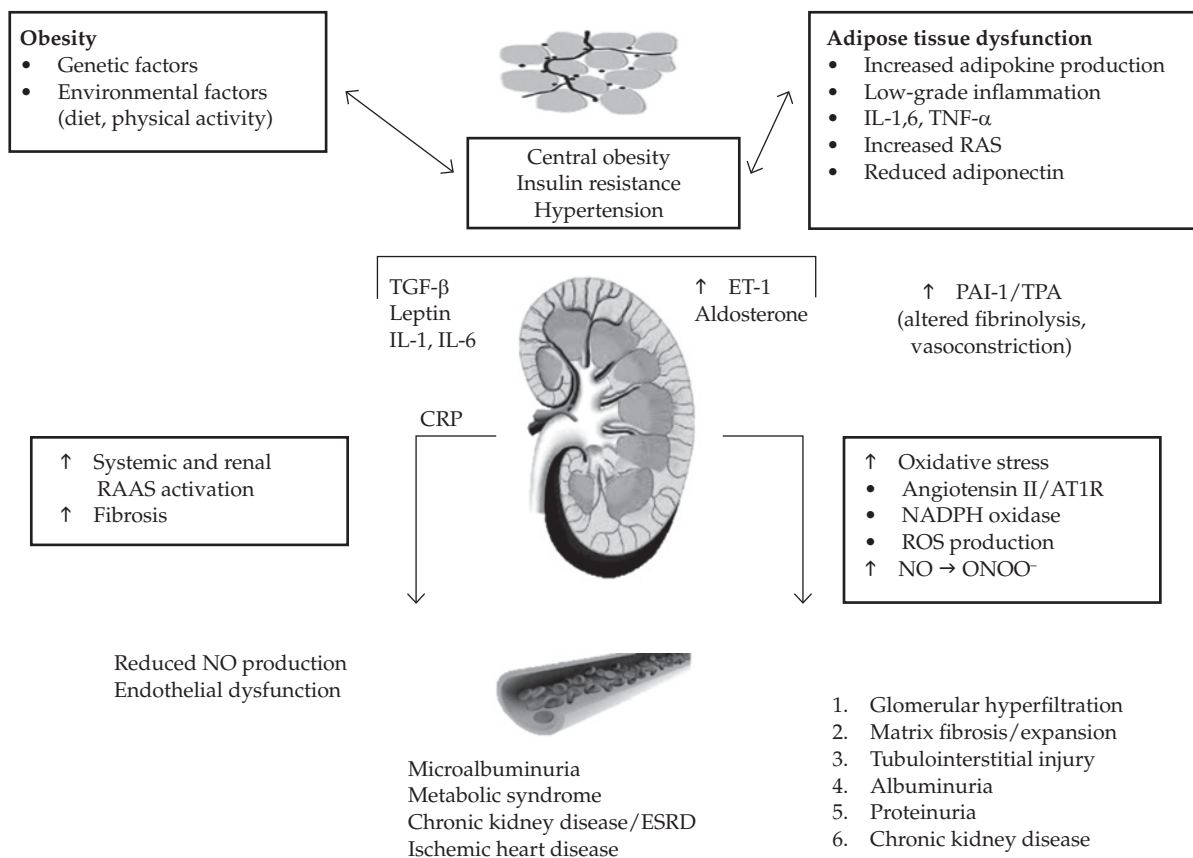
the most common hormones is leptin, whose circulating levels are increased in obese children. Obesity in pediatric patients causes significant pathophysiological effects on different organs and systems and associated conditions, such as chronic inflammation, asthma, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease.

Upon admission to the Intensive Care Unit for varying conditions, obese pediatric patients have a greater number of comorbidities, and this is an additional reason why the medical community and the society should unite to provide effective prevention measures and management to susceptible families. ■

**REFERENCES**

1. Hofmann B. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a review of the moral challenges. *BMC Med Ethics* 2013;14:18.
2. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Morrison K, Ciliska D, et al. Prevention of overweight and obesity in children and youth: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2015;3(1):E23-33.
3. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann* 2014;43(9):e218-24.
4. Yanovski JA. Pediatric obesity. *Rev Endocr Metabol Disord* 2001;2(4):371-83.
5. Must A, Phillips SM, Naumova EN. Occurrence and timing of childhood overweight and mortality: findings from the Third Harvard Growth Study. *J Pediatr* 2012;160(5):743-50.
6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289(2):187-93.

FIGURE 2. Relationship among obesity, insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, metabolic syndrome components and kidney damage, chronic kidney disease, end-stage renal disease, and cardiovascular disease



Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia cause renin-angiotensin system (RAS) activation, oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, glomerular hypertension, microalbuminuria, and matrix expansion and fibrosis. AT1R: angiotensin II type I receptor; CRP: C-reactive protein; ESRD: end-stage renal disease; ET-1: endothelin-1; IL: interleukin; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NO: nitric oxide; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; ROS: reactive oxygen species; TGF- : transforming growth factor- ; TNF- : tumor necrosis factor- ; tPA: tissue plasminogen activator; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system; ONOO-: peroxynitrite.

7. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl 1):4-104.
8. Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):256-66.
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295(13):1549-55.
10. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
11. Rivera JA, De Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, et al. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(4):321-32.
12. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados 2007. [Accessed on: August 20, 2015]. Available at: <http://www.ms.sal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-enrys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
13. Ferrante D, Linetzky B, Ponce M, Goldberg L, et al. Prevalencia de sobrepeso, obesidad, actividad física y tabaquismo en adolescentes argentinos: Encuestas Mundiales de Salud Escolar y de Tabaco en Jóvenes, 2007-2012. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):496-503.
14. Berghstein IR. Obesidad y sedentarismo en niños de 4 años que asisten a dos jardines de infantes de la ciudad de Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):557-61.
15. Eyzaguirre F, Mericq V, Ceresa S, Youlton R, et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños que se controlan en pediatría ambulatoria en Clínica Las Condes. *Rev Chil Pediatr* 2005;76(2):143-9.
16. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(5):627-39.
17. Öst A, Lempradl A, Casas E, Weigert M, et al. Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity. *Cell* 2014;159(6):1352-64.
18. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49(10):868-913.
19. Elks CE, Heude B, De Zegher F, Barton SJ, et al. Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: an individual participant meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2014;168(12):1122-30.
20. Ahern D, Dixon E. Pediatric hypertension: a growing problem. *Prim Care* 2015;42(1):143-50.
21. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
22. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, et al. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med* 2011;7(3):268-73.
23. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM. Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(6):527-31.
24. Woo JG, Zeller MH, Wilson K, Inge T. Obesity identified by discharge ICD-9 codes underestimates the true prevalence of obesity in hospitalized children. *J Pediatr* 2009;154(3):327-31.
24. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995;5(1):5-12.
25. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395(6704):763-70.
26. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372(6505):425-32.
27. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83(7):1263-71.
28. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272(10):6093-6.
29. Reiterer EE, Sudi KM, Mayer A, Limbert-Zinterl C, et al. Changes in leptin, insulin and body composition in obese children during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(6):853-62.
30. Kelly AS, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, et al. Hyperleptinemia and hypo adiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 2012;10(2):123-7.
31. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3686-95.
32. Valle M, Martos R, Gascón F, Cañete R, et al. Low-grade systemic inflammation, hypo adiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005;31(1):55-62.
33. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, Moran A, et al. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res* 2003;11(9):1124-30.
34. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821-30.
35. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
36. Pieracci FM, Barie PS, Pomp A. Critical care of the bariatric patient. *Crit Care Med* 2006;34(6):1796-804.
37. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006;148(2):188-94.
38. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N C Med J* 2002;346(11):802-10.
39. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106(15):1919-24.
40. Payne GA, Tune JD, Knudson JD. Leptin-induced endothelial dysfunction: a target for therapeutic interventions. *Curr Pharm Des* 2014;20(4):603-8.
41. Wunsch R, De Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118(6):2334-40.
42. Neville AL, Brown CV, Weng J, Demetriades D, et al. Obesity is an independent risk factor of mortality in severely injured blunt trauma patients. *Arch Surg* 2004;139(9):983-7.
43. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1001053.
44. Goh VL, Wakeham MK, Brazauskas R, Mikhailov TA, et al. Obesity is not associated with increased mortality and morbidity in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(1):102-8.
45. Brown CV, Neville AL, Salim A, Rhee P, et al. The impact

- of obesity on severely injured children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):88-91.
46. Ross E, Burris A, Murphy JT. Obesity and outcomes following burns in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2014;49(3):469-73.
  47. Srinivasan V, Nadkarni VM, Helfaer MA, Carey SM, et al. Childhood obesity and survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics* 2010;125(3):e481-8.
  48. Yamamoto LG, Inaba AS, Young LL, Anderson KM. Improving length-based weight estimates by adding a body habitus (obesity) icon. *Am J Emerg Med* 2009;27(7):810-5.
  49. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med* 1993;21(1):111-7.
  50. Steinberg C, Notterman DA. Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(5):345-67.
  51. Berg MD, Banville IL, Chapman FW, Walker RG, et al. Attenuating the defibrillation dosage decreases postresuscitation myocardial dysfunction in a swine model of pediatric ventricular fibrillation. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(4):429-34.
  52. López A, Sotomayor L, Álvarez MP, Céspedes P, et al. Rendimiento aeróbico en niños obesos de 6 a 10 años. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(5):444-50.
  53. Kain J, Olivares S, Romo M, Leyton B, et al. Estado nutricional y resistencia aeróbica en escolares de educación básica: línea base de un Proyecto de Promoción de la Salud. *Rev Med Chil* 2004;132(11):1395-402.
  54. Orgel E, Tucci J, Alhushki W, Malvar J, et al. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(26):3932-8.
  55. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2004;114(6):1534-44.
  56. Cook S, Auinger P, Huang TT. Growth curves for cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 2009;155(3):S6.e15-26.
  57. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N C Med J* 2011;365(20):1876-85.
  58. Khoury M, Manlihot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):742-51.
  59. Arnaiz P, Grob F, Cavada G, Domínguez A, et al. La razón cintura estatura en escolares no varía con el género, la edad ni la maduración puberal. *Rev Med Chil* 2014;142(5):574-8.
  60. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, et al. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr Hosp* 2013;28(6):1999-2005.
  61. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):821-7.
  62. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N C Med J* 2004;350(23):2362-74.
  63. Clark L, Preissig C, Rigby MR, Bowyer F. Endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):805-33.
  64. Tiruvoipati R, Chiezey B, Lewis D, Ong K, et al. Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2012;27(2):153-8.
  65. Branco RG, Xavier L, Garcia PC, Piva JP, et al. Prospective operationalization and feasibility of a glycemic control protocol in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(3):265-70.
  66. Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):20-4.
  67. Lin JJ, McKenney DW, Price C, Morrison RR, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in hypernatremic hyperglycemic nonketotic coma. *Pediatr Nephrol* 2002;17(11):969-73.
  68. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001;24(11):1988-96.
  69. Flynn J. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2013;28(7):1059-66.
  70. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007;150(6):640-4.
  71. Gundogdu Z. Relationship between BMI and blood pressure in girls and boys. *Public Health Nutr* 2008;11(10):1085-8.
  72. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, et al. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J* 2008;29(6):792-9.
  73. Maggio AB, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, et al. Associations among obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2008;152(4):489-93.
  74. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res* 2003;11(4):541-8.
  75. Feber J, Ruzicka M, Geier P, Litwin M. Autonomic nervous system dysregulation in pediatric hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(5):426.
  76. Singh D, Akingbola O, Yosypiv I, El-Dahr S. Emergency management of hypertension in children. *Int J Nephrol* 2012;2012:420247.
  77. Constantine E, Merritt C. Hypertensive emergencies in children: identification and management of dangerously high blood pressure. *Minerva Pediatr* 2009;61(2):175-84.
  78. Li AM, Chan D, Wong E, Yin J, et al. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child* 2003;88(4):361-3.
  79. Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, Montgomery MD, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(10):1003-10.
  80. Assuncao SN, Daltro CH, Boa Sorte NC, Ribeiro Júnior Hda C, et al. Lung function in the absence of respiratory symptoms in overweight children and adolescents. *J Bras Pneumol* 2014;40(2):134-41.
  81. Khan S, Little J, Chen Y. Relationship between adiposity and pulmonary function in school-aged Canadian children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27(3):126-32.
  82. Bailey KA. Special considerations in the critically ill morbidly obese child. *Crit Care Clin* 2010;26(4):699-702.
  83. Scherrer PD, Mallory MM, Cravero JP, Lowrie L, et al. The impact of obesity on pediatric procedural sedation-related outcomes: results from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Paediatr Anaesth* 2015;25(7):689-97.
  84. Ray RM, Senders CW. Airway management in the obese child. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(4):1055-63.
  85. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008;63(10):925-31.
  86. Deane S, Thomson A. Obesity and the pulmonologist. *Arch*

- Dis Child* 2006;91(2):188-91.
87. Tait AR, Voepel-Lewis T, Burke C, Kostrzewa A, et al. Incidence and risk factors for perioperative adverse respiratory events in children who are obese. *Anesthesiology* 2008;108(3):375-80.
  88. Nafiu OO, Reynolds PI, Bamgbade OA, Tremper KK, et al. Childhood body mass index and perioperative complications. *Paediatr Anaesth* 2007;17(5):426-30.
  89. El-Solh AA. Clinical approach to the critically ill, morbidly obese patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(5):557-61.
  90. Juvin P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg* 2003;97(2):595-600.
  91. Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock-Utne JG, Vierra M, et al. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg* 2002;94(3):732-6.
  92. Nafiu OO, Burke CC, Gupta R, Christensen R, et al. Association of neck circumference with perioperative adverse respiratory events in children. *Pediatrics* 2011;127(5):e1198-205.
  93. Lang JE, Feng H, Lima JJ. Body mass index-percentile and diagnostic accuracy of childhood asthma. *J Asthma* 2009;46(3):291-9.
  94. Carroll CL, Uyungil B, Zucker AR, Schramm CM. Identifying an at-risk population of children with recurrent near-fatal asthma exacerbations. *J Asthma* 2010;47(4):460-4.
  95. Carroll CL, Stoltz P, Raykov N, Smith SR, et al. Childhood overweight increases hospital admission rates for asthma. *Pediatrics* 2007;120(4):734-40.
  96. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, et al. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):254-9.
  97. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, et al. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17(2):R72.
  98. Blanco-Quirós A, Casado-Flores J, Arranz E, Garrote JA, et al. Influence of leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002;91(6):626-31.
  99. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6(7):438-46.
  100. Wang HE, Griffin R, Judd S, Shapiro NI, et al. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(12):E762-9.
  101. Kaplan JM, Nowell M, Lahni P, O'Connor MP, et al. Short-term high fat feeding increases organ injury and mortality after polymicrobial sepsis. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(10):1995-2002.
  102. Siegl D, Annecke T, Johnson BL 3rd, Schlag C, et al. Obesity-induced hyperleptinemia improves survival and immune response in a murine model of sepsis. *Anesthesiology* 2014;121(1):98-114.
  103. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73(1):19-33.
  104. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59(4):1498-509.
  105. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65(5):1870-6.
  106. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007;71(8):719-20.
  107. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(6):1695-702.
  108. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007;71(8):816-21.
  109. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, et al. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006;1(4):248-52.
  110. Alicic RZ, Patakoti R, Tuttle KR. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(2):121-7.
  111. Whaley-Connell AT, Chowdhury NA, Hayden MR, Stump CS, et al. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291(6):F1308-14.
  112. Felizardo RJ, da Silva MB, Aguiar CF, Câmara NO. Obesity in kidney disease: a heavyweight opponent. *World J Nephrol* 2014;3(3):50-63.
  113. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-72.
  114. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010;12(4):e157-80.



### e138 Tos e hipoxemia como manifestación clínica de la proteinosis alveolar. Reporte de caso clínico

Cough and hypoxemia as clinical manifestation of pulmonary alveolar proteinosis. Clinical case report

*Dra. Mary Nieto, Dra. Manuela Dicembrino, Dr. Rubén Ferraz, Dr. Fernando Romagnoli, Dra. Hilda Giugno, Dra. Glenda Ernst, Dra. Mónica Siminovich, Dr. Claudio Castaños y Dr. Hugo Botto*

Servicio de Endoscopia Respiratoria. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

#### RESUMEN

La proteinosis alveolar es una enfermedad pulmonar crónica poco frecuente, especialmente en pediatría, caracterizada por la acumulación anormal de lipoproteínas y derivados del surfactante en el espacio intraalveolar, que genera una grave reducción del intercambio gaseoso. La forma de presentación idiopática constituye más del 90% de los casos relacionados con un fenómeno de autoinmunidad, con producción de anticuerpos dirigidos contra el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Se presenta un caso clínico de una niña de 4 años de edad tratada por neumonía atípica con evolución desfavorable por hipoxemia persistente. El diagnóstico se obtuvo a través del estudio anatomopatológico de la biopsia pulmonar por toracotomía. Se llevaron a cabo 17 lavados broncopulmonares mediante endoscopia respiratoria y la paciente evidenció franca mejoría clínica.

**Palabras clave:** proteinosis alveolar pulmonar, hipoxemia, GM-CSF.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e138>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e138-e141

### e142 Hiperglicinemia no cetósica: mutación novedosa en el gen aminometiltransferasa. A propósito de un caso

Nonketotic hyperglycinemia: novel mutation in the aminomethyl transferase gene. Case report

*Dra. Pinar Gencpinar, Dra. Dilek Çavuşoğlu, Dr. Ömer Özbeyler, Dra. Özge Ö. Kaya, Dra. Figen Baydan y Prof. Adj. Dra. Nihal Olgac Dunder*

Departamento de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

#### RESUMEN

La hiperglicinemia no cetósica es un raro trastorno metabólico autosómico recesivo hereditario causado por una deficiencia en el sistema enzimático de división de la glicina mitocondrial.

Se desconoce la incidencia general de la hiperglicinemia no cetósica, aunque es mayor en ciertas poblaciones, como las del norte de Finlandia (1/12000) y de la Columbia Británica (1/63000). Se sabe que son tres los genes que causan hiper-glicinemia no cetósica: GLDC, AMT y GCSH. Las mutaciones en el gen AMT son responsables del 20% de los casos de hiperglicinemia no cetósica. En este artículo describimos una mutación novedosa del codón de terminación (c.565C>T, p.Q189) del gen AMT en un niño de cuatro meses de vida con hiperglicinemia no cetósica.

**Palabras clave:** convulsiones, hipo, mutación en el gen AMT, neonato, hipotonía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e142>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e142-e146

### e147 Tratamiento endovascular en arteritis de Takayasu. Presentación de un caso clínico

Endovascular intervention in Takayasu Arteritis. Case report

*Dra. Marisa Di Santo, Dra. Érica V. Stelmaszewski y Dra. Alejandra Villa*

Servicio de Cardiología Infantil. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

#### RESUMEN

Una paciente de cuatro años concurre a la Guardia por edemas e hipertensión arterial. Al momento del examen físico, se detectó disminución del pulso en el brazo izquierdo y ausente en los miembros inferiores, con diferencia de tensión arterial mayor de 10 mmHg entre los miembros superiores. Se realizó un ecocardiograma, en el que se observó coartación grave de la aorta a nivel abdominal y disfunción ventricular. Con la sospecha de arteritis de Takayasu, se completaron estudios con angiografía cardiaca, que confirmó una desconexión de la arteria subclavia izquierda y estrechez grave en la aorta abdominal. El diagnóstico definitivo fue de arteritis de Takayasu. Se realizó una angioplastia con estent por Hemodinamia en la aorta abdominal, con buenos resultados posteriores. Mejoraron los pulsos de los miembros inferiores, y se obtuvieron valores normales de la tensión arterial. En el ecocardiograma, mejoró la función ventricular, y el gradiente en la zona de coartación se redujo significativamente.

**Palabras clave:** arteritis de Takayasu, estents, coartación aórtica, angioplastia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e147>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e147-e150

### e151 Reacción sistémica tras la ingesta de una oruga procesionaria del pino. ¿Manejo conservador?

Systemic reaction after pine processionary caterpillar ingestion. Conservative management?

*Dra. Esther Casado Verrier, Dr. Miguel A. Carro Rodríguez, Dra. María de la Parte Cancho y Dr. Roi Piñeiro Pérez*

Hospital General de Villalba. Madrid. España.

#### RESUMEN

La oruga procesionaria del pino, forma larvaria de la mariposa nocturna *Thaumetopoea pityocampa*, es una de las principales plagas forestales del sur de Europa. Con frecuencia, estas orugas producen reacciones locales en humanos debidas a los pelillos urticantes microscópicos que las recubren. La mayoría de los síntomas ocasionados son cutáneos, como urticaria aguda, y son mucho más infrecuentes las reacciones sistémicas.

Se presenta un caso de reacción sistémica, con edema orofacial, babeo y urticaria tras la ingesta de una oruga procesionaria del pino en un lactante de 11 meses, en el cual el tratamiento farmacológico fue suficiente para la resolución de los síntomas. No tuvo, en ningún momento, compromiso de la vía aérea ni otros datos de anafilaxia, por lo que se desestimaron actuaciones más agresivas, como intubación orotraqueal, endoscopia o laringoscopia.

**Palabras clave:** insectos, reacción a cuerpo extraño, anafilaxia, urticaria, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e151>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e151-e154



### e155 Síndrome de superposición: lupus eritematoso sistémico y hepatitis autoinmune en una adolescente

An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in an adolescent girl

*Dra. Cristina Battagliotti, Dra. Daniela Rispolo Klubek, Dr. Mario Karakachoff y Dr. Alejandro Costaguta*

Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina.

#### RESUMEN

La superposición del lupus eritematoso sistémico y la hepatitis autoinmune se describe ocasionalmente. Aunque ambas enfermedades pueden compartir ciertos hallazgos, como poliartalgias, hipergammaglobulinemia y anticuerpo antinúcleo positivo, son consideradas dos diferentes. Se presenta a una paciente de 14 años con lupus eritematoso sistémico, que, luego de dos años, consultó por ictericia. Sin antecedentes de ingesta de drogas, alcohol o exposición a virus hepatotropos. Tenía un aumento de las enzimas hepáticas con anticuerpos antinúcleo, anti-ADN de doble cadena y LKM 1 positivos. La biopsia hepática mostró una hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario. De esta manera, cumplía con los criterios diagnósticos tanto para lupus eritematoso sistémico como para hepatitis autoinmune. Tratada con corticoides y micofenolato mofetil, mejoró su clínica y laboratorio.

**Conclusión.** La hepatitis autoinmune puede ocurrir en el curso del lupus eritematoso sistémico. Un diagnóstico temprano es importante para prevenir el avance de la enfermedad; es obligatoria la realización de la biopsia hepática.

**Palabras clave:** hepatitis autoinmune, enfermedades del tejido conjuntivo, lupus eritematoso sistémico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e155>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e155-e158

### e159 Malformación vascular venosa intestinal: una rara causa de hemorragia digestiva en pediatría. Presentación de un caso

Intestinal venous vascular malformation: Unusual etiology of gastrointestinal bleeding in pediatrics. Case report

*Dra. Inés S. Ninomiya, Dra. Clarisa Steinberg, Dra. Julia Udaquiola, Dr. Lucio González, Dr. Daniel Liberto, Dr. Patricio Cieri, Dr. Oscar Peralta y Dra. Marina Orsi*

Hospital Italiano de San Justo Dr. Agustín Rocca, Buenos Aires.

#### RESUMEN

Las malformaciones vasculares intestinales, en especial las del colon derecho, son causa frecuente de sangrado digestivo en adultos mayores, pero son raras en pediatría. Se pueden manifestar como hemorragia aguda, obstrucción intestinal o como anemia crónica de etiología incierta; esta es la presentación más frecuente, pero también la de mayor dificultad diagnóstica y terapéutica. Se presenta un niño de 11 años, que ingresó por Guardia con vómitos, dolor abdominal y descompensación hemodinámica, que requirió expansión y transfusión sanguínea. Entre sus antecedentes, figuraban episodios recurrentes de hemorragia intestinal baja desde los primeros años de vida, con estudios endoscópicos y centellograma Tc99 normales e historia de anemia persistente, a pesar del tratamiento. En la última internación, con la videocolonoscopia, se logró identificar una malformación venosa intestinal en la zona ileocecal. La angiografía digital y la enterotomografía multislice resultaron de suma utilidad en el proceso diagnóstico y en la elección de la conducta quirúrgica.

**Palabras clave:** hemorragia gastrointestinal, malformación vascular.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e159>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e159-e162

### e163 Asociación entre el síndrome de Wolfram y la tetralogía de Fallot en una niña

Association of Wolfram syndrome with Fallot tetralogy in a girl

*Dr. Hüseyin A. Korkmaz, Dr. Korcan Demir, Dra. Filiz Hazan, Dra. Melek Yıldız, Dra. Özlem N. Elmas y Prof. Dr. Behzat Özkan*

Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Esmirna, Turquía.

#### RESUMEN

El síndrome de Wolfram (DIDMAOS: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera) es un trastorno neurodegenerativo raro. Las mutaciones del gen WFS1 (wolframina) en el cromosoma 4 son responsables de las manifestaciones clínicas en la mayoría de los pacientes con síndrome de Wolfram. El síndrome de Wolfram también está acompañado por trastornos psiquiátricos, anomalías urodinámicas, movilidad articular limitada, neuropatía autónoma cardiovascular y gastrointestinal, hipogonadismo hipogonadotrópico en los varones y complicaciones microvasculares de la diabetes. Los datos acerca de las malformaciones cardíacas asociadas en los niños con síndrome de Wolfram disponibles en las publicaciones científicas son muy limitados. En este artículo presentamos el caso de una niña de 5 años con síndrome de Wolfram y tetralogía de Fallot.

**Palabras clave:** Síndrome de Wolfram, tetralogía de Fallot, DIDMAOS.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e163>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e163-e166

### e167 Reporte de caso de síndrome FATCO: aplasia fibular, campomelia de tibia y oligosindactilia

A case report of a patient with FATCO syndrome: fibular aplasia, tibial campomelia and oligosyndactyly

*Dra. Mónica D'Amato Gutiérrez y Dr. Felipe A. Palacio Díaz*  
Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

#### RESUMEN

El síndrome FATCO, por las siglas en inglés de aplasia fibular (*Fibular Aplasia*), campomelia de tibia (*Tibial Campomelia*) y oligosindactilia (*Oligosyndactyly*), es un conjunto de malformaciones óseas, en las que la alteración se centra en los huesos de la pierna. Es una entidad rara y hay pocos casos descritos en la literatura internacional, y, hasta ahora, no se ha descrito ningún caso en Colombia.

Presentamos aquí el caso de un recién nacido de sexo masculino con signos clínicos de manera prenatal y posnatal consistentes con síndrome FATCO sin otras malformaciones asociadas. Exponemos también una breve discusión sobre las diferentes malformaciones óseas y otros casos de FATCO en el mundo.

**Palabras clave:** fibula, anomalías, desarrollo óseo, tibia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e167>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e167-e170

### e171 Histoplasmosis en el sistema nervioso central en una paciente pediátrica inmunocompetente

Central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient

Dr. Ignacio Esteban, Dr. Pablo Mincos, Dra. Analía M. De Cristofano y Dr. Ricardo Negroni

Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

#### RESUMEN

La histoplasmosis en el sistema nervioso central es una enfermedad poco frecuente, con mayor prevalencia en pacientes inmunosuprimidos, secundaria a enfermedad diseminada (5%-10%), con una alta tasa de mortalidad en caso de demorarse el diagnóstico y su tratamiento.

Presentamos a una niña de 12 años previamente sana, que desarrolló meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum* sin evidencia de enfermedad generalizada. La paciente era oriunda de una región infestada por murciélagos de Tucumán, República Argentina, y desarrolló, durante 18 meses previos a su internación, cefalea y síndrome febril. Las imágenes del sistema nervioso central mostraron meningoencefalitis, que sugirió tuberculosis. Recibió tratamiento antibiótico y tuberculostático, sin mejoría. Luego recibió anfotericina B liposomal durante 6 semanas. Neurológicamente, mejoró de manera considerable. Por último, el cultivo de líquido cefalorraquídeo permitió aislar *Histoplasma capsulatum*. Se discuten las dificultades diagnósticas y el tratamiento de neurohistoplasmosis en pacientes inmunocompetentes, como también se intenta alertar acerca de la presencia de una cepa de *Histoplasma capsulatum* con afinidad por el sistema nervioso central.

**Palabras clave:** histoplasmosis, pediatría, inmunocompetencia, sistema nervioso central, Tucumán.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e171>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e171-e174

### e175 Enfermedad pulmonar difusa: causa de hipertensión pulmonar persistente antes del año de vida

Diffuse lung disease: cause of persistent pulmonary hypertension before one year of age

Dra. Manuela Dicembrino, Dra. Dora Haag, Dra. Mariana Álvarez, Dra. Agustina Díaz Cazaux y Dr. Claudio Castaños

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires.

#### RESUMEN

En pediatría, la enfermedad vascular pulmonar es multifactorial y heterogénea. Si bien comparte algunas características con la hipertensión pulmonar en los adultos, hay diferencias en las comorbilidades y condiciones asociadas, la coexistencia de enfermedades genéticas o del desarrollo. Las enfermedades pulmonares intersticiales pueden ser causantes de esta entidad. Una de ellas es la displasia alvéolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares, una patología infrecuente pero con 100% de mortalidad, caracterizada por la falla en la formación del tejido pulmonar que da por resultado final la alteración en la difusión de gases. Se describe un caso clínico de una paciente de 5 meses de edad estudiada a partir de sospechar una cardiopatía congénita con hipoxemia persistente, a cuyo diagnóstico se llega por la biopsia pulmonar.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar difusa parenquimatosa, displasia alvéolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e175>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e175-e178

### e179 Fracturas múltiples de huesos largos en una escolar portadora de picnodisostosis. Reporte de caso

Multiple long bone fractures in a child with pycnodysostosis. A case report

Lic. Paula I. Rojas, Lic. Nathia E. Niklitschek y Dr. Matías F. Sepúlveda

Universidad Austral de Chile, Valdivia.

#### RESUMEN

Las fracturas en edad pediátrica son una entidad importante para considerar. Hay enfermedades en que los huesos del niño se fracturan ante traumatismos de menor energía. La picnodisostosis es un tipo inusual de displasia cráneo-metáfisaria autosómica recesiva, cuya primera manifestación clínica suele ser una fractura en hueso patológico. Se presenta a una paciente, caucásica, de 9 años de edad, con diagnóstico de picnodisostosis, que ingresó al hospital por fractura del fémur derecho, por un mecanismo de baja energía. Los estudios radiográficos mostraron fracturas del fémur bilateral, fractura proximal de la tibia izquierda y consolidación viciosa en antecurvatum. Esta rara enfermedad se diagnostica a edades tempranas por talla baja, por fracturas repetidas o por traumas de baja energía. Las opciones terapéuticas son limitadas, y no se ha desarrollado una cura definitiva. Es importante, ante un paciente pediátrico con rasgos dismórficos faciales y fracturas en hueso patológico, sospechar displasias óseas, tales como la picnodisostosis y sus diagnósticos diferenciales.

**Palabras clave:** picnodisostosis, fracturas óseas, osteosclerosis, catepsina K.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e179>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e179-e183

### e184 Tratamiento anticoagulante y vasodilatador para el síndrome de Nicolau tras la administración de una inyección de bencilpenicilina benzatínica intramuscular a un niño de cuatro años de edad

Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy

Dra. Tijen Alkan Bozkaya, Dra. Gamze Demirel, Dr. Tugrul Ormeci, Dr. Serdar Al, Dr. Engin Çakar, Dr. Ayhan Tastekin y Dr. Halil Turkoglu

Medipol Üniversitesi, Estambul, Turquía.

#### RESUMEN

El síndrome de Nicolau (SN) es una complicación rara de la inyección de ciertos fármacos por vía intramuscular, intrarticular o subcutánea, que produce necrosis isquémica de la piel, las partes blandas y el tejido muscular circundante. La bencilpenicilina benzatínica es uno de los antibióticos más ampliamente empleados para las infecciones de las vías respiratorias altas y raramente se ha notificado que produzca SN. En este artículo presentamos el caso de un niño de sexo masculino de cuatro años de edad diagnosticado con SN tras la inyección de bencilpenicilina benzatínica tratado satisfactoriamente con heparina fraccionada (enoxaparina) y pentoxifilina. Los médicos deben estar atentos al uso innecesario de bencilpenicilina benzatínica para evitar las probables complicaciones.

**Palabras clave:** síndrome de Nicolau, bencilpenicilina benzatínica, enoxaparina, pentoxifilina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e184>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e184-e186

### e187 Asociación entre enfermedad de Crohn y colangitis esclerosante primaria en una niña de 10 años

Association between Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis in a 10 year old girl

*Dra. Ana Muñoz Lozón, Dra. Cristina Iglesias Blázquez, Dra. Cristina Menéndez Arias y Dra. Patricia Domínguez Sánchez*

Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial de León. España.

#### RESUMEN

Niña de 10 años con diarrea, abdominalgia, pérdida de peso y febrícula de un mes y medio de evolución. Los hallazgos analíticos y ecográficos hicieron sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal. La endoscopia y la histología mostraron hallazgos compatibles con la enfermedad de Crohn. Se inició un tratamiento con mesalazina y nutrición enteral exclusiva, y se añadieron corticoides, inmunosupresores y ácido ursodesoxicólico por la persistencia de colestasis e hipergammaglobulinemia. La colangiografía y la biopsia hepática confirmaron el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria concomitante.

La asociación entre la enfermedad de Crohn y la colangitis esclerosante primaria es muy poco frecuente; predomina en varones de entre los 20 y los 40 años de edad; y presenta una gran variabilidad clínica. El diagnóstico de confirmación requiere la realización de una colangiografía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. El pronóstico es malo y no existe ningún tratamiento capaz de frenar la progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad de Crohn, colangitis esclerosante primaria, enfermedades inflamatorias intestinales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e187>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e187-e191

### e192 Rbdomiólisis recurrente en un niño. Presentación de un caso

Recurrent rhabdomyolysis in a child. Case presentation

*Prof. Asist. Sabahattin Ertuğrul, Prof. Asist. İlyas Yolbaş, Prof. Asist. Fesih Aktar, Dr. Kamil Yılmaz y Prof. Asist. Recep Tekin*

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de Dicle University, Diyarbakir, Turquía.

#### RESUMEN

La miositis viral asociada a infecciones raramente produce rbdomiólisis. En las publicaciones científicas no se describe ningún caso pediátrico de rbdomiólisis grave recurrente inducida por infecciones. En este artículo presentamos el caso de un niño de sexo masculino de dos años de edad hospitalizado en tres ocasiones debido a rbdomiólisis grave asociada a miositis viral durante el invierno. Esta es la primera presentación de un caso pediátrico de rbdomiólisis grave inducida por infecciones. En este paciente, el tratamiento con prednisona e inmunoglobulinas por vía i.v. fue ineficaz.

**Palabras clave:** rbdomiólisis aguda grave, infección, virus sincicial respiratorio, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e192>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e192-e194

### e195 Anafilaxia tras la administración de amikacina con metabisulfito de sodio a un recién nacido prematuro

Anaphylaxis after administration of amikacin containing sodium metabisulfite in a premature newborn

*Dra. Pinar Kendigelen, Dr. Mehmet Baktir, Dra. Asena Sucu y Dra. Guner Kaya*

Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina de Cerrahpasa, İstanbul Üniversitesi, Estambul, Turquía.

#### RESUMEN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica y grave, de inicio rápido y potencialmente mortal. En los recién nacidos prematuros, el sistema inmunitario aún no ha madurado y, por lo tanto, tienen menos probabilidades de presentar anafilaxia. La administración de amikacina, que contenía metabisulfito de sodio, a un prematuro de 3 días de vida le indujo anafilaxia casi mortal. Debido a que se sospechaba un caso de anafilaxia, se inició la administración de amikacina en el bebé. Una vez comenzado el tratamiento, se observó una mejoría clínica. Al tercer día de tratamiento con amikacina, el recién nacido tuvo, repentinamente, taquipnea, taquicardia, angioedema y cianosis. Se le diagnosticó anafilaxia y se inició el tratamiento. Una hora después de la mejoría clínica, se produjo una reacción tardía. Inmediatamente, se intubó al recién nacido. La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal. Incluso después del tratamiento satisfactorio de la anafilaxia, el paciente debe permanecer bajo observación durante 72 horas dada la posibilidad de una reacción bifásica.

**Palabras clave:** anafilaxia, amikacina, metabisulfito de sodio, recién nacidos prematuros.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e195>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e195-e198

### e199 Infección por *Ehrlichia* en un niño: características clínicas y revisión de la bibliografía

*Ehrlichia* infection in a child: clinical findings and review of the literature

*Dr. Eduardo Halac*

Universidad Nacional de Córdoba.

#### RESUMEN

Un niño de 12 años consultó, con sus padres, por fiebre persistente de tres semanas de duración, con dolor faríngeo, artralgias en varias articulaciones menores, mialgias intensas y un exantema macular, rosado intenso. Fue atendido en la zona turística y se pensó allí en mononucleosis infecciosa, pero la serología negativa (monotest) hizo descartar el diagnóstico. Fue tratado empíricamente con ampicilina, sin producirse respuesta favorable. Debido a la falta de mejoría, sus padres lo trajeron a la ciudad de Córdoba para una segunda evaluación. La anamnesis detallada permitió identificar unas jornadas de vacaciones en el norte de la provincia de Córdoba, donde mantuvo contacto con caballos, perros y gatos. Los padres encontraron dos garrapatas en su abdomen, que fueron removidas con pinzas de depilar. El análisis especializado demostró mórulas intracitoplasmáticas. La serología fue positiva para *Ehrlichia chaffeensis* con títulos mayores de 160 y reconocimiento por reacción en cadena de polimerasa género-específica. Luego de 3 semanas de tratamiento con doxiciclina, el paciente mejoró clínicamente.

Este tipo de infecciones debe tenerse en cuenta, en ciertos casos, a pesar de su baja frecuencia.

**Palabras clave:** garrapatas, enfermedades por picaduras de garrapatas, *Ehrlichiosis*, zoonosis, doxiciclina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e199>

Arch Argent Pediatr 2016;114(3):e199-e200

# Tos e hipoxemia como manifestación clínica de la proteinosis alveolar. Reporte de caso clínico

## *Cough and hypoxemia as clinical manifestation of pulmonary alveolar proteinosis. Clinical case report*

Dra. Mary Nieto<sup>a</sup>, Dra. Manuela Dicembrino<sup>b</sup>, Dr. Rubén Ferraz<sup>a</sup>, Dr. Fernando Romagnoli<sup>c</sup>,  
Dra. Hilda Giugno<sup>b</sup>, Dra. Glenda Ernst<sup>d</sup>, Dra. Mónica Siminovich<sup>e</sup>, Dr. Claudio Castaños<sup>b</sup> y Dr. Hugo Botto<sup>a</sup>

### RESUMEN

La proteinosis alveolar es una enfermedad pulmonar crónica poco frecuente, especialmente en pediatría, caracterizada por la acumulación anormal de lipoproteínas y derivados del surfactante en el espacio intraalveolar, que genera una grave reducción del intercambio gaseoso. La forma de presentación idiopática constituye más del 90% de los casos relacionados con un fenómeno de autoinmunidad, con producción de anticuerpos dirigidos contra el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Se presenta un caso clínico de una niña de 4 años de edad tratada por neumonía atípica con evolución desfavorable por hipoxemia persistente. El diagnóstico se obtuvo a través del estudio anatomopatológico de la biopsia pulmonar por toracotomía. Se llevaron a cabo 17 lavados broncopulmonares mediante endoscopia respiratoria y la paciente evidenció franca mejoría clínica.

**Palabras clave:** *proteinosis alveolar pulmonar, hipoxemia, GM-CSF.*

### ABSTRACT

Alveolar proteinosis is a rare chronic lung disease, especially in children, characterized by abnormal accumulation of lipoproteins and derived surfactant in the intra-alveolar space that generates a severe reduction of gas exchange. Idiopathic presentation form constitutes over 90% of cases, a phenomenon associated with production of autoimmune antibodies directed at the receptor for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. A case of a girl of 5 years of age treated because of atypical

pneumonia with unfavorable evolution due to persistent hypoxemia is presented. The diagnosis is obtained through pathologic examination of lung biopsy by thoracotomy, as treatment is carried out by 17 bronchopulmonary bronchoscopy lavages and the patient evidences marked clinical improvement.  
**Key words:** *pulmonary alveolar proteinosis, hypoxemia, GM-CSF.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e138>

### INTRODUCCIÓN

La proteinosis alveolar (PA) es un síndrome infrecuente, en especial, en pediatría, caracterizado por la acumulación anormal de lipoproteínas y derivados del surfactante en el espacio intraalveolar, que genera una grave reducción del intercambio gaseoso.<sup>1</sup>

Se presenta un caso clínico de una paciente derivada al Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" para el estudio de una neumonía con evolución desfavorable por hipoxemia persistente.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 4 años y 7 meses de edad, recién nacida a término (RNT; 39 s.), con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG; 3370 g). Tuvo mal progreso de peso desde el año, a pesar de una buena actitud alimentaria. Presentó 2 episodios de obstrucción bronquial leves a los 2 años de vida, sin otros antecedentes de relevancia. No tenía antecedentes familiares ni de exposición ambiental.

A los 4 años y 6 meses de edad, se internó por neumonía atípica con hipoxemia, sin aislamiento microbiológico, y fue tratada con oxígeno suplementario por cánula nasal, amoxicilina, claritromicina y oseltamivir en dosis habituales. Luego de 15 días de internación, la paciente evolucionó con persistencia de tos seca, taquipnea e hipoxemia (sat. O<sub>2</sub> en aire ambiente -AA- de 89%). La radiografía de tórax evidenció un infiltrado intersticio-alveolar bilateral sin cambios con respecto al ingreso (*Figura 1*), por lo que se realizó una tomografía de tórax de alta resolución (TAC tórax AR), que mostró un

a. Servicio de Endoscopia Respiratoria. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

b. Servicio de Neumonología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

c. Servicio de Neumonología. Hospital de Niños D. Villegas, Tandil, Buenos Aires, Argentina.

d. Servicio de Neumonología. Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

e. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Manuela Dicembrino: manu\_dice@hotmail.com.

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 11-8-2015

Aceptado: 12-11-2015



aumento del grosor de los septos interlobulillares, con ocupación alveolar en parches, bilateral en empedrado (Figura 2). Se la derivó al Hospital Garrahan para su estudio.

Al ingresar, la paciente se encontraba en buen estado general, delgada (14 kg, Pc 3), con frecuencia respiratoria de 45/minuto, frecuencia cardíaca de 105 latidos por minuto (lpm), sat. O<sub>2</sub> AA de 89% (con O<sub>2</sub> de 2 L/min: 98%). Tenía buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados. Sin rigidez torácica o hipocratismo digital.

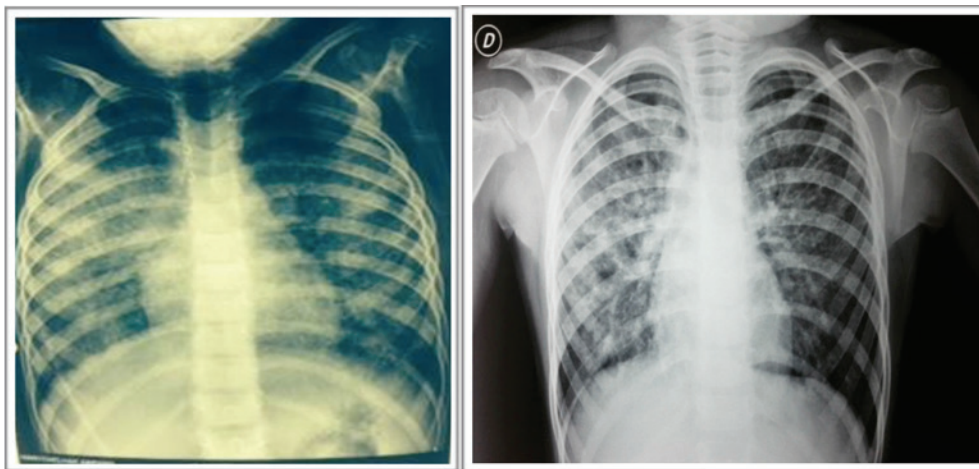
Bajo el diagnóstico de enfermedad pulmonar difusa, se ampliaron los estudios: hemograma, hepatograma, urea y creatinina, dosaje de inmunoglobulinas, análisis de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés), tiroxina y triyodotironina, proteinograma electroforético, C3 y C4, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, antimembrana basal glomerular. También se realizaron derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés), cultivo para microbacterias en lavados gástricos y para hongos en secreciones respiratorias, prueba de sudor, dosaje de alfa 1 antitripsina y serologías virales. Todos arrojaron valores normales. La prueba de marcha de 6 minutos y la función pulmonar mediante espirometría, pletismografía y difusión de monóxido de carbono (DLCO) no se realizaron por falta de colaboración de la paciente (probablemente, por su corta edad).

En búsqueda de la etiología, se realizó una endoscopía respiratoria con lavado

broncoalveolar (LBA), en la cual se rescató material blanquecino y espeso (Figura 3). Los resultados de los cultivos fueron negativos. El informe de Anatomía Patológica describió material con escasa celularidad, no concluyente. Con sospecha de proteinosis alveolar, por las características macroscópicas, se llevó a cabo la biopsia pulmonar (por toracotomía), que evidenció espacios alveolares distendidos ocupados por material amorfo granular, tinción de ácido periódico Schiff (*Periodic Acid-Schiff*; PAS, por sus siglas en inglés) positiva, que contribuyeron a la confirmación del diagnóstico presuntivo. Se investigó la presencia de anticuerpos séricos anti factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*; GM-CSF, por sus siglas en inglés) mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA), que arrojó un resultado negativo.

Como tratamiento, se instauró oxígeno suplementario (0,5 L/min/24 h) y LBA bilaterales, al inicio semanal y luego cada 3 semanas, con un total de 17 procedimientos realizados durante 12 meses. En cada ocasión, se instilaron 500 ml de solución fisiológica a temperatura ambiente, y se rescató más del 90% del material. Se utilizó instrumental flexible, fibrobroncoscopio Storz (3,5 mm de diámetro externo) a través de una máscara laríngea o tubo orotraqueal. No se observaron complicaciones por los procedimientos efectuados. Este tratamiento se basó en la remoción del contenido alveolar

FIGURA 1. Radiografía de tórax



Compromiso bilateral con infiltrado intersticial fino, difuso y simétrico. Radiografía al momento del diagnóstico (izquierda) y al año del tratamiento (derecha).



a través del lavado, por lo que se consideró sintomático, sin modificar la fisiopatología de la enfermedad.<sup>2</sup>

La paciente evolucionó favorablemente, con buen estado general y actitud alimentaria (aumentó 7 kg en un año). En su último control, se evidenciaron valores espirométricos sugestivos de incapacidad ventilatoria restrictiva (IVR) de grado leve: capacidad vital forzada (CVF) de 0,80 (75%), volumen espiratorio forzado en el primer minuto (VEF1) de 0,77 (77%), VEF1/CVF de 96. La prueba de marcha de 6 minutos estuvo dentro de los valores normales (distancia recorrida: 340 m. Sat. O<sub>2</sub> mínima: 94%; máxima: 99%). También evidenció menor requerimiento de O<sub>2</sub> suplementario (O<sub>2</sub>: 0,25 L/min durante la marcha y la alimentación; en reposo, la Sat. O<sub>2</sub> AA fue de 97%). En la radiografía de tórax, persistieron los infiltrados intersticio alveolares (Figura 1).

La paciente continuó bajo el mismo tratamiento; actualmente, con LBA cada 2 meses, con aclaramiento del material bronquioalveolar rescatado.

### PROTEINOSIS ALVEOLAR

Síndrome infrecuente (prevalencia de 0,37 por millón), encuadrado dentro de los desórdenes del catabolismo del surfactante, caracterizado por una alteración en el metabolismo normal de los surfactantes pulmonares, que contribuye a la acumulación de lipoproteínas y derivados del surfactante en el espacio intraalveolar, que

altera el intercambio gaseoso a nivel alveolar. Generalmente, afecta a adultos (la edad media de diagnóstico es de 39 años) de sexo masculino (relación 2,6:1).<sup>2</sup>

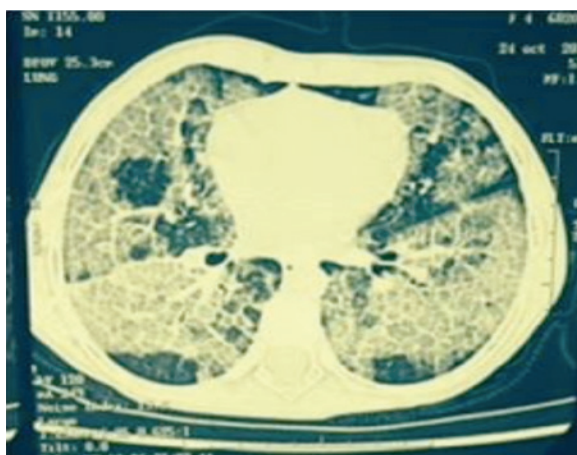
El mecanismo fisiopatológico es la anormal activación del receptor del GM-CSF, factor clave en los eventos finales de activación de los macrófagos alveolares, que depuran el material lipídico y son fundamentales en el sistema de vigilancia de la inmunidad innata.<sup>3</sup>

Puede tener dos presentaciones:<sup>4</sup>

- *Primarias*: 1) Genéticas: asociadas a mutaciones en las cadenas alfa o beta del receptor del GM-CSF; déficit de los surfactantes SP-B y SP-C o alteraciones de su estado funcional. 2) Idiopáticas: constituyen más del 90% de los casos. Fenómeno de autoinmunidad con producción de anticuerpos dirigidos contra el GM-CSF.<sup>5-8</sup>
- *Secundarias*: En pacientes con enfermedades hematológicas, inmunodeficiencias, infecciones crónicas o por exposición a polvos inorgánicos y humos tóxicos.

Se manifiesta con tos seca, disnea progresiva, taquipnea, hipoxemia persistente y mal progreso de peso; estos dos últimos son más frecuentemente en niños, síntomas que se evidencian en nuestra paciente. Más de la mitad de ellos presentan rales crepitantes al momento de la auscultación; el 25%, cianosis y dedos en palillos de tambor. Entre el 10% y el 30% se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico.<sup>1,5,9</sup>

FIGURA 2. Tomografía de tórax de alta resolución



Se evidencian grandes áreas en vidrio esmerilado, bilateral difuso, con aumento de los septos interlobulillares y patrón típico en empedrado (*crazy paving*).

FIGURA 3. Aspecto macroscópico del material extraído en el lavado broncoalveolar



Material fluido de aspecto opaco y lechoso.

El diagnóstico se aproxima mediante radiografía de tórax, que evidencia infiltrado intersticial fino, difuso, bilateral y simétrico, que se irradia desde los hilos hacia la periferia. La tomografía axial computada (TAC) de tórax muestra áreas de imágenes radiopacas en vidrio esmerilado, bilateral difuso, con distribución perihiliar, aumento de los septos interlobulillares con patrón típico en empedrado (*crazy paving*). Los hallazgos clínicos y radiográficos, a menudo, sugieren el diagnóstico. La espirometría sugiere una IVR con disminución de la difusión de monóxido de carbono a través de la membrana alveolocapilar en la prueba de DLCO. En muestra de sangre arterial, se evidencia la presión de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) disminuida con gradiente A-a aumentado.

Según la disponibilidad, se pueden realizar estudios genéticos para identificar mutaciones para SFTPB, SFTPC, ABCA3 o mutación del gen GM-CSF y/o el dosaje de anticuerpos anti-GM-CSF.<sup>1</sup>

Si bien la biopsia de pulmón a cielo abierto es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico, la endoscopia respiratoria con toma de muestras del LBA permite observar, en el 75% de los casos,<sup>2</sup> fluido de aspecto opaco y lechoso, macrófagos alveolares espumosos, grandes cuerpos eosinófilos acelulares y detrito granular positivo para la tinción de Schiff.

Aunque no hay estudios aleatorizados ni prospectivos que evalúen la efectividad de los LBA como tratamiento, se aplican en adultos desde 1960, y se han optimizado las técnicas para llevarlos a cabo. La indicación estaría determinada por la sintomatología del paciente, sea por disnea, que limita la actividad diaria, y/o caída en la oxigenación arterial. Tampoco existe consenso sobre la cantidad y periodicidad de lavados pulmonares para realizar, por lo que es el estado clínico, funcional y radiográfico el que marca la conducta terapéutica.<sup>5</sup>

La mortalidad se asocia a insuficiencia respiratoria en el 70% de los casos y a sobreinfecciones respiratorias en el 15%-18%, predominantemente en las formas asociadas a la disfunción de GM-CSF, que presentan mayor vulnerabilidad a las bacterias, micobacterias, adenovirus y patógenos oportunistas.<sup>10</sup> Algunos autores han reportado una resolución espontánea, que oscila entre 9% y 25% de los casos.<sup>2</sup> Los nuevos avances científicos están dirigidos a

terapias inmunológicas complementarias al tratamiento, en el caso en que los pacientes presenten la forma autoinmune.<sup>1,11</sup>

## CONCLUSIÓN

Se describe una enfermedad pulmonar infrecuente, la proteinosis alveolar, que presentó como manifestación inicial mal progreso de peso asociado a hipoxemia persistente.

Se expone la importancia de sospechar enfermedades poco habituales ante la evolución tórpida de cuadros clínicos cotidianos.

En gran parte de los casos, la evolución clínica, el patrón imagenológico y el estudio anatomopatológico del LBA son suficientes para arribar al diagnóstico.

Los LBA son el único tratamiento efectuado y han evidenciado una mejoría clínica de la paciente; sin embargo, su frecuencia e interrupción estarán determinadas por su evolución clínica, funcional e imagenológica. ■

## REFERENCIAS

1. Jouneau S, Kerjouan M, Briens E, Lenormand JP, et al. La protéinose alvéolaire pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2014;31(10):975-91.
2. Kattah L, Londoño D. Proteinosis alveolar: reporte de caso y revisión de opciones terapéuticas para el 2013. *Rev Colom Neum* 2013;25(2):110-6.
3. Ben-Dov J, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999;1(2):75-8.
4. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):215-35.
5. Young LR, Deustch GH. Childhood interstitial lung disease disorders more prevalent in infancy. En: Wilmott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V, et al, eds. *Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. Págs.800-9.
6. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Care* 2011;56(7):1016-28.
7. Carey B, Trapnell BC. The molecular basis of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol* 2010;135(2):223-35.
8. Suzuki T. Pulmonary macrophage transplantation therapy of hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Keio J Med* 2015;64(3):51.
9. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190(6):875-80.
10. Trapnell BC, Carey BC, Uchida K, Suzuki T. Pulmonary alveolar proteinosis, a primary immunodeficiency of impaired GM-CSF stimulation of macrophages. *Curr Opin Immunol* 2009;21(5):514-21.
11. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998;114(5):1357-62.

# Hiperglicinemia no cetósica: mutación novedosa en el gen aminometiltransferasa. A propósito de un caso

*Nonketotic hyperglycinemia: novel mutation in the aminomethyl transferase gene. Case report*

Dra. Pinar Gencpinar<sup>a</sup>, Dra. Dilek Çavuşoğlu<sup>b</sup>, Dr. Ömer Özbeyler<sup>c</sup>, Dra. Özge Ö. Kaya<sup>d</sup>, Dra. Figen Baydan<sup>a</sup>, y Prof. Adj. Dra. Nihal Olgac Dundar<sup>b</sup>

## RESUMEN

La hiperglicinemia no cetósica es un raro trastorno metabólico autosómico recesivo hereditario causado por una deficiencia en el sistema enzimático de división de la glicina mitocondrial. Se desconoce la incidencia general de la hiperglicinemia no cetósica, aunque es mayor en ciertas poblaciones, como las del norte de Finlandia (1/12 000) y de la Columbia Británica (1/63 000). Se sabe que son tres los genes que causan hiperglicinemia no cetósica: GLDC, AMT y GCSH. Las mutaciones en el gen AMT son responsables del 20% de los casos de hiperglicinemia no cetósica. En este artículo describimos una mutación novedosa del codón de terminación (c.565C>T, p.Q189\*) del gen AMT en un niño de cuatro meses de vida con hiperglicinemia no cetósica.

**Palabras clave:** convulsiones, hipo, mutación en el gen AMT, neonato, hipotonía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e142>

## INTRODUCCIÓN

La hiperglicinemia no cetósica (HNC) es un error de herencia autosómica recesiva del metabolismo de la glicina que produce la acumulación de grandes cantidades de glicina en los humores corporales y trastornos neurológicos graves inmediatamente después del nacimiento.<sup>1</sup> Este trastorno metabólico se debe a un defecto en

el complejo de enzimas hepáticas denominado sistema de división de la glicina. Si bien la mutación en el gen GLDC (glicina descarboxilasa) es la más frecuente, en los estudios recientes se ha demostrado que la frecuencia de mutaciones en el gen AMT es similar a la del gen GLDC.<sup>2</sup> Presentamos el caso de una mutación novedosa del codón de terminación del gen AMT en la HNC.

## Caso

Se hospitalizó a un niño de cuatro meses de edad con hipo, hipotonía y letargo. En sus antecedentes familiares no se informaban abortos espontáneos ni fallecimientos en el período neonatal. En cuanto a los antecedentes personales, se lo había hospitalizado el primer día de vida con convulsiones e hipotonía y luego se inició el tratamiento antibiótico de la sepsis por vía intravenosa. Tenía episodios de apnea por lo que se intubó para recibir asistencia respiratoria. Se inició la administración de fenobarbital y levetiracetam como tratamiento de las convulsiones. Los hemocultivos eran negativos y el valor de proteína C-reactiva era normal.

La electroencefalografía (EEG) mostró actividad de puntas y ondas en las áreas centro-temporales bilaterales. En la resonancia magnética (RM) se observó hemorragia subdural en el área frontal. En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) se observó que el recuento de leucocitos y las concentraciones de proteínas y glucosa eran normales. La tinción de Gram, el cultivo y el análisis viral del LCR fueron negativos.

Se realizaron análisis de glucosa, lactato, amoníaco y actividad de la biotinidasa en suero, gasometría, perfil de acilcarnitinas, ácidos orgánicos y cetonas en orina para diagnosticar epilepsia infantil temprana relacionada con trastornos neurometabólicos, por ejemplo, enfermedad de Menkes, síndrome de Zellweger, deficiencia de biotinidasa y aciduria glutárica. La proporción de glicina en LCR/plasma era 0,17 (normal <0,08).

a. Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

b. Departamento de Neurología Pediátrica, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

c. Departamento de Pediatría, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

d. Departamento del Centro de Diagnóstico Genético, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.

## Correspondencia:

Dra. Nihal Olgac Dundar: nodundar@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 14-8-2015

Aceptado: 9-11-2015

El análisis molecular se realizó mediante secuenciación directa de los genes *GLDC*, *AMT* y *GCSH*. El neonato era homocigoto para una modificación de la secuencia: la sustitución de una citosina por timina en la posición 565 (c.565C>T, p.Q189\*) en el gen *AMT*. Sus padres tenían una mutación heterocigota en el mismo gen (Figura 1).

En las bases de datos, no se mencionaba esta mutación. A los cinco meses de vida, se comenzó la administración de infusión de midazolam debido a las convulsiones resistentes al tratamiento. En ese momento, en el EEG se observaron descargas epilépticas multifocales y encefalopatía epiléptica. Una semana después de haber iniciado la infusión de midazolam, las convulsiones mejoraron y se interrumpió el tratamiento con este fármaco. Al momento del alta, se indicó clonazepam, vigabatrina y fenobarbital. Durante su última hospitalización, cuando tenía 8 meses, ya no tenía convulsiones y recibía topiramato (7,5 mg/kg/día), levetiracetam (34 mg/kg/día) y clobazam (1 mg/kg/día). El paciente tiene hipotonía grave y retraso del desarrollo. A la familia se le comunicaron los resultados de las pruebas durante una sesión de asesoramiento genético. Se estableció que el riesgo de recurrencia del estado homocigoto era del 25% con cada embarazo. Se analizaron opciones de diagnóstico genético preimplantativo/prenatal para los embarazos futuros.

## DISCUSIÓN

En este artículo informamos una mutación novedosa (c.565C>T, p.Q189\*) en el gen *AMT* en un recién nacido de sexo masculino. La sustitución de una citosina por timina en la posición 565 produce un codón de terminación y, en consecuencia, se interrumpe la síntesis de la proteína T. La proteína T (enzima que requiere tetrahidrofolato) es un componente del sistema de división de la glicina. Dada la deficiencia de la proteína T, se acumula glicina en el sistema nervioso central, especialmente en el tronco encefálico y la médula espinal, y produce hipotonía y apnea. Por otro lado, el exceso de glicina tiene un efecto agonista sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) excitador del glutamato y explica las convulsiones y los defectos neurológicos a largo plazo. Hasta la fecha, se publicó información sobre 32 pacientes con mutación en el gen *AMT* (Tabla 1).<sup>2-8</sup> Desafortunadamente, debido a que la mayoría de las mutaciones informadas parecen ser raras o privadas, es muy difícil predecir el fenotipo a partir del genotipo. Kure y col.,<sup>6</sup> publicaron 11 casos con mutación en el gen *AMT*. Dos de los 11 pacientes eran homocigotos para las mutaciones, y el resto eran heterocigotos compuestos. Nueve de ellos fueron llevados al hospital durante los primeros días de vida, al igual que en nuestro caso. La mayoría tenía una proporción elevada de glicina en LCR/plasma. Yilmaz y col.,<sup>3</sup> presentaron el caso de un paciente hospitalizado con letargo, convulsiones e insuficiencia respiratoria, con un patrón EEG paroxístico. La mayoría de los casos publicados tenían características similares, como letargo, convulsiones resistentes al tratamiento o patrón EEG paroxístico y proporción elevada de glicina en LCR/plasma (>0,08). De manera interesante, Verissimo y col.,<sup>4</sup> publicaron el caso de un paciente con una proporción levemente elevada de glicina en LCR/plasma (0,07) y mutación en el gen *AMT*. Por lo tanto, es necesario considerar el análisis molecular en los pacientes con sospecha, incluso aunque la proporción de glicina en LCR/plasma sea normal. Recientemente, Azize y col.,<sup>2</sup> publicaron 6 casos con mutación en el gen *AMT*. Las características clínicas y el pronóstico de estos pacientes eran similares a las de nuestro caso.

En contraste con estos casos, Nanao y col.,<sup>8</sup> publicaron un caso atípico de un paciente heterocigoto compuesto para las mutaciones R320H y G47R en el gen *AMT*, que tenía un leve retraso mental y motriz.

FIGURA 1. Secuencia de ADN del gen *AMT* del paciente, la madre y el padre, respectivamente (se marca la región de la mutación).





En la RM de nuestro paciente se observó hemorragia subdural en el área frontal. La base de datos acerca de las RM de pacientes con mutación AMT era insuficiente. Se disponía de datos sobre las características radiológicas solamente de seis pacientes. Tres de ellos presentaban hipoplasia del cuerpo caloso; uno tenía hipomielinización en ambos hemisferios cerebrales; otro, atrofia cerebral, y nuestro

paciente, hemorragia subdural en el área frontal.

No existe una cura para esta enfermedad. En general, el tratamiento incluye benzoato sódico para reducir los niveles plasmáticos de glicina, dextrometorfano para disminuir la excesiva actividad estimulante de la glicina sobre los receptores de NMDA y antiepilépticos para controlar las convulsiones. El desenlace suele ser malo; algunos pacientes fallecen durante el

TABLA 1. Características clínicas y genéticas de las mutaciones en el gen AMT

	Mutación	Edad al momento de la aparición	Características clínicas	Proporción de glicina en LCR/plasma	EEG	RM	Pronóstico
Yilmaz y col.	c.339G>A,p.Q113Q	1 día	Letargo, convulsiones, insuficiencia respiratoria	0,29	Patrón paroxístico	Hipomielinización en ambos hemisferios cerebrales	ND
Verissimo y col. (2 casos)	p.H83R	2,5 meses	Convulsiones multifocales graves	0,07	Patrón paroxístico	ND	ND
	p.H83R	6 días	Hipotonía y problemas para alimentarse	0,15	Patrón paroxístico periódico	ND	ND
Cusmai y col.	(p.Arg320His)	SD	Hipotonía, apnea, letargo, espasmos mioclónicos y espasmos tónicos	0,37	Patrón paroxístico sincrónico	Hipoplasia del cuerpo caloso	RMM grave
Kure y col. (11 casos)	c.230C>T	1 día	ND	0,24	ND	ND	ND
	c.125A>G	1 día	ND	0,27	ND	ND	ND
	c.471+2T>C y c.887G>A	1 día	ND	0,26	ND	ND	ND
	c.54delC y c.826G>C	1 día	ND	0,34	ND	ND	ND
	c.147delG y c.970_972delATG	1 día	ND	0,11	ND	ND	ND
	c.60delG y c.471+2T>C	2 días	ND	0,19	ND	ND	ND
	c.982_972GC>T y c.452_466del	2 días	ND	0,17	ND	ND	ND
	c.212A>C y c.217C>T	2 días	ND	0,16	ND	ND	ND
	c.61delC y c.535delC	2 días	ND	0,08	ND	ND	ND
	c.139G>T homocigoto	6 días	ND	0,08	ND	ND	ND
	c.136G>A y c.230C>T	6 días	ND	0,18	ND	ND	ND
Toone y col. (8 casos)	R320H	ND	ND	0,16	ND	ND	ND
	Q192X	ND	ND	SD	ND	ND	ND
	R320H y N145I	ND	ND	SD	ND	ND	ND
	R320H y IVS7-1G>A	ND	ND	0,19	ND	ND	ND
	IVS7-1G>A y R296H	ND	ND	0,22	ND	ND	ND
	IVS7-1G>A y R296H	ND	ND	0,13	ND	ND	ND
	R320H homocigoto	6 meses	ND	0,09	ND	ND	ND
V212A+ Y225C	ND	ND	0,17	ND	ND	ND	



	c.826G4C p.Asp276His c.982delG p.Ala328fs	1 día	Hipotonía, problemas para alimentarse, apnea, convulsiones	0,38	Patrón paroxístico	Hipoplasia del cuerpo calloso	RMM grave
	c.664C4T p.Arg222Cys c.688G4C p.Gly230Arg	2 días	Hipotonía, problemas para alimentarse, apnea, convulsiones	0,11	Patrón paroxístico	Hipoplasia del cuerpo calloso	RMM moderado
Azize y col. (6 casos)	c.664C4T p.Arg222Cys c.688G4C p.Gly230Arg	4 días	Hipotonía, problemas para alimentarse, convulsiones	0,12	ND	ND	RMM moderado
	c.794G4A p.Arg265His	3 días	Hipotonía, problemas para alimentarse, apnea	0,24	ND	ND	Fallecimiento
	c.794G4A p.Arg265His	1 día	Hipotonía, problemas para alimentarse, apnea	0,17	ND	ND	RMM grave
	c.794G4A p.Arg265His	5 días	Hipo, hipotonía, problemas para alimentarse, apnea	0,10	ND	ND	Fallecimiento
	G269D	ND	ND	ND	ND	ND	RMM grave
Nanao y col. (2 casos)	R320H y G47R	9 años	Convulsiones y RMM	Elevado	ND	Atrofia cerebral	RMM leve
Nuestro caso	c.565C>T, p.Q189	1 día	Hipotonía, letargo, hipo	0,17	Actividad de puntas y ondas en áreas centro- temporales bilaterales	Hemorragia subdural en área frontal	RMM grave y convulsiones resistentes al tratamiento

ND: no disponible, RMM: retraso mental y motriz

período neonatal, y los que sobreviven suelen tener retraso mental grave y convulsiones resistentes al tratamiento. Recientemente, Swanson y col.,<sup>9</sup> publicaron predictores bioquímicos y moleculares para el pronóstico de la hiperglicinemia no cetósica. En este estudio de 124 pacientes, 26 (21%) fallecieron durante el período neonatal o la primera infancia. Los 56 pacientes (45%) con HNC grave tenían un desarrollo muy deficiente uniforme, limitados a sonreír o, raramente, capaces de voltearse de lado a boca abajo. El seguimiento de estos pacientes debe enfocarse en las convulsiones y el neurodesarrollo.

Desafortunadamente, la pesquisa sistemática de HNC en los recién nacidos es probable que no sea beneficiosa ya que no es posible identificar a los neonatos que podrían beneficiarse del tratamiento temprano. Tan y col.,<sup>10</sup> demostraron que los neonatos con HNC no suelen tener

una concentración de glicina en sangre lo suficientemente elevada a las 48-72 horas de vida como para identificarlos mediante las estrategias de detección sistemática en los recién nacidos.

## CONCLUSIÓN

La hiperglicinemia no cetósica es un trastorno metabólico autosómico recesivo muy raro que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos con hipo, convulsiones, espasmos mioclónicos, succión débil e hipotonía. En estos pacientes, debe evaluarse la proporción de glicina en LCR/plasma si presentan manifestaciones clínicas indicativas de alguna forma de hiperglicinemia no cetósica. Después de realizar pruebas metabólicas, debe hacerse un análisis molecular para respaldar el asesoramiento genético y obtener un diagnóstico prenatal en los embarazos posteriores. No fue posible establecer

una correlación genotipo-fenotipo sobre la base de los conocimientos actuales. En el futuro, deben realizarse estudios moleculares y funcionales en grandes grupos de pacientes para utilizar los resultados genéticos en la práctica clínica. ■

## REFERENCIAS

1. Hennermann JB. Clinical variability in glycine encephalopathy. *Future Neurol* 2006;1(5):621-30.
2. Azize NA, Ngah WZ, Othman Z, Md Desa N, et al. Mutation analysis of glycine decarboxylase, aminomethyltransferase and glycine cleavage system protein-H genes in 13 unrelated families with glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 2014;59(11):593-7.
3. Yilmaz BS, Kor D, Ceylaner S, Mert GG, et al. Two novel missense mutations in nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2015;30(6):789-92.
4. Verissimo C, Garcia P, Simões M, Robalo C, et al. Nonketotic hyperglycinemia: a cause of encephalopathy in children. *J Child Neurol* 2013;28(2):251-4.
5. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):509-13.
6. Kure S, Kato K, Dinopoulos A, Gail C, et al. Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat* 2006;27(4):343-52.
7. Toone JR, Applegarth DA, Levy HL, Coulter-Mackie MB, et al. Molecular genetic and potential biochemical characteristics of patients with T-protein deficiency as a cause of glycine encephalopathy (NKH). *Mol Genet Metab* 2003;79(4):272-80.
8. Nanao K, Okamura-Ikeda K, Motokawa Y, Danks DM, et al. Identification of the mutations in the T-protein gene causing typical and atypical nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 1994;93(6):655-8.
9. Swanson MA, Coughlin CR Jr, Scharer GH, Szerlong HJ, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol* 2015;78(4):606-18.
10. Tan ES, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Non-ketotic hyperglycinemia is usually not detectable by tandem mass spectrometry newborn screening. *Mol Genet Metab* 2007;90(4):446-8.

# Nonketotic hyperglycinemia: novel mutation in the aminomethyl transferase gene. Case report

Pinar Gencpinar, M.D.<sup>a</sup>, Dilek Çavuşoğlu, M.D.<sup>b</sup>, Ömer Özbeyler, M.D.<sup>c</sup>, Özge Ö. Kaya, M.D.<sup>d</sup>, Figen Baydan, M.D.<sup>a</sup>, Nihal Olgac Dundar, Asc. Prof. Dr.<sup>b</sup>

## ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia is a rare autosomal recessively inherited metabolic disorder, caused by a deficiency in the mitochondrial glycine cleavage system.

The overall incidence of nonketotic hyperglycinemia is unknown, but is higher in certain populations such as north Finland (1/12,000) and British Colombia (1/63,000). Three genes (GLDC, AMT and GCSH) are known to cause nonketotic hyperglycinemia. Mutations in the AMT gene are responsible for 20% of nonketotic hyperglycinemia cases. We describe a novel stop codon mutation (c.565C>T, p.Q189\*) in AMT gene in a four-month male infant with nonketotic hyperglycinemia. **Key words:** seizure, hiccups, AMT gene mutation, infant, hypotonia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e142>

## INTRODUCTION

Non-ketotic hyperglycinemia (NKH) is an autosomal recessive inborn error of glycine metabolism, resulting in the accumulation of large amounts of glycine in body fluids and severe neurologic disturbances immediately after birth.<sup>1</sup> This metabolic disorder is due to a defect in the liver enzyme complex, termed the glycine cleavage system. Although GLDC (glycine decarboxylase) gene mutation had been known the most seen mutation, recent studies showed that AMT gene mutation is reported with similar frequency to that of GLDC gene.<sup>2</sup> We report a novel stop codon mutation in AMT gene in NKH.

## CASE

A four-month male infant was hospitalized with hiccups, hypotonia and lethargy. There were no dead of any infant or miscarriage in his family history. In his background, he was hospitalized in his first day with seizure and hypotonia and was commenced on intravenous antibiotics for sepsis. He developed apneic episodes and was then intubated and ventilated. Phenobarbital and levetiracetam was begun for his seizures. Blood cultures were negative and C-reactive protein was normal. Electroencephalography (EEG) indicated spike-wave activity in bilateral centro-temporal areas. Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrates subdural hemorrhage in frontal area. Cerebrospinal fluid study (CSF) indicated a normal leukocyte count and protein and glucose levels. The gram stain and culture and viral examination of CSF were negative. Serum glucose, lactate, ammonia and biotinidase activity; blood gas; acylcarnitine profile; urinary organic acids and ketones were performed to diagnose early childhood epilepsy neurometabolic disorders-related such as Menkes disease, Zellweger syndrome, biotinidase deficiency and glutaric aciduria. Cerebrospinal fluid/plasma glycine ratio was 0.17 (normal < 0.08). Molecular analysis was performed by direct sequencing of *GLDC*, *AMT*, and *GCSH* genes. The child was homozygous for a sequence modification: the substitution of a cytosine by thymine at position 565 (c.565C>T, p.Q189\*) in the AMT gene. His parents had heterozygous mutation in same gene (*Figure 1*). This mutation was not mentioned in the databases. He received midazolam infusion because of his intractable seizures, when he was five month old. Multifocal epileptic discharges and epileptic encephalopathy was determined on his EEG at this time. One week after starting midazolam infusion his seizures reduced and midazolam therapy was stopped. He was discharged with clonazepam, vigabatrin and phenobarbital. On his last admission, when he was 8 month old, he was seizure-free with topiramate (7.5 mg/kg/day), levetiracetam (34 mg/kg/day) and clobazam (1 mg/kg/day). He has severe hypotonia and developmental

- Department of Pediatric Neurology, Tepecik Training of Research Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Pediatric Neurology, İzmir Katip Çelebi University, Izmir, Turkey.
- Department of Pediatrics, İzmir Katip Çelebi University, Izmir, Turkey.
- Department of Genetic Diagnosis Center, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey.

*E-mail address:*  
Nihal Olgac Dundar, M.D.: [nodundar@gmail.com](mailto:nodundar@gmail.com)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 8-14-2015  
Accepted: 11-9-2015

delay. The family was informed about the test results in a genetic counseling session. Recurrence risk for homozygous status was given as 25 percent for each pregnancy. Preimplantation/prenatal genetic diagnosis options were discussed for further pregnancies.

## DISCUSSION

Here we report a novel mutation (c.565C>T, p.Q189<sup>\*</sup>) of AMT gene in a male infant. The substitution of a cytosine by thymine at position 565 leads to a stop codon and therefore the synthesis of T protein stops. T protein (a tetrahydrofolate-requiring enzyme) was a component of the glycine cleavage system. Because of T protein deficiency, glycine accumulates in central nervous system, predominantly in the brain stem and spinal cord and causes hypotonia and apnea. On the other hand, excess glycine demonstrates an agonistic effect to glutamate of the excitatory N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR), account for seizures and long-term neurologic defects. Thirty-two patients, who had mutation in AMT gene, were published in the literature up to date (Table 1).<sup>2-8</sup> Unfortunately, because most reported mutations seem to be rare or private, it is very difficult to predict phenotype from genotype. Kure et al<sup>6</sup> published 11 cases with AMT mutation. Two of 11 had homozygous and

the rest had compound heterozygous mutations. Nine of them were presented to hospital in the first few days similarly our case. Most of cases had elevated CSF/Plasma Glycine Ratio. Yilmaz et al<sup>3</sup> presented one case, which was admitted with lethargy, seizures and respiratory insufficiency and had burst-suppression pattern on his EEG. Most of published cases had similar clinical features such as lethargy, intractable seizures or burst suppression pattern on the EEG and elevated CSF/Plasma Glycine ratio (>0.08). Interestingly Verissimo et al<sup>4</sup> published one case, which had mildly elevated CSF/Plasma Glycine ratio (0.07) and mutation in AMT gene. Therefore molecular analyze should keep in mind in suspected patients even CSF/Plasma Glycine ratio was normal. Recently Azize et al<sup>2</sup> published 6 cases with AMT mutation. Clinical features and prognosis of these cases were similar to our case. As distinct from these cases Nanao et al<sup>8</sup> published an atypical case with compound heterozygous R320H and G47R mutation in AMT gene, which had mild motor-mental retardation. Our case had subdural hemorrhage in frontal area in his MRI. The database about MRI in AMT mutation was insufficient. There was no available data about radiological features except six patients. Three of them had hypoplasia of corpus callosum, one had hypomyelination in both cerebral hemispheres, one had cerebral atrophy and our case had subdural hemorrhage in frontal area.

There wasn't any curative treatment in this disease. Treatment commonly involves sodium benzoate given to lower plasma glycine levels, dextromethorphan with the intent to reduce the excessive stimulating activity of glycine on N-methyl-D-aspartate receptors and antiepileptic drugs to control seizures. The outcome is poor, some patients dying during the newborn period; survivors usually exhibit severe mental retardation and intractable seizures. Swanson et al<sup>9</sup> published biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia recently. In this study of 124 patients, there were 26 patients (21%) who died in the neonatal or early infantile period. The fifty-six patients (45%) with severe outcome NKH represent a uniform very poor development limited to smiling, or rarely able to roll from side to prone. These patients should be follow-up in terms of seizures and neurodevelopmental status. Unfortunately, newborn screening for NKH is unlikely to be beneficial, as those babies who

FIGURE 1. DNA sequence of AMT gene from patient, mother and father respectively (mutation region were marked).

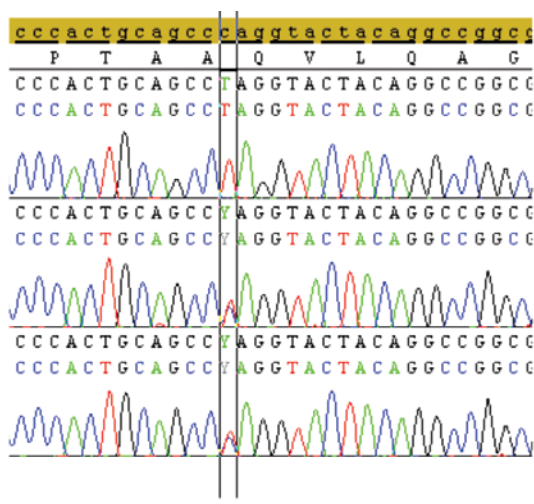


TABLE 1. Clinical and genetic features of AMT gen mutations

	Mutation	Age of onset	Clinical features	CSF/Plasma Glycine Ratio	EEG	MRI	Prognosis
Yilmaz et al.	c.339G>A,p.Q113Q	1st day	Lethargy, Seizures Respiratory insufficiency	0.29	Burst suppression pattern	hypomyelination in both cerebral hemispheres	NA
Verissimo et al. (2 cases)	p.H83R	2.5 month	Multifocal, severe seizures	0.07	Burst suppression pattern	NA	NA
	p.H83R	6th day	Hypotonia and feeding difficulties	0.15	Periodic pattern of burst suppression	NA	NA
Cusmai et al.	(p.Arg320His)	ND	Hypotonia, apnea, lethargy, myoclonic jerks and tonic spasms	0.37	Synchronous suppression burst pattern.	Corpus callosum hypoplasia	Severe MMR
Kure et al. (11 cases)	c.230C>T	1st day	NA	0,24	NA	NA	NA
	c.125A>G	1st day	NA	0,27	NA	NA	NA
	c.471+2T>C and c.887G>A	1st day	NA	0,26	NA	NA	NA
	c.54delC and c.826G>C	1st day	NA	0,34	NA	NA	NA
	c.147delG and c.970_972delATG	1st day	NA	0,11	NA	NA	NA
	c.60delG and c.471+2T>C	2nd day	NA	0,19	NA	NA	NA
	c.982_972GC>T and c.452_466del	2nd day	NA	0,17	NA	NA	NA
	c.212A>C and c.217C>T	2nd day	NA	0,16	NA	NA	NA
	c.61delC and c.535delC	2nd day	NA	0,08	NA	NA	NA
	Homozygous c.139G>T c.136G>A and c.230C>T	6th day	NA	0,08	NA	NA	NA
Toone et al. (8 cases)	R320H	NA	NA	0,16	NA	NA	NA
	Q192X	NA	NA	ND	NA	NA	NA
	R320H and N145I	NA	NA	ND	NA	NA	NA
	R320H and IVS7-1Gè A	NA	NA	0,19	NA	NA	NA
	IVS7-1Gè A and R296H	NA	NA	0,22	NA	NA	NA
	IVS7-1GèA and R296H	NA	NA	0,13	NA	NA	NA
	Homozygous R320H	6th months	NA	0,09	NA	NA	NA
	V212A+ Y225C	NA	NA	0,17	NA	NA	NA
Azize et al. (6 cases)	c.826G4C p.Asp276His c.982delG p.Ala328fs	1st day	Hypotonia, poor feeding, apnea, seizure	0.38	Burst-Suppression	Corpus callosum hypoplasia	Severe MMR
	c.664C4T p.Arg222Cys c.688G4C p.Gly230Arg	2nd day	Hypotonia, poor feeding, apnea, seizure	0.11	Burst-Suppression	Corpus callosum hypoplasia	Moderate MMR
	c.664C4T p.Arg222Cys c.688G4C p.Gly230Arg	4th day	Hypotonia, poor feeding, seizure	0.12	NA	NA	Moderate MMR
	c.794G4A p.Arg265His	3rd day	Hypotonia, poor feeding, apnea	0.24	NA	NA	Died
	c.794G4A p.Arg265His	1st day	Hypotonia, poor feeding, apnea	0.17	NA	NA	Severe MMR
	c.794G4A p.Arg265His	5th day	Hiccup, Hypotonia, poor feeding, apnea	0.10	NA	NA	Died
Nanao et al. (2 cases)	G269D	NA	NA	NA	NA	NA	Severe MMR
	R320H and G47R	9 years	Seizures and MMR	Elevated	NA	Cerebral Atrophy	Mild MMR
Our Case	c.565C>T, p.Q189	1st day	Hypotonia, lethargy, hiccups	0.17	Spike-wave activity in bilateral centro-temporal areas	Subdural hemorrhage in frontal area	Severe MMR and intractable seizures



might benefit from early treatment could not be identified. Tan et al<sup>10</sup> showed that babies with NKH do not usually have a sufficiently elevated blood glycine level at 48-72 h of life for identification by current newborn screening strategies.

## CONCLUSION

Nonketotic hyperglycinemia is a very rare autosomal recessive metabolic condition and should be included as a differential diagnosis in an unwell neonate presenting with hiccup, seizures, myoclonic jerks, poor sucking and hypotonia. Cerebrospinal fluid/plasma glycine ratio and plasma glycine levels should be evaluated in patients, whose clinical manifestations are suspicious for any form of nonketotic hyperglycinemia. After metabolic testing, molecular analysis should be performed to support genetic counseling and provide prenatal diagnosis for next pregnancies. Genotype-phenotype correlation wasn't able to determine with current knowledge. Further molecular and functional studies in large patient groups are necessary to use genetic results in clinical practice. ■

## REFERENCES

1. Hennermann JB. Clinical variability in glycine encephalopathy. *Future Neurol* 2006;1(5):621-30.
2. Azize NA, Ngah WZ, Othman Z, Md Desa N, et al. Mutation analysis of glycine decarboxylase, aminomethyltransferase and glycine cleavage system protein-H genes in 13 unrelated families with glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 2014;59(11):593-7.
3. Yilmaz BS, Kor D, Ceylaner S, Mert GG, et al. Two novel missense mutations in nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2015;30(6):789-92.
4. Veríssimo C, Garcia P, Simões M, Robalo C, et al. Nonketotic hyperglycinemia: a cause of encephalopathy in children. *J Child Neurol* 2013;28(2):251-4.
5. Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):509-13.
6. Kure S, Kato K, Dinopoulos A, Gail C, et al. Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT, and GCSH in nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat* 2006;27(4):343-52.
7. Toone JR, Applegarth DA, Levy HL, Coulter-Mackie MB, et al. Molecular genetic and potential biochemical characteristics of patients with T-protein deficiency as a cause of glycine encephalopathy (NKH). *Mol Genet Metab* 2003;79(4):272-80.
8. Nanao K, Okamura-Ikeda K, Motokawa Y, Danks DM, et al. Identification of the mutations in the T-protein gene causing typical and atypical nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 1994;93(6):655-8.
9. Swanson MA, Coughlin CR Jr, Scharer GH, Szerlong HJ, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol* 2015;78(4): 606-18.
10. Tan ES, Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Non-ketotic hyperglycinemia is usually not detectable by tandem mass spectrometry newborn screening. *Mol Genet Metab* 2007;90(4):446-8.

# Tratamiento endovascular en arteritis de Takayasu. Presentación de un caso clínico

## *Endovascular intervention in Takayasu Arteritis. Case report*

Dra. Marisa Di Santo<sup>a</sup>, Dra. Érica V. Stelmaszewski<sup>a</sup> y Dra. Alejandra Villa<sup>a</sup>

### RESUMEN

Una paciente de cuatro años concurrió a la Guardia por edemas e hipertensión arterial. Al momento del examen físico, se detectó disminución del pulso en el brazo izquierdo y ausente en los miembros inferiores, con diferencia de tensión arterial mayor de 10 mmHg entre los miembros superiores. Se realizó un ecocardiograma, en el que se observó coartación grave de la aorta a nivel abdominal y disfunción ventricular. Con la sospecha de arteritis de Takayasu, se completaron estudios con angiografía cardíaca, que confirmó una desconexión de la arteria subclavia izquierda y estrechez grave en la aorta abdominal. El diagnóstico definitivo fue de arteritis de Takayasu. Se realizó una angioplastia con estent por Hemodinamia en la aorta abdominal, con buenos resultados posteriores. Mejoraron los pulsos de los miembros inferiores, y se obtuvieron valores normales de la tensión arterial. En el ecocardiograma, mejoró la función ventricular, y el gradiente en la zona de coartación se redujo significativamente.

**Palabras clave:** arteritis de Takayasu, estents, coartación aórtica, angioplastia.

### ABSTRACT

A four year old patient with no medical history was admitted to our hospital's Emergency Department, suffering from edema and hypertension. During physical examination a low pulse was detected in the left arm and a lack of pulses in lower limbs, with a blood pressure difference greater than 10 mmHg between both arms. An echocardiogram demonstrated severe aortic abdominal coarctation and ventricular dysfunction. Takayasu arteritis was diagnosed and cardiac angiography was performed. Disconnection of left subclavian artery and severe tightness at the abdominal aorta were confirmed. The definitive diagnosis was Takayasu arteritis. Angioplasty with stent was performed in abdominal aorta, with good subsequent results. The pulses improved in the lower limbs, and normal blood pressure values without gradient between all members were registered. The echocardiogram improved ventricular function and the gradient in the coarctation area was significantly reduced.

**Key words:** Takayasu arteritis, stents, aortic coarctation, angioplasty.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e147>

a. Servicio de Cardiología Infantil.  
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Érica V. Stelmaszewski, eryvictoria@yahoo.com.ar

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 24-8-2015

Aceptado: 18-11-2015

### INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa idiopática crónica, que afecta a la aorta y a sus ramas principales. Su descripción original data de 1908.<sup>1</sup> Es poco común en pediatría, aunque existen numerosas publicaciones en niños y, especialmente, en adultos, que analizan la sintomatología y la presentación clínica, los métodos de estudio, el tratamiento, el seguimiento y el pronóstico.<sup>2-13</sup>

Si bien existen varias posibilidades de criterios diagnósticos, con frecuencia, se utilizan los publicados en 1990 por el Colegio Americano de Reumatología,<sup>13</sup> quienes establecieron seis simples y prácticos criterios:

- Comienzo antes de los 40 años.
- Claudicación de una extremidad.
- Disminución del pulso arterial braquial.
- Diferencia de la presión sistólica mayor de 10 mmHg entre los brazos.
- Soplos sobre las arterias subclavias y/o la aorta.
- Evidencias radiológicas de estenosis u oclusión de la arteria aorta y de sus ramas principales.

La presencia de tres o más de estos criterios demostró una sensibilidad diagnóstica del 90,5% con una especificidad del 97,8%.

La afectación de la aorta abdominal y de las arterias renales uni- o bilateralmente es común, lo que puede llevar a hipertensión arterial e isquemia renal. En los adultos, se describe entre un 33% y un 83% de hipertensión<sup>6-8</sup> y la mayoría de las publicaciones pediátricas muestran la hipertensión como una de las características principales.<sup>4,5</sup>

Últimamente, los progresos en técnicas de imagen permiten diagnosticar con exactitud y contribuyen al seguimiento de este tipo de pacientes, entre los que se destacan la resonancia nuclear magnética (RNM), la angiorresonancia magnética (angio-RNM), la tomografía computarizada (TC), la angiografía computarizada (angio-TAC), la ecografía doppler y la tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*; PET, por sus siglas en inglés).

Nuestro objetivo es presentar a una paciente, cuyo diagnóstico se hizo en la etapa de remisión de la enfermedad, en la que las lesiones y las secuelas de los vasos ya estaban instaladas, y lo novedoso del caso es el tratamiento realizado (angioplastia con estent de la coartación abdominal).

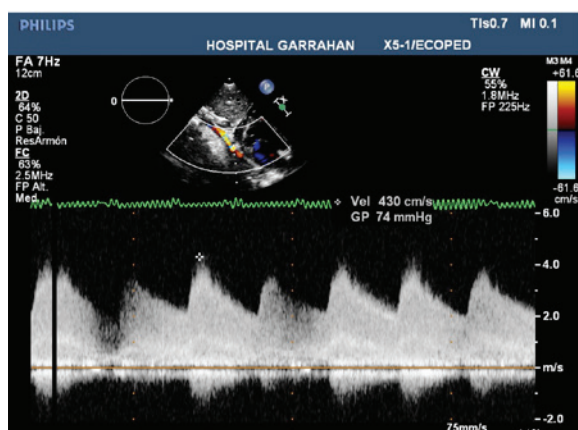
Existen trabajos que comparan el tratamiento quirúrgico con el tratamiento endovascular y resaltan que los pacientes sometidos a cirugía tienen menor tasa de recurrencia, pero las complicaciones (incluso fatales) son mayores que en los pacientes que se someten a la revascularización por angioplastia.<sup>14,15</sup>

### CUADRO CLÍNICO

Paciente de cuatro años, sin antecedentes patológicos, que concurrió a la Guardia del Hospital por edemas e hipertensión arterial (128/87 mmHg). Se encontraba afebril. En un primer momento, se sospechó síndrome nefrítico, que se descartó con el análisis de laboratorio normal (glóbulos blancos: 10 000, 50% de neutrófilos/40% de leucocitos; hemoglobina: 10 mg/dl; plaquetas: 329 000; albúmina: 3,9 mg/dl; creatinina: 0,5 mg/dl; urea: 34 mg/dl; orina completa sin proteinuria ni hematuria).

Al momento del examen físico, se detectó una disminución del pulso en el brazo izquierdo y ausente en los miembros inferiores, con diferencia de tensión arterial (TA) mayor de 10 mmHg entre los miembros superiores (TA del miembro superior derecho: 128/87 mmHg; miembro superior izquierdo: 110/79 mmHg; miembro inferior derecho: 78/49 mmHg; miembro inferior izquierdo: 88/59 mmHg).

FIGURA 1. Ecocardiograma: coartación grave de la aorta abdominal con gradiente de 74 mmHg

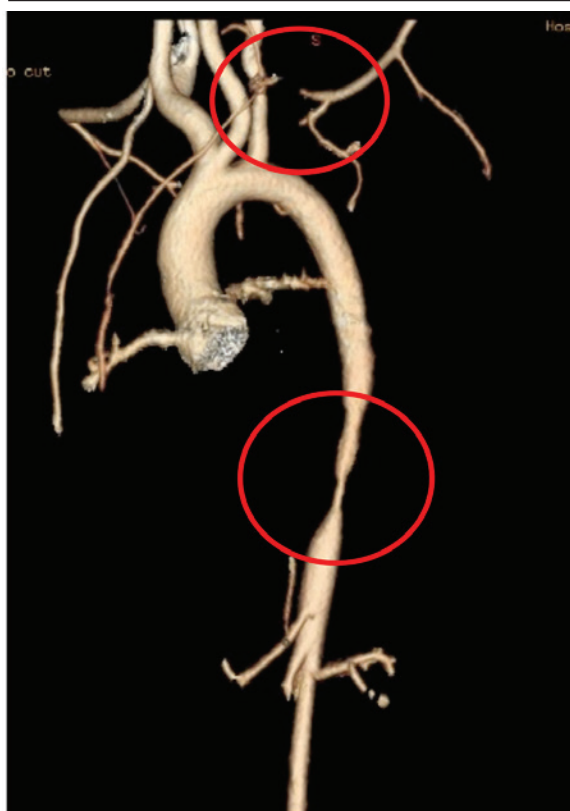


En la radiografía de tórax (Rx Tx), presentaba cardiomegalia grave a expensas de cavidades izquierdas y signos de congestión pulmonar. En el electrocardiograma, se observaban trastornos difusos de la repolarización con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

En nuestro Laboratorio de Ecocardiografía (Servicio de Cardiología), realizamos un ecocardiograma, en el que se observó coartación grave de la aorta a nivel abdominal (gradiente de 74 mmHg con corrida diastólica) y disfunción ventricular (fracción de acortamiento de 9%) (Figura 1). Con la sospecha de arteritis de Takayasu, se completaron los estudios con angiografía cardíaca (Figura 2), que confirmó una desconexión de la arteria subclavia izquierda y estrechez grave en la aorta abdominal.

El diagnóstico definitivo fue de arteritis de Takayasu en estadio de remisión (la paciente cumplía 4/6 criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología). El Servicio de Hemodinamia Infantil (cardiólogos

FIGURA 2. Angiotomografía que demuestra una desconexión de la arteria subclavia izquierda y coartación grave de la aorta abdominal



hemodinamistas) realizó una angioplastia con estent en la aorta abdominal, con buenos resultados posteriores (Figuras 3 y 4). Mejoraron los pulsos de los miembros inferiores, y se obtuvieron valores normales de TA y sin gradiente entre todos los miembros. En el ecocardiograma, mejoró la función ventricular (fracción de acortamiento de 25%), y el gradiente en la zona de coartación se redujo significativamente (gradiente de 13 mmHg).

## DISCUSIÓN

La arteritis de Takayasu es una enfermedad vascular sistémica progresiva y crónica, que ocasiona isquemia en los órganos vitales, incrementa la morbimortalidad, limita la supervivencia y produce un grave deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

En una gran proporción de los pacientes, el diagnóstico se retrasa en un período de meses a años y se diagnostica, incluso, cuando la lesión arterial es extensa. La inflamación crónica puede ocasionar estenosis localizada, oclusión, dilatación y formación de aneurismas en las arterias afectadas.

Las manifestaciones clínicas inespecíficas al inicio de la enfermedad, la baja incidencia de la enfermedad y el impacto clínico de las lesiones isquémicas fortalecen la necesidad de establecer un diagnóstico temprano y oportuno.

El diagnóstico precoz en la etapa aguda de la arteritis de Takayasu es difícil de sospechar. Esta etapa es el momento apropiado para el tratamiento médico antiinflamatorio (corticoides-inmunosupresores) que evite las secuelas.

El hallazgo de laboratorio más importante en la etapa aguda es el aumento de la proteína C reactiva y eritrosedimentación.

Es recomendable realizar el tratamiento de revascularización (quirúrgico vs. hemodinámico) en la etapa de remisión, en la que las lesiones ya están instaladas. En la etapa aguda, el riesgo de reestenosis y lesiones vasculares es mayor (por la friabilidad del tejido).<sup>14,15</sup>

El uso combinado de las herramientas diagnósticas tomografía, resonancia y PET ha mejorado la detección de las lesiones de forma precoz.

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras causas de vasculitis de grandes vasos: aortitis inflamatoria (sífilis, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, espondiloartropatías, enfermedad de Kawasaki y arteritis de células gigantes), anomalías del desarrollo (coartación de aorta, síndrome de Marfan).

El seguimiento de esta patología incluye el control con ecocardiograma doppler color cardíaco y de aorta abdominal, y, últimamente, se ha utilizado la PET. Permite la identificación temprana de todos los vasos afectados, los cuales

FIGURA 3. Cateterismo previo a la colocación del estent, en el que se observa una coartación grave a nivel abdominal

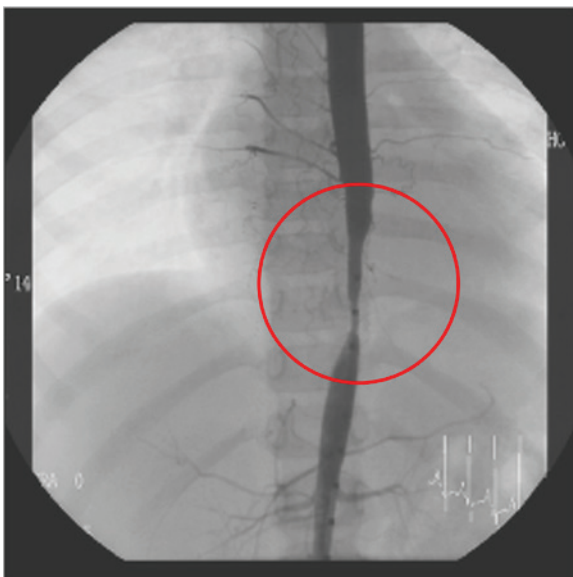


FIGURA 4. Cateterismo posterior a la colocación del estent, en el que se observa una mejoría de la luz del vaso





muestran, debido a la actividad inflamatoria, un aumento de la captación de F18-desoxiglucosa. Es posible, de este modo, el diagnóstico precoz de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta terapéutica, dado que la captación disminuye con la remisión.

La arteritis de Takayasu es una enfermedad vascular sistémica progresiva y crónica, que ocasiona isquemia en los órganos vitales, limita la supervivencia y produce un grave deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Se reporta un compromiso en las actividades de la vida diaria en el 74% de los pacientes e incapacidad laboral hasta en el 23%, lo que permite comprender el impacto socioeconómico de este tipo de vasculitis.<sup>14</sup> ■

## REFERENCIAS

1. Feld LG, Weiss RA, Weiner S, Greifer I. Takayasu's arteritis. Asymptomatic presentation in a two-year-old boy. *NY State J Med* 1983;83(2):229-31.
2. Saieh C, Yurlow E, Arce JD, Puga F, et al. Arteritis de Takayasu en un lactante. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1985;42(2):135-9.
3. Lacombe M. Localisations réno-aortiques de la maladie de Takayasu. *Ann Chir* 2002;127(4):268-75.
4. Baumgartner D, Sailer-Höck M, Baumgartner C, Trieb T, et al. Reduced aortic elastic properties in a child with Takayasu arteritis: case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2005;164(11):685-90.
5. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55(7):481-6.
6. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: reports of 272 cases. *ANZ J Surg* 2005;75(3):110-7.
7. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, et al. EULAR/ PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):936-41.
8. Andrew J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):995-1000.
9. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1793-8.
10. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, et al. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 2003;108(12):1474-80.
11. Castellanos AZ, Campos LA, Liphaut LB, Marino JC, et al. Arteritis de Takayasu. *An Pediatr (Barc)* 2003;58(3):211-6.
12. Fraga A, Medina F. Takayasu's arteritis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4(1):30-8.
13. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1129-34.
14. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012;125(6):813-9.
15. Lee GY, Jeon P, Do YS, Sung K, et al. Comparison of outcomes between endovascular treatment and bypass surgery in Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 2014;43(2):153-61.



# Reacción sistémica tras la ingesta de una oruga procesionaria del pino. ¿Manejo conservador?

*Systemic reaction after pine processionary caterpillar ingestion. Conservative management?*

Dra. Esther Casado Verrier<sup>a</sup>, Dr. Miguel A. Carro Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. María de la Parte Cancho<sup>a</sup> y Dr. Roi Piñeiro Pérez<sup>a</sup>

## RESUMEN

La oruga procesionaria del pino, forma larvaria de la mariposa nocturna *Thaumetopoea pityocampa*, es una de las principales plagas forestales del sur de Europa. Con frecuencia, estas orugas producen reacciones locales en humanos debidas a los pelillos urticantes microscópicos que las recubren. La mayoría de los síntomas ocasionados son cutáneos, como urticaria aguda, y son mucho más infrecuentes las reacciones sistémicas.

Se presenta un caso de reacción sistémica, con edema orofacial, babeo y urticaria tras la ingesta de una oruga procesionaria del pino en un lactante de 11 meses, en el cual el tratamiento farmacológico fue suficiente para la resolución de los síntomas. No tuvo, en ningún momento, compromiso de la vía aérea ni otros datos de anafilaxia, por lo que se desestimaron actuaciones más agresivas, como intubación orotraqueal, endoscopia o laringoscopia.

**Palabras clave:** insectos, reacción a cuerpo extraño, anafilaxia, urticaria, niños.

## ABSTRACT

The larval form of the moth *Thaumetopoea pityocampa*, known as pine processionary caterpillar, is one of the main forest pests in southern Europe. Often, these caterpillars cause local reactions in humans, due to their microscopic stinging hairs. Most symptoms affect skin, in form of acute urticaria. Systemic reactions are rare. An eleven month old infant with a systemic reaction after ingestion of a pine processionary caterpillar is presented. The boy reached the Emergency Room with orofacial edema, drooling and urticaria. Drug treatment was enough to resolve the symptoms. The patient did not present airway commitment, nor anaphylaxis data at any moment, so more aggressive actions, such as endotracheal intubation, endoscopy or laryngoscopy, were rejected.

**Key words:** insects, foreign-body reaction, anaphylaxis, urticaria, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e151>

a. Hospital General de Villalba. Madrid. España.

**Correspondencia:**  
Dr. Roi Piñeiro Pérez: [roi.pineiro@hgvillalba.es](mailto:roi.pineiro@hgvillalba.es).

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 25-8-2015

Aceptado: 9-12-2015

## INTRODUCCIÓN

Los lepidópteros constituyen un orden de insectos con más de 150 000 especies,<sup>1</sup> de las cuales 5000 son autóctonas de Europa.<sup>2</sup> Se caracterizan por tener una forma adulta, comúnmente conocida como mariposa, y una forma larvaria, conocida como oruga. Esta última es la causante de la mayoría de las reacciones patológicas en humanos. La oruga procesionaria del pino, forma larvaria de la mariposa nocturna *Thaumetopoea pityocampa* (TP), está considerada una de las principales plagas forestales del sur de Europa y es la causa más frecuente de reacciones locales a lepidópteros en España. Debe su nombre a su peculiar forma de desplazarse en fila, una tras otra, como en procesión.

La incidencia de reacciones en humanos es cada vez mayor, debido a la expansión de zonas residenciales a la periferia de las ciudades, mucho más próximas a pinares infestados por procesionaria.<sup>3-6</sup> Aunque puede ocasionar patología durante todo el año, la mayor incidencia se produce en los meses de enero a mayo, que es cuando estas orugas abandonan los pinos y, por tanto, existe mayor posibilidad de contacto.<sup>6</sup>

Las orugas están cubiertas de pelillos urticantes microscópicos y de diversas sustancias tóxicas, que han desarrollado como mecanismo de defensa frente a los múltiples depredadores de los que son víctimas. Estos mecanismos defensivos son los responsables de las reacciones en los humanos,<sup>7,8</sup> habitualmente por contacto directo, aunque también a través del aire e, incluso, tras la ingesta de la propia oruga, fenómeno sobre el que hay algunos casos descritos.<sup>9-13</sup>

Los pelillos urticantes penetran en la epidermis y las mucosas, y causan reacciones, fundamentalmente, por dos mecanismos: inmediato, mecánico-irritativo tras clavarse los pelillos, que ocurre en todos los individuos expuestos y se debe a la liberación de histamina; y alérgico, mediado por inmunoglobulina E frente a diversas proteínas de la oruga, que se

manifiesta solo en individuos susceptibles y ocasiona reacciones más graves.<sup>5-8</sup>

En la mayoría de los casos, la clínica que aparece es exclusivamente cutánea (dermatitis de contacto y urticaria aguda), aunque también pueden ocasionar rinitis, conjuntivitis y, con escasa frecuencia, reacciones sistémicas, como crisis asmáticas, angioedema o anafilaxia.<sup>10,11</sup>

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un niño con un importante edema orofacial, babeo y urticaria tras la ingesta accidental de una oruga procesionaria del pino, en el cual el manejo conservador fue suficiente para la resolución de los síntomas.

Una madre acudió al Servicio de Urgencias, en abril de 2015, con su hijo de 11 meses, previamente sano, quien se había introducido una oruga procesionaria del pino en la boca mientras jugaba en el parque. La madre había intentado su extracción manual, sin conseguirla y sin poder evitar su ingesta. Inmediatamente después, el niño presentó edema de labios, que se extendió con rapidez al resto de la cara (*Figura 1*).

Al momento de su llegada al Servicio de Urgencias, aproximadamente, media hora tras la ingesta, presentó un edema de cara, labios y lengua, así como lesiones urticariales en el cuello y el tercio superior del tórax e hiperemia conjuntival bilateral. No presentó edema

de úvula, signos de dificultad respiratoria, sibilancias ni babeo en ese momento. El resto de la exploración física fue normal, salvo por la irritabilidad y el llanto continuo. Sus constantes hemodinámicas y respiratorias estaban dentro de los límites normales para su edad.

Dada la importante afectación orofaríngea y el potencial riesgo de progresión, se inició una monitorización respiratoria, se canalizó la vía periférica y se administró tratamiento intravenoso con hidrocortisona (5 mg/kg) y dexclorfeniramina (0,15 mg/kg). Media hora después de la administración, presentó un empeoramiento de la urticaria en el tronco e inició un babeo continuo sin signos de dificultad respiratoria (*Figura 2*), por lo que se administró una dosis de adrenalina por vía intramuscular. Inicialmente, el paciente mejoró, pero, a las dos horas, presentó de nuevo un ligero aumento del edema, por lo que se administró una segunda dosis de adrenalina intramuscular. A continuación, tuvo una mejoría clínica franca, pero persistió el edema en los labios y la lengua, y continuó con el babeo, así como dificultad para la ingesta, por lo que ingresó en la Unidad de Hospitalización Pediátrica para continuar el tratamiento intravenoso con metilprednisolona (2 mg/kg/día), dexclorfeniramina (0,15 mg/kg/dosis cada 6 horas) y fluidoterapia. Durante las siguientes 48 horas, el edema orofacial y el

FIGURA 1. Edema de cara, labios y lengua a la llegada del paciente a nuestro Servicio de Urgencias Pediátricas

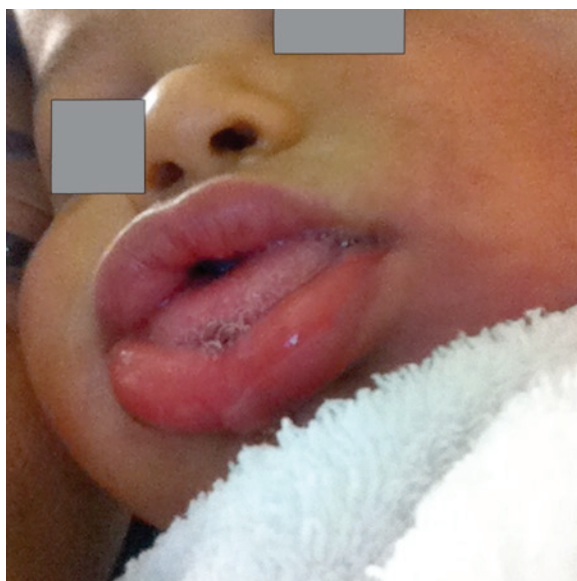


FIGURA 2. Babeo continuo a la media hora de su llegada a Urgencias, con discreta mejoría del edema facial



babeo mejoraron de manera progresiva hasta su desaparición completa y, finalmente, se observó la expulsión en las heces de la oruga procesionaria del pino ingerida.

A lo largo de todo el ingreso, se mantuvo una vigilancia estrecha y monitorización de constantes hemodinámicas y respiratorias, que se encontraron, en todo momento, dentro del rango normal y no se presentaron datos de compromiso de la vía aérea ni sintomatología digestiva.

Tres días después de la ingesta, fue dado de alta, asintomático y tras comprobar la adecuada tolerancia oral (Figura 3).

## DISCUSIÓN

Las reacciones locales cutáneas tras el contacto con la oruga procesionaria del pino son frecuentes en áreas endémicas, sobre todo, en los meses finales del invierno y en primavera. La mayoría de ellas ocurren en niños, quizá por estar más expuestos al realizar numerosas actividades al aire libre y porque los colores y las formas de las orugas pueden despertar su curiosidad.<sup>7</sup>

Existen pocos casos descritos en la literatura de reacción sistémica tras la ingesta de orugas, que suele ocurrir en niños menores de 2 años y, por lo general, ocasiona reacciones más graves que en nuestro caso. En casi todos ellos, han sido necesarias medidas agresivas, más allá del tratamiento farmacológico.<sup>9,12,13</sup>

En nuestro paciente, como consecuencia de la ingesta, se produjo un importante edema orofacial, que no llegó a comprometer la vía aérea, y, en ningún momento, se asoció a otros signos de anafilaxia, como broncoespasmo, laringoespasma o hipotensión.

Existe, en la literatura, otro caso descrito similar, en el que sí llegó a comprometerse la vía aérea con dificultad respiratoria progresiva, que necesitó intubación orotraqueal.<sup>9</sup>

El interés de este caso radica en el desarrollo de un importante edema de la región orofaríngea, que podría haber llegado a obstruir la vía respiratoria alta, pero que no presentó otros datos de anafilaxia. Probablemente, esto indique que el edema no se debe a un mecanismo alérgico, sino a una reacción local de los pelillos urticantes que la oruga dejó clavados durante su paso por la región orofaríngea.

El tratamiento de las reacciones a la oruga procesionaria del pino es puramente sintomático y viene determinado por su gravedad. Se puede intentar la retirada de los pelillos urticantes con cinta adhesiva si se encuentran localizados en la piel, lo que no es posible si se encuentran en mucosas.

En la serie de casos descrita por Pitteti et al.,<sup>13</sup> la mayoría de los pacientes presentaron sintomatología similar al nuestro y, en muchos de ellos, además de tratamiento sintomático, se realizó una endoscopia o una laringoscopia urgente para detectar y extraer la oruga ingerida o sus espinas.

En nuestro caso, la administración de adrenalina intramuscular junto con corticoides y antihistamínicos por vía intravenosa fue suficiente para detener la progresión de los síntomas, y, con un tratamiento de mantenimiento posterior, se evitó el desarrollo de complicaciones de tipo anafiláctico. Se descartó la posibilidad de realizar una endoscopia digestiva y una laringoscopia debido a la estabilidad del paciente, la dificultad técnica de la extracción de los pelillos urticantes y para evitar el riesgo de volver a exponer la vía aérea al paso de la oruga.

## CONCLUSIONES

El contacto con la oruga procesionaria del pino con la cabeza, el cuello y la boca puede provocar, incluso en pacientes no alérgicos, una reacción local grave, que podría llegar a comprometer la vía respiratoria alta y poner en riesgo la vida si no se actúa con rapidez.

En nuestro caso, la administración del

FIGURA 3. Paciente asintomático al momento del alta



tratamiento precoz con antihistamínicos y corticoides por vía intravenosa evitó el desarrollo de complicaciones anafilácticas y la progresión del edema, y se descartó, por la estabilidad del paciente, la necesidad de intubación, endoscopia y laringoscopia.

Si la situación clínica del paciente nos permite tomar una decisión terapéutica conservadora, la monitorización y la vigilancia estrecha de la progresión del edema son fundamentales para detectar precozmente signos de compromiso de la vía aérea, que, en caso de aparecer, obligarían a iniciar tratamientos más agresivos. ■

## REFERENCIAS

1. Gullan PJ, Cranston PS. The insects: an outline of entomology. 3rd ed. London: Wiley-Blackwell; 2004.
2. Carter DJ, Hargreaver B. Guía de campo de las orugas de las mariposas y polillas de España y de Europa. Barcelona: Omega; 1987.
3. Hódar JA, Castro J, Zamora R. Pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa* as a new threat for relict Mediterranean Scots pine forests under climatic warming. *Biol Conserv* 2003;110(1):123-9.
4. Romanyk N, Cadahía D. Plagas de pinos y otras coníferas. En: Romanyk N, Cadahía D. *Plagas de insectos en las masas forestales españolas*. 2.<sup>da</sup> ed. Madrid: Ministerio de Medio Ambiente; 1992:67-84.
5. Vega JM, Moneo I, Ortiz JC, Palla PS, et al. Prevalence of cutaneous reactions to pine processionary moth (*Thaumetopoea pityocampa*) in an adult population. *Contact Dermatitis* 2011;64(4):220-8.
6. Vega J, Vega JM, Moneo I. Manifestaciones cutáneas originadas por la oruga procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(9):658-67.
7. Hossler EW. Caterpillars and moths: Part I. Dermatologic manifestations of encounters with *Lepidoptera*. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1):1-10.
8. Hossler EW. Caterpillars and moths: Part II. Dermatologic manifestations of encounters with *Lepidoptera*. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(1):13-28.
9. Inal A, Altintas DU, Güvenmez HK, Yilmaz M, et al. Life-threatening facial edema due to pine caterpillar mimicking an allergic event. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34(4):171-3.
10. Shkalim V, Herscovici Z, Amir J, Levy Y. Systemic allergic reaction to tree processionary caterpillar in children. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(4):233-5.
11. Artola-Bordás F, Arnedo-Pena A, Romeu-García MA, Bellido-Blasco JB. Brote epidémico de dermatitis por la oruga procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*) en escolares. *An Sist Sanit Navar* 2008;31(3):289-93.
12. Lee D, Pitetti RD, Casselbrant ML. Oropharyngeal manifestations of lepidopterism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(1):50-2.
13. Pitetti RD, Kuspis D, Krenzelo EP. Caterpillars: an unusual source of ingestion. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(1):33-6.



# Síndrome de superposición: lupus eritematoso sistémico y hepatitis autoinmune en una adolescente

*An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in an adolescent girl*

Dra. Cristina Battagliotti<sup>a</sup>, Dra. Daniela Rispolo Klubek<sup>a</sup>, Dr. Mario Karakachoff<sup>a</sup> y Dr. Alejandro Costaguta<sup>a</sup>

## RESUMEN

La superposición del lupus eritematoso sistémico y la hepatitis autoinmune se describe ocasionalmente.

Aunque ambas enfermedades pueden compartir ciertos hallazgos, como poliartralgias, hipergammaglobulinemia y anticuerpo antinúcleo positivo, son consideradas dos diferentes. Se presenta a una paciente de 14 años con lupus eritematoso sistémico, que, luego de dos años, consultó por ictericia. Sin antecedentes de ingesta de drogas, alcohol o exposición a virus hepatotropos. Tenía un aumento de las enzimas hepáticas con anticuerpos antinúcleo, anti-ADN de doble cadena y LKM 1 positivos.

La biopsia hepática mostró una hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario. De esta manera, cumplía con los criterios diagnósticos tanto para lupus eritematoso sistémico como para hepatitis autoinmune.

Tratada con corticoides y micofenolato mofetil, mejoró su clínica y laboratorio.

**Conclusión.** La hepatitis autoinmune puede ocurrir en el curso del lupus eritematoso sistémico.

Un diagnóstico temprano es importante para prevenir el avance de la enfermedad; es obligatoria la realización de la biopsia hepática.

**Palabras clave:** hepatitis autoinmune, enfermedades del tejido conjuntivo, lupus eritematoso sistémico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e155>

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, sistémica, que puede afectar múltiples órganos, que incluyen el hígado.<sup>1,2</sup> La frecuencia del compromiso hepático es baja y varía entre un 8% y un 23% según los autores.<sup>3-5</sup>

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica, progresiva, de origen desconocido, caracterizada por la elevación de las enzimas hepáticas, hipergammaglobulinemia con presencia de autoanticuerpos y hallazgos histológicos característicos.<sup>6</sup>

Las dos enfermedades difieren, principalmente, en su fisiopatología. El LES es una enfermedad autoinmune sistémica, en la que los complejos inmunes antígenos-anticuerpos generan una respuesta inflamatoria causante del daño en diferentes órganos (no órgano específico); en cambio, la hepatitis autoinmune se caracteriza por un extenso infiltrado inflamatorio de tipo linfoplasmocitario, que es sugestivo de daño mediado por células hacia un autoantígeno (tipo órgano específico).<sup>2</sup>

Si bien son pocos los casos reportados de ocurrencia simultánea de LES y HAI, esta asociación ha sido bien documentada.<sup>7,8</sup>

Presentamos a una paciente de 14 años, portadora de LES, que, dos años más tarde, desarrolló HAI tipo 2.

Enfatizamos las dificultades diagnósticas que presenta la coexistencia de estas dos entidades.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina, caucásica, de 16 años, que, a los 14 años, desarrolló LES con nefropatía clase IV (proliferativa difusa).

Había presentado síntomas sistémicos de pérdida de peso, fatiga, anemia, alopecia, *rash* en alas de mariposa, exantema palmar, poliartritis con edema en los miembros inferiores y signo de Godet positivo. En el laboratorio, tenía hipergammaglobulinemia con anticuerpos antinúcleo (ANA) y anti-ADN en altos títulos con consumo del complemento.

Cumplía seis de los 11 criterios de clasificación para el diagnóstico de LES del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*; ACR, por sus siglas en inglés - 1997).

Se inició tratamiento con ciclofosfamida endovenosa y pulsos de corticoides los primeros seis meses y se continuó con 1 gramo diario

a. Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Cristina Battagliotti, [cristinabattagliotti@yahoo.com.ar](mailto:cristinabattagliotti@yahoo.com.ar)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-8-2015

Aceptado: 16-12-2015



de micofenolato mofetilo e hidroxiclороquina para mantener la remisión junto con dosis descendentes de corticoides.

Durante el cuarto mes de haberse iniciado el tratamiento, presentó un leve ascenso de enzimas hepáticas (transaminasa glutamato-oxalacetato –*glutamic oxaloacetic transaminase*; GOT, por sus siglas en inglés–: 97 UI/L; transaminasa glutámico-pirúvica –*glutamic pyruvic transaminase*; GPT, por sus siglas en inglés–: 301 UI/L), sin signos clínicos asociados, que normalizó posteriormente.

Continuó con una buena evolución, con la negativización de la proteinuria y mejoría del laboratorio.

Dos años después, consultó por ictericia sin otro signo clínico de relevancia y elevación de enzimas hepáticas (GOT: 1480 UI/L; GPT: 1320 UI/L; Gamma-glutamil transpeptidasa –Gamma

GT–: 214 UI/L; bilirrubina total: 6,29 mg/dl; bilirrubina directa: 5,47 mg/dl); positivizó el anti-ADN de doble cadena, con caída del C4 y presencia del anticuerpo anti-LKM1 (Tabla 1).

La paciente no tenía antecedentes de ingesta de alcohol, drogas ni transfusiones previas. Los tests serológicos para virus hepatotropos, que incluyeron citomegalovirus y virus de Epstein-Barr (VEB), fueron negativos.

La biopsia hepática mostró una hepatitis crónica con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario periportal con hepatitis de interfase, sin fibrosis (Figura 1).

Dado que la paciente cumplía los criterios diagnósticos de HAI tipo 2, se aumentó la dosis de meprednisona a 60 mg/día por vía oral (VO) durante un mes, con descenso progresivo en el transcurso de los meses siguientes, y se continuó con la misma dosis de micofenolato mofetilo. Presentó una rápida mejoría tanto clínica como del laboratorio y mantuvo la remisión al año de seguimiento.

TABLA 1: Laboratorio al inicio del lupus eritematoso sistémico y al desarrollo de la hepatitis autoinmune

	Diagnóstico de LES	Desarrollo de HAI
GOT (0-32 UI/L)	40 UI/L	1480 UI/L
GPT (0-31 UI/L)	29 UI/L	1320 UI/L
Bilirrubina total (0-1,10 mg/dl)	0,56 mg/dl	6,29 mg/dl
Bilirrubina directa (0-0,3 mg/dl)	0,26 mg/dl	5,47 mg/dl
Gamma GT	72 UI/L	214 UI/L
IgG	1368 mg/dl	1500 mg/dl
C3	14 mg/dl	97 mg/dl
C4	2 mg/dl	6 mg/dl
ANA	+ 1/5120	+ 1/100
Anti-ADN	+ 1/640	+ 1/564
ANAS	+	+
Anti-Ro/SSA	-	+
Anti-La/SSB	+	-
Anti-Sm	-	-
Anti-RNP	-	-
Anti-SMA	-	-
Anti-SLA	-	-
Anti-LKM 1	-	+
Anti-LC1	-	-

LES: lupus eritematoso sistémico; HAI: hepatitis autoinmune; GOT: transaminasa glutamato-oxalacetato; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; Gamma GT: Gamma-glutamil transpeptidasa; ANA: anticuerpos antinucleares; ANAS: anticuerpos antinucleares extraíbles; Anti-ADN Anti-Ro/SSA: Anti proteína nuclear; Anti-La/SSB: antiproteína nuclear; Anti-RNP: antirribonucleoproteína; Anti-Sm: antiproteína nuclear Smith; SMA: anticuerpo antimúsculo liso; Anti LKM1: anticuerpo antimicrosomas de hígado y riñón tipo1; LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo1; Anti-SLA: anticuerpo antígeno soluble hepático.

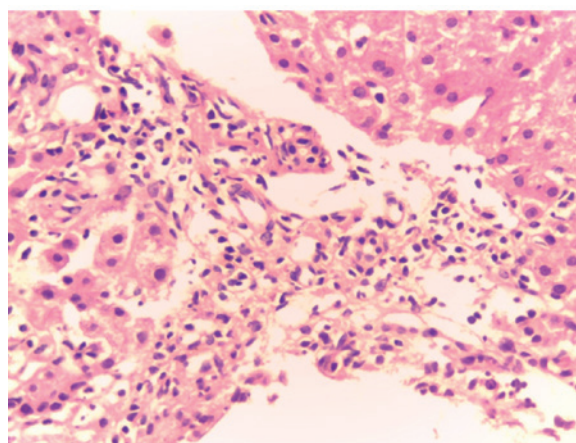
## DISCUSIÓN

La coexistencia del LES y la HAI, llamada síndrome de superposición u *overlap*, es una rara observación.<sup>2-8</sup>

El aumento de transaminasas es un hecho frecuente en el LES, que afecta entre el 23% y el 55% de los pacientes.<sup>4,6</sup>

Este aumento es típicamente leve y, de manera probable, multifactorial, asociado, entre otros, a toxicidad por fármacos, desórdenes metabólicos,

FIGURA 1. 40 aumentos – Tinción de hematoxilina-eosina. Infiltrado inflamatorio crónico, linfocitario periportal que invade el hepatocito. Hepatitis de interfase en la biopsia hepática



intercurrencias virales, actividad de la enfermedad o esteatosis hepática por el uso de corticoides.<sup>5,6</sup>

Las trombosis vasculares tanto venosas como arteriales, particularmente el síndrome de Budd-Chiari, deben considerarse en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías asociadas al LES, dado el riesgo de trombofilia asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en estos pacientes.<sup>4,9</sup>

A pesar de la alta incidencia de anomalías enzimáticas, el compromiso clínico significativo es infrecuente, y el desarrollo de una verdadera HAI es aún menos frecuente.<sup>2</sup> La hepatomegalia puede presentarse en un 30%-50% de pacientes que padecen LES, mientras que la ictericia es de rara observación, asociada a hemólisis o a infecciones superpuestas.<sup>2,4</sup>

Los pacientes que inician el LES en edades tempranas han sido relacionados con formas más graves y mayor compromiso de órganos, especialmente el riñón y el sistema nervioso, con un curso clínico más agresivo que en los adultos, pero, al igual que ellos, la afectación hepática es poco frecuente.<sup>7</sup>

Nuestra paciente con diagnóstico de LES con nefropatía a la edad de 14 años presentó fluctuaciones en las enzimas hepáticas con un compromiso clínico de ictericia y hepatomegalia leve a los dos años de haberse iniciado el LES.

Aunque verdaderas lesiones histológicas hepáticas inmunomediadas son relativamente raras en el LES, existen casos bien documentados en la literatura. Runyon et al. reportaron que 4/238 (1,7%) de sus pacientes con LES tenían hepatitis crónica activa o cirrosis hepática.<sup>4</sup> Series de autopsia<sup>10-12</sup> en pacientes con LES muestran lesiones que van desde la esteatosis hasta la hepatitis periportal y llegan, incluso, a la cirrosis en el 2% de los casos.

El compromiso hepático ocasionado por la HAI, también llamada hepatitis lupoide, debe distinguirse de la hepatitis asociada al LES o "hepatitis lúpica", ya que son dos entidades diferentes, a pesar de que ambas pueden presentarse con poliartalgias, hipergammaglobulinemia y positividad para ANA.<sup>7</sup>

La HAI tipo 1 se caracteriza por presentar anticuerpos antimúsculo liso (*anti-smooth muscle antibody*; SMA, por sus siglas en inglés) y/o ANA. Puede tener manifestaciones extrahepáticas, que incluyen artralgias, *rash* malar, anemia hemolítica Coombs positiva y trombocitopenia autoinmune.<sup>8</sup>

La HAI tipo 2 está relacionada con la

presencia de autoanticuerpos antihígado y riñón microsomal tipo 1 (LKM1) o anticuerpo anticitosol (LC1) y, a veces, manifestaciones autoinmunes sistémicas.<sup>8,9,11</sup>

Dentro de los hallazgos serológicos para LES activo, la positividad de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena es sensible y específica. Recientemente, se describen los anticuerpos antirribosomal P en pacientes con grave hepatitis lúpica.<sup>10</sup>

Es importante el diagnóstico del tipo de hepatitis para ajustar el tratamiento y determinar el pronóstico, para lo cual la biopsia es obligatoria.<sup>3</sup>

Un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en los espacios portales que rompe la limitante y se extiende hacia el lobulillo es el sello distintivo de la HAI; a diferencia del infiltrado mononuclear leve en espacios porta, y, ocasionalmente, distribuido en el lobulillo, pero que respeta la interfase, observado en algunos pacientes con LES. Estos últimos pacientes evolucionan en forma benigna, sin progresar a la cirrosis; la lesión hepática es un epifenómeno acompañante de una reacción autoinmune más generalizada.

Nuestra paciente presentaba un cuadro histológico caracterizado por hepatitis de interfase con características de hepatitis crónica, que cumplía con los criterios para la clasificación de HAI. En ausencia de virus y otras noxas, se planteó la posibilidad de una HAI concomitante con LES.

La HAI y el LES superpuestos son una rara enfermedad, ocasionalmente descrita en la literatura. H. Oka describió 5 de 162 pacientes con HAI que cumplían criterios del ACR para LES,<sup>12</sup> mientras que Tamai et al. reportaron 2 de 21 pacientes con hepatitis autoinmune que cumplían con criterios del ACR para LES.<sup>13</sup>

Irving et al. estudiaron la prevalencia de la enfermedad autoinmune hepática en adultos y niños con LES en una población británica. Encontraron mayor prevalencia de la enfermedad hepática autoinmune en el LES de inicio juvenil y que el compromiso hepático se manifestaba antes del desarrollo del lupus.<sup>14</sup>

Respecto del tratamiento, en la serie de casos presentada por Beisel y colaboradores<sup>15</sup> de pacientes con LES y HAI superpuestos, cinco de ellos tuvieron buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y presentaron remisión. Solo un paciente cuya primera biopsia mostró cirrosis desarrolló un carcinoma hepatocelular seis años después del diagnóstico de HAI.

Nuestra paciente respondió adecuadamente al aumento de la inmunosupresión, con una rápida mejoría tanto clínica como de laboratorio, y permaneció en remisión en el seguimiento a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

La HAI puede desarrollarse en pacientes con diagnóstico de LES.

La coexistencia de ambas entidades obliga a realizar un diagnóstico preciso, apoyado, principalmente, en los hallazgos histológicos del hígado afectado.

Debe sospecharse en todo paciente con LES que presenta anormalidades crónicas persistentes de las enzimas hepáticas, con presencia de autoanticuerpos marcadores, como ANA, SMA y/o anti-LKM.

Un diagnóstico precoz es importante para ajustar el tratamiento y prevenir el avance de la enfermedad hepática. ■

## Agradecimientos

A la Dra. María Belén Pancera y a la Dra. María Fernanda Risso del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia por la colaboración en la selección y obtención de las imágenes de la biopsia.

## REFERENCIAS

- Wallace DJ. Gastrointestinal and hepatic manifestations. En Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. Págs.835-55.
- Bessone F, Kuzmicz G. Manifestaciones gastrointestinales en el Lupus Eritematoso Sistémico. En Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons Estel BA, eds. *Lupus eritematoso sistémico: aspectos clínicos y terapéuticos*. Buenos Aires: VDB; 2013. Págs.282-97.
- Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World J Hepatol* 2014;6(6):394-409.
- Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980;69(2):187-94.
- Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(5):741-66.
- Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):123-9.
- Battagliotti C, Russo R. Lupus Pediátrico. En Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons Estel BA, eds. *Lupus eritematoso sistémico: aspectos clínicos y terapéuticos*. Buenos Aires: VDB; 2013. Págs.384-93.
- Cuarterolo M, Ciocca M, Álvarez F. Hepatitis autoinmune en niños. Perspectivas actuales. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(2):169-75.
- Avcin T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;16(8):627-33.
- Arnett FC, Reichlin M. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995;99(5):465-72.
- Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, Campos LM, et al. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18(8):747-51.
- Oka H. The survey of autoimmune hepatitis in Japan. En Annual Report of Study Group on Severe Hepatitis. Tokio: Japanese Ministry of Health and Welfare; 1988. Págs. 235-41.
- Tamai Y, Kin S, Ito K, Fukase M. Application of the Preliminary SLE Classification Criteria by American Rheumatism Association to autoimmune hepatitis. *Ryumachi* 1974;14(2):88-94.
- Irving KS, Sen D, Tahir H, Pilkington C, et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus-a retrospective review of cases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1171-3.
- Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse AW. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20(35):12662-7

# An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in an adolescent girl

Cristina Battagliotti M.D.<sup>a</sup>, Daniela Rispolo Klubek M.D.<sup>a</sup>, Mario Karakachoff M.D.<sup>a</sup> and Alejandro Costaguta M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Overlap of systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis is a rare condition, occasionally described.

Both autoimmune diseases can share common autoimmune features such as polyarthralgia, hypergammaglobulinemia and positive antinuclear antibody, but they have been considered as two different entities.

We report a 14 year old female patient with systemic lupus erythematosus who developed autoimmune hepatitis two years later.

She had jaundice with no history of viral infections, drug intake, alcohol abuses or exposition to blood products. She was positive for antinuclear antibody, double stranded DNA antibody and LKM 1 antibody.

Histological examination of the liver showed interface hepatitis with lymphoplasmacytic cell infiltration.

The patient satisfied the international criteria for both systemic lupus erythematosus and Type 2 autoimmune hepatitis.

Clinical symptoms and laboratory findings improved under treatment with steroids and mycophenolate mofetil.

**Conclusion.** Autoimmune hepatitis may occur during the course of systemic lupus erythematosus and an early diagnosis is important for preventing advanced liver disease.

Definitive diagnosis of autoimmune hepatitis requires confirmation by means of a liver biopsy.

**Key words:** autoimmune hepatitis, connective tissue diseases, systemic lupus erythematosus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e155>

## INTRODUCTION

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic, autoimmune chronic disease, that can affect multiple organs including the liver.<sup>1,2</sup> The frequency of liver compromise is low and ranges from 8 to 23% in different series.<sup>3-5</sup>

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic progressive disease of unknown cause, characterized by elevated levels of hepatic enzymes, hypergammaglobulinemia with presence of auto antibodies, and characteristic histological findings.<sup>6</sup>

The two diseases differ mainly in their physiopathology. SLE is a disease caused by autoimmune complexes, in which nuclear antigens, antinuclear antibodies and the complement system are involved (non-organ specific), whereas autoimmune hepatitis is characterized by prominent inflammatory infiltrate of lymphoplasmacytic type, (cell mediated damage) directed to a liver autoantigen (organ specific).<sup>2</sup>

Although rare, cases of SLE and AIH simultaneous occurrence has been occasionally reported, and well documented.<sup>7,8</sup>

We present a 14 year-old SLE patient who developed Type 2 AIH two years later.

We emphasize the diagnosis difficulties presented in the coexistence of these two entities.

## CLINICAL CASE

A 16 year-old Caucasian female patient was diagnosed SLE with nephropathy class IV. (Diffuse Proliferative)

She had weight loss, fatigue, anemia, alopecia, butterfly rash, bilateral symmetric articular compromise, and pitting edema.

The patient showed 6 of 11 American College of Rheumatology (ACR) criteria for SLE.

She was initially treated with intravenous cyclophosphamide and corticosteroids for the first six months, followed by mycophenolatemofetil 1g/d and hydroxychloroquine to maintain remission during tapering of steroids. Elevated liver enzymes (AST 97 UI/L -ALT 301 UI/L) with no associated clinical signs were observed four months later, and subsequently normalized. During the following months the patient remained in stable clinical condition with normalization of biochemical tests.

After two years, she developed jaundice with elevated liver enzymes (AST 1480 UI/L; ALT 1320 UI/L; Gamma GT 214 UI/L; total Bilirubin

a. Dr. Orlando Alassia Childrens' Hospital.  
Santa Fe. Argentina.

E-mail address:  
Cristina Battagliotti M.D: cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-21-2015

Accepted: 12-16-2015



6,29 mg/dl (direct 5.47 mgmg/dl), with positive result for double stranded DNA antibodies, low C4 levels and presence of anti LKM antibody. (Table 1) She denied alcohol or drug intake, or of previous blood transfusions. Serologic tests for hepatotropic virus including CMV and EBV resulted negative.

Liver biopsy showed chronic hepatitis with periportal inflammatory infiltrate of lymphoplasmacytic type with interface hepatitis, but no fibrosis (Figure 1).

Since the patient met type 2 AIH diagnosis criteria, prednisone dose was increased to 60 mg/day for four weeks, and tapered according to the result of liver tests. Mycophenolate mofetil was continued.

The patient showed satisfactory clinical remission and normalization of biochemical tests over the following weeks, remaining stable during the last two years of follow-up.

## DISCUSSION

Overlapping AIH and SLE, as these two entities can occur together, is a rare observation.<sup>2-8</sup>

High transaminase levels are a frequent finding in SLE, affecting 23 to 55% of the patients.<sup>4,6</sup>

This is typically mild and probably multifactorial, related to drug toxicity, metabolic disorders, intercurrent viral illnesses, disease activity of LES itself, or hepatic steatosis resulting from corticosteroid treatment, among others.<sup>5,6</sup>

Vascular thrombosis, particularly Budd-Chiari's syndrome, should also be considered owing to the risk of thrombophilia associated with the presence of antiphospholipid antibodies observed in these patients.<sup>4,9</sup>

Despite the high incidence of enzymatic abnormalities, development of a true AIH is a rare event.<sup>2</sup> Hepatomegaly might occur in 30 to 50% of patients with SLE, while jaundice is rarely observed, occasionally associated to hemolysis or overlapping infections.<sup>2,4</sup>

Patients diagnosed with SLE at a young age have been related to severe damage to specific organs, like kidneys or brain, which results in a more aggressive clinical course compared to adults, although chronic liver disease is a rare condition.<sup>7</sup>

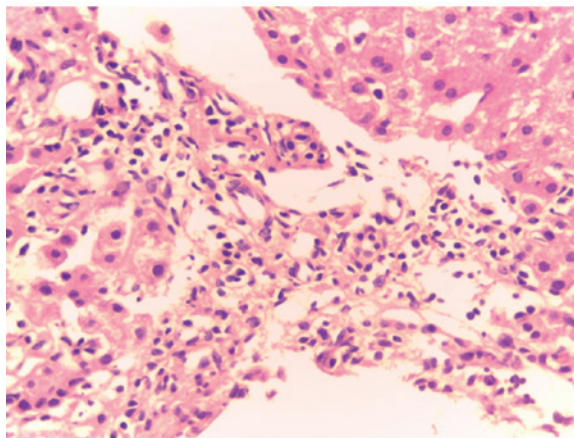
Despite the fact that real immune-mediated histological hepatic injury is relatively rare in SLE, there are well documented cases in literature. Runyon et al.,<sup>4</sup> reported 4 out of 238 (1,7%) patients with SLE having "active" chronic hepatitis or hepatic cirrhosis. Series of autopsies<sup>10,12</sup> of patients with SLE show injuries ranging from steatosis to periportal hepatitis, even to cirrhosis in 2% of the cases.

TABLE 1: Laboratory findings at diagnosis of SLE and AIH

	SLE diagnosis	AIH diagnosis
AST (0-32UI/L)	40UI/L	1,480UI/L
ALT(0-31UI/L)	29 UI/L	1,320 UI/L
Total bilirubin (0-1.10 mg%)	0.56 mg/dl	6,29mg/dl
Direct bilirubin (0-0.3mg%)	0.26 mg/dl	5.47 mg/dl
Gamma GT	72 UI/L	214 UI/L
IgG	1.368 mg/dl	1.500mg/dl
C3	14 mg/dl	97 mg/dl
C4	2 mg/dl	6 mg/dl
ANA	+ 1/5.120	+ 1/100
Anti DNA	+ 1/640	+ 1/564
ANA screening	+	+
Anti Ro/SSA	-	+
Anti La/SSB	+	-
Anti Sm	-	-
Anti RNP	-	-
ASMA	-	-
SLA	-	-
LKM1	-	+
LC1	-	-

ANA: antinuclear antibody. ANAS antinuclear screening.  
 Anti Ro/SSA protein nuclear. Anti La /SSB anti protein nuclear.  
 Anti Sm anti protein nuclear Smith.  
 Anti RN:anti ribonucleoprotein.  
 ASMA: antismooth muscle antibody.  
 SLA: antisoluble liver proteins antibody.  
 LKM1 anti-liver-kidney microsoma antibody.  
 LC1anti-liver-cytosol antibody.

FIGURE 1: Expanded portal space with lymphoplasmacytic infiltrate and spill-over into the lobule "interface hepatitis". H&E 40x





Liver damage caused by AIH, originally called "lupoid hepatitis", should be distinguished from the hepatitis associated to SLE or "lupus hepatitis", since they are probably two different entities although they can both present with polyarthralgia, hypergammaglobulinemia and positive result for anti-nuclear antibodies (ANA).<sup>7</sup> Nevertheless, patients exist with an overlapping picture of true SLE and AIH, fulfilling standard diagnostic scores for both entities. This type of patients is a minority, and diagnostic and therapeutic approach should probably be individualized by case.

Autoimmune hepatitis type 1 might have ANA and anti-smooth muscle (ASMA) with anti-actin specificity, and might present extrahepatic manifestations including arthralgia, malar erythema, Coombs-positive hemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenia.<sup>8</sup>

AIH type 2 is related to the presence of anti liver-kidney microsomal type 1 (LKM) auto antibodies or anti liver-cytosol antibody (LC1) and it may also have autoimmune systemic manifestations.<sup>8,9,11</sup>

Among the serological findings for active SLE the positive result of anti-DNA antibodies is sensitive and specific. Anti ribosomal P antibodies have been recently described in patients with severe lupus.<sup>10</sup>

Findings on a liver biopsy are importance to diagnose the type of liver damage in patients with LES-HAI overlapping features in order to adjust the treatment and determine prognosis.<sup>3</sup> A lymphoplasmacytic infiltrate of the portal spaces which extends over the limiting plate and invades the lobule ("bridging necrosis") represents the hallmark of AIH. This is in striking contrast with the mild mononuclear infiltrate confined to portal spaces observed in some patients with SLE. These last patients show benign evolution, and do not progress to cirrhosis, being the hepatic injury an epiphenomenon of a more generalized autoimmune reaction.

Our patient presented with a histological picture characterized by interface hepatitis and chronic lymphoplasmacytic infiltrates as described in AIH. In absence of virus or other noxa, the diagnosis of AIH concomitant with SLE was suggested.

Overlapping AIH and SLE has occasionally been described in literature. Oka H<sup>12</sup> has reported this in 5 out of 162 patients that met ACR criteria for SLE, while Tamai et al.,<sup>13</sup> reported 2 out of 21 patients with this association.

Irving et al.,<sup>14</sup> studied the prevalence of AIH in

adults and children with SLE in a UK population, finding greater prevalence of AIH disease among SLE patients with childhood onset, even before lupus development.

Regarding treatment, the number of cases filed by Beisel C et al.,<sup>15</sup> SLE patients and HAI superimposed, five of them had a good response to immunosuppressive therapy presented remission. Only one patient whose first biopsy showed cirrhosis developed hepatocellular carcinoma six years after diagnosis of AIH.

Our patient responded adequately to the increase in immunosuppression with rapid improvement of clinical and biochemical parameters, remaining in remission during the last two years.

## CONCLUSION

Children with liver-dysfunction and SLE should be investigated for AIH as these two entities can occur together. All SLE patients presenting with chronic rising of liver enzymes and positivity of serum auto-antibodies (ANA, SMA, LKM) should be suspected of having SLE-HAI overlapping, and liver biopsy should become mandatory in such patients.

Early diagnosis is important for adjust treatment and avoid progression of hepatic disease. ■

## Acknowledgments

To Dr. María Belén Pancera and Dr. María Fernanda Risso from the Department of Pathology at Dr. Orlando Alassia Childrens' Hospital for contributing to selection and description of the liver biopsy.

## REFERENCES

- Wallace DJ. Gastrointestinal and hepatic manifestations. En Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.p.835-55.
- Bessone F, Kuzmicz G. Manifestaciones gastrointestinales en el Lupus Eritematoso Sistémico. En Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons Estel BA, eds. *Lupus eritematoso sistémico: aspectos clínicos y terapéuticos*. Buenos Aires: VDB; 2013.p.282-97.
- Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World J Hepatol* 2014;6(6):394-409.
- Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980;69(2):187-94.
- Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(5):741-66.
- Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*

- 2004;63(2):123-9.
7. Battagliotti C, Russo R. Lupus Pediátrico. En Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons Estel BA, eds. *Lupus eritematoso sistémico: aspectos clínicos y terapéuticos*. Buenos Aires: VDB; 2013.p.384-93.
  8. Cuarterolo M, Ciocca M, Álvarez F. Hepatitis autoinmune en niños. Perspectivas actuales. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(2):169-75.
  9. Avcin T, Silverman ED. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2007;16(8):627-33.
  10. Arnett FC, Reichlin M. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995;99(5):465-72.
  11. Deen ME, Porta G, Fiorot FJ, Campos LM, et al. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18(8):747-51.
  12. Oka H. The survey of autoimmune hepatitis in Japan. En Annual Report of Study Group on Severe Hepatitis. Tokio: Japanese Ministry of Health and Welfare;1988:235-41.
  13. Tamai Y, Kin S, Ito K, Fukase M. Application of the Preliminary SLE Classification Criteria by American Rheumatism Association to autoimmune hepatitis. *Ryumachi* 1974;14(2):88-94.
  14. Irving KS, Sen D, Tahir H, Pilkington C, et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus-a retrospective review of cases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1171-3.
  15. Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse AW. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20(35):12662-7.

# Malformación vascular venosa intestinal: una rara causa de hemorragia digestiva en pediatría. Presentación de un caso

## *Intestinal venous vascular malformation: Unusual etiology of gastrointestinal bleeding in pediatrics. Case report*

Dra. Inés S. Ninomiya<sup>a</sup>, Dra. Clarisa Steimberg<sup>a</sup>, Dra. Julia Udaquiola<sup>b</sup>, Dr. Lucio González<sup>a</sup>, Dr. Daniel Liberto<sup>b</sup>, Dr. Patricio Cieri<sup>b</sup>, Dr. Oscar Peralta<sup>c</sup> y Dra. Marina Orsi<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las malformaciones vasculares intestinales, en especial las del colon derecho, son causa frecuente de sangrado digestivo en adultos mayores, pero son raras en pediatría. Se pueden manifestar como hemorragia aguda, obstrucción intestinal o como anemia crónica de etiología incierta; esta es la presentación más frecuente, pero también la de mayor dificultad diagnóstica y terapéutica.

Se presenta un niño de 11 años, que ingresó por Guardia con vómitos, dolor abdominal y descompensación hemodinámica, que requirió expansión y transfusión sanguínea. Entre sus antecedentes, figuraban episodios recurrentes de hemorragia intestinal baja desde los primeros años de vida, con estudios endoscópicos y centellograma Tc99 normales e historia de anemia persistente, a pesar del tratamiento. En la última internación, con la videocolonoscopia, se logró identificar una malformación venosa intestinal en la zona ileocecal. La angiografía digital y la enterotomografía *multislice* resultaron de suma utilidad en el proceso diagnóstico y en la elección de la conducta quirúrgica.

**Palabras clave:** hemorragia gastrointestinal, malformación vascular.

### ABSTRACT

Intestinal vascular malformations, especially those in the right colon, are a frequent cause of lower gastrointestinal bleeding in adults, but they are a very rare condition in children. Symptoms include acute hemorrhage, intestinal obstruction, or chronic anemia of uncertain etiology, which is the most frequent form of presentation but the most difficult to diagnose and thus properly treat.

We report the case of an 11 year old boy admitted to the Emergency Room with abdominal pain, vomits, hemodynamic decompensation, who required expansion and blood transfusion. With history of recurrent bloody stools since infancy with repeated normal endoscopies and Tc99 scintigraphy with chronic anemia and no improvement despite adequate treatment. In the last admission, the videocolonoscopy detected

a venous vascular malformation in the ileocecal region. The angiography and the entero multislice computer tomography scanner were valuable tools to confirm the diagnosis and to select the appropriate surgical procedure for this rare condition.  
**Key words:** gastrointestinal hemorrhage, vascular malformation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e159>

### INTRODUCCIÓN

Las malformaciones vasculares intestinales, especialmente las de localización en el colon derecho, son causa frecuente de sangrado digestivo en adultos mayores,<sup>1,2</sup> pero son poco frecuentes en pediatría. En una revisión bibliográfica de los últimos 17 años, se han reportado muy pocos casos en niños y adolescentes menores de 17 años.

Esto explicaría por qué las malformaciones venosas (MV) intestinales, generalmente, son abordadas en forma incorrecta, ya sea por desconocimiento de su patogénesis o por su infrecuencia.

Se pueden manifestar como hemorragia aguda, obstrucción intestinal<sup>3,4</sup> o como anemia crónica de etiología incierta; esta es la presentación más frecuente, pero también la de mayor dificultad diagnóstica y terapéutica.<sup>5,6</sup>

El tratamiento depende de la localización (uni- o multifocal), del tipo y extensión de la malformación y de la evolución clínica del paciente. Puede consistir en el seguimiento clínico estricto, esclerosis endoscópica o resolución quirúrgica.<sup>7-9</sup>

El objetivo de esta presentación es mostrar la MV intestinal como una rara causa de hemorragia digestiva baja recurrente o de anemia crónica en niños. En este caso clínico, el diagnóstico de la etiología del sangrado se realizó diez años después de la primera manifestación clínica del sangrado.

### CASO CLÍNICO

Se presenta a un niño, de sexo masculino, con antecedentes de episodios de anemia y diarrea con sangre desde lactante, por lo cual recibió

a. Servicio de Gastroenterología Pediátrica.

b. Servicio de Cirugía Infantil.

c. Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Hospital Italiano de San Justo Dr. Agustín Rocca, Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dra. Inés S. Ninomiya: ines.ninomiya@hospitalitaliano.org.ar.

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 3-9-2015

Aceptado: 20-11-2015

fórmula hidrolizada extensa y se interpretó el cuadro como secundario a una alergia a la proteína de la leche de vaca. A los 5 años, se internó en un hospital del conurbano por un episodio de deposiciones desligadas oscuras casi negras con sangre (enterorragia, melena) y se realizó una centellografía, que fue negativa para divertículo de Meckel, y una endoscopia alta y baja, que informó una rectitis. Con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, se le indicó un tratamiento con mesalazina, que discontinuó antes del año. Estuvo en seguimiento por Hematología durante varios años por anemia crónica, que indicó el suplemento oral de hierro, con insuficiente respuesta. A los 10 años, por persistencia del cuadro, se le realizó una videocápsula endoscópica intestinal, que mostró una hiperplasia linfoidea en el íleon. A los 11 años de edad, ingresó a nuestra Institución en *shock* hipovolémico y con anemia de 7g/dl, con antecedente de deposiciones

enterorrágicas, vómitos gástricos y dolor abdominal en los últimos 15 días. Examen físico: paciente pálido, mucosas hipocoloreadas, sin lesiones mucocutáneas ni angiomas en la piel, sin visceromegalias. Se realizó una evaluación endoscópica alta, que fue normal, y una ileocolonoscopía (Figura 1), en la que se observaron vasos venosos dilatados y tortuosos en el colon ascendente proximal, en el ciego y en el íleon, un ovillo vascular prominente, que motivaron otros estudios de imágenes con sospecha de malformación vascular intestinal. La tomografía computada con técnica de enterotomografía *multislice* (Figura 2) evidenció una red venosa prominente en el espesor de la pared del colon ascendente y el ciego asociada al aumento del tamaño de la vena de drenaje. La esplenoportografía mostró dilataciones varicosas en el borde antimesentérico del colon derecho y permitió descartar una patología vascular en el resto del colon. Se decidió, en forma

FIGURA 1. Videocolonoscopía: vasos venosos dilatados y tortuosos en el colon ascendente

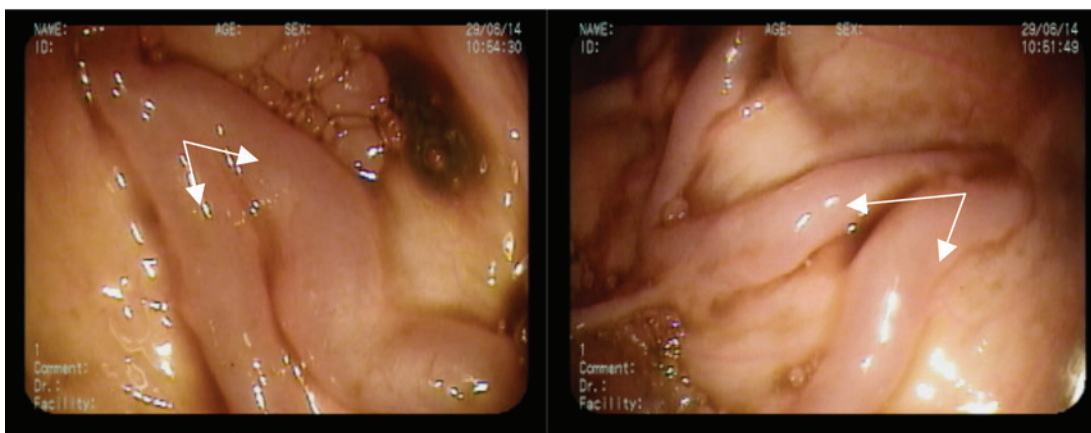
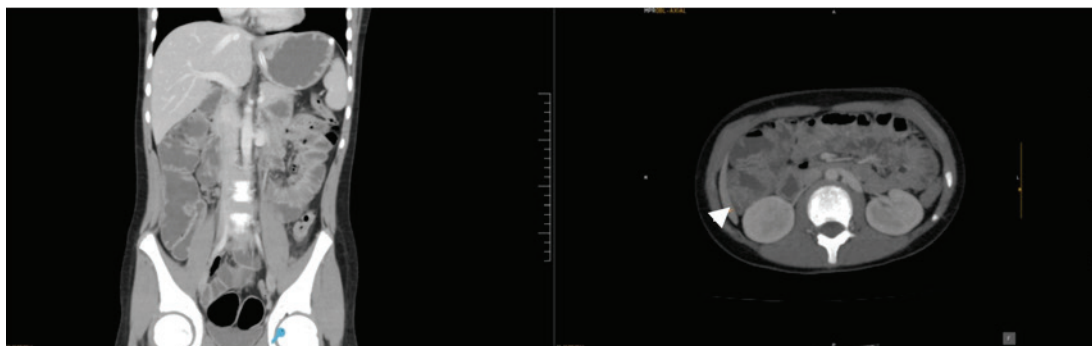


FIGURA 2. Enterotomografía multislice: red venosa prominente en el espesor de la pared del colon





multidisciplinaria, realizar una hemicolectomía derecha (Figura 3) con resección del íleon terminal y anastomosis ileocólica por vía laparoscópica. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica mostró secciones con estructuras venosas de variado calibre agrupadas en ramilletes a nivel de la subserosa, que se extendían a través de la capa muscular propia y en la submucosa. Diagnóstico: MV intestinal.

El paciente presentó buena evolución posquirúrgica y recuperación progresiva de su masa eritrocitaria.

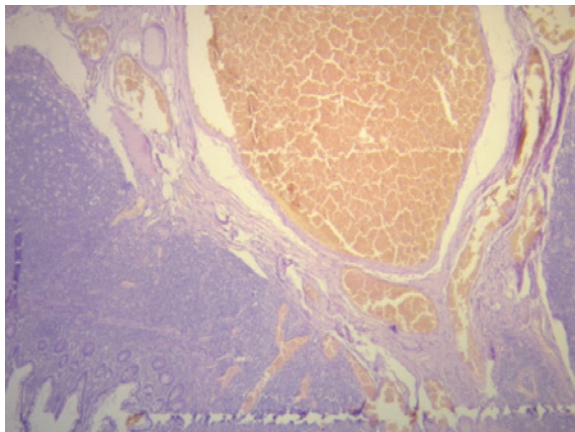
## DISCUSIÓN

Las anomalías vasculares se dividen en dos grandes grupos, las MV y los tumores vasculares.

Las MV son lesiones congénitas, de crecimiento armónico con el del paciente. Si bien son benignas por su etiología, pueden ocasionar síntomas debido a su localización, compresión de estructuras vitales o estéticas. Pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo; las más frecuentes son la cabeza y el cuello. La localización visceral de las MV es muy baja; se registran, en la literatura, solo como reportes o series de casos. En el caso de las MV venosas de localización visceral, pueden ocasionar sangrado agudo o, más frecuentemente, crónico.<sup>9,10</sup>

Las MV del tracto digestivo aparecen en el colon derecho con mucha más frecuencia que en otras localizaciones. Cavett aportó a la literatura una revisión de 47 casos en adultos, que mostró que un 45% de las MV se localizaba en el ciego y un 80% aparecía entre el íleon distal y el ángulo hepático del colon.

FIGURA 3. Anatomía patológica: corte de resección quirúrgica del ciego con malformación vascular venosa



Las referencias en edad pediátrica son muy pocas, especialmente cuando es en forma de sangrado oculto. En este paciente, las primeras manifestaciones de sangrado comenzaron antes del año de edad, en forma de deposiciones enterorrágicas. Se plantearon diagnósticos diferenciales por las características del sangrado intestinal: alergia a la proteína de la leche de vaca, divertículo de Meckel, diarreas infecciosas, hasta una rectitis por enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>10</sup> El sangrado oculto durante años llevó a una anemia crónica que no respondía al tratamiento específico con hierro.

Precisamente en estos casos, es importante la interconsulta entre un equipo multidisciplinario (clínica, gastroenterología, cirugía y diagnóstico por imágenes) para evaluar el abordaje diagnóstico, que sería desde una endoscopia alta y baja, una centellografía c/Tc99, una endocápsula intestinal, una angiografía digital y una entero-tomografía hasta una conducta quirúrgica diagnóstica y/o terapéutica en caso de confirmar la malformación. El tratamiento varía desde del seguimiento clínico estricto cuando el sangrado es escaso sin repercusión sistémica hasta la resección quirúrgica, dependiendo de la extensión de la lesión.

## CONCLUSIÓN

Ante la persistencia de cuadros de hemorragia digestiva "oculta", deben considerarse las MV intestinales, a pesar de lo infrecuente en la edad pediátrica. Su identificación sigue constituyendo un desafío y suele requerir del complemento de estudios de imágenes a los endoscópicos, así como de un equipo multidisciplinario para establecer la mejor terapéutica. ■

## REFERENCIAS

1. Kesner LF, Trongé AL. Ectasias vasculares del colon. En: Galindo F, ed. *Cirugía Digestiva*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Cirugía Digestiva; 2009. Págs.1-11.
2. Cavett CM, Selby JH, Hamilton JL, Williamson JW. Arteriovenous malformation in chronic gastrointestinal bleeding. *Ann Surg* 1977;185(1):116-21.
3. Montero Reyes I, Martínez Cardet LF, González Fernández S, Moreno Díaz H, et al. Malformación venosa en íleon terminal. *Rev Cubana Pediatr* 2006;78(4).
4. Borsellino A, Poggiani C, Alberti D, Cheli M, et al. Lower gastrointestinal bleeding in a newborn caused by isolated intestinal vascular malformation. *Pediatr Radiol* 2003;33(1):41-3.
5. Arteaga Figueroa ME, Blancas Valencia JM. Angiodisplasias del tracto gastrointestinal bajo, diagnóstico y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46(5):197-201.
6. Fishman SJ, Burrows PE, Leichtner AM, Mulliken JB. Gastrointestinal manifestations of vascular anomalies in childhood: varied etiologies require multiple therapeutic



- modalities. *J Pediatr Surg* 1998;33(7):1163-7.
7. Fishman SJ, Shamberger RC, Fox VL, Burrows PE. Endorectal pull-through abates gastrointestinal hemorrhage from colorectal venous malformations. *J Pediatr Surg* 2000;35(6):982-4.
  8. Galiano MT, Cepeda R, Garcia F. Angiodisplasia de Intestino delgado, presentación de dos casos. *Rev Col Gastroenterol* 2004;19(4):269-76.
  9. Blanco Blasco SJ, Guspí Sáiz F, Baeta Capellera E, Carbajo Ferré E, et al. Diagnóstico y tratamiento de una malformación vascular yeyunal, mediante laparoscopia. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97(12):917-8.
  10. Jovel-Banegas LE, Cadena-León JF, Cázares-Méndez JM, Ramírez-Mayans JA, et al. Sangrado del tubo digestivo en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Méx* 2013;34(5):280-7.

# Asociación entre el síndrome de Wolfram y la tetralogía de Fallot en una niña

## *Association of Wolfram syndrome with Fallot tetralogy in a girl*

Dr. Hüseyin A. Korkmaz<sup>a</sup>, Dr. Korcan Demir<sup>a</sup>, Dra. Filiz Hazan<sup>b</sup>, Dra. Melek Yıldız<sup>a</sup>, Dra. Özlem N. Elmas<sup>a</sup> y Prof. Dr. Behzat Özkan<sup>a</sup>

### RESUMEN

El síndrome de Wolfram (DIDMAOS: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera) es un trastorno neurodegenerativo raro. Las mutaciones del gen *WFS1* (wolframina) en el cromosoma 4 son responsables de las manifestaciones clínicas en la mayoría de los pacientes con síndrome de Wolfram. El síndrome de Wolfram también está acompañado por trastornos psiquiátricos, anomalías urodinámicas, movilidad articular limitada, neuropatía autónoma cardiovascular y gastrointestinal, hipogonadismo hipogonadotrópico en los varones y complicaciones microvasculares de la diabetes. Los datos acerca de las malformaciones cardíacas asociadas en los niños con síndrome de Wolfram disponibles en las publicaciones científicas son muy limitados. En este artículo presentamos el caso de una niña de 5 años con síndrome de Wolfram y tetralogía de Fallot.

**Palabras clave:** Síndrome de Wolfram, tetralogía de Fallot, DIDMAOS.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e163>

### INTRODUCCIÓN

Por primera vez en 1938, Wolfram describió este síndrome (DIDMAOS) en cuatro hermanos. Se trata de una afección clínica que ocasiona diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera de manera concomitante.<sup>1</sup> En general, inicialmente se diagnostica la diabetes mellitus, seguida de la atrofia óptica dentro de los primeros 10 años de vida, y diabetes insípida y sordera neurosensorial durante la segunda década.

Las mutaciones del gen *WFS1* en el cromosoma 4 son responsables de las manifestaciones clínicas en la mayoría de los pacientes con síndrome de Wolfram.<sup>2</sup> Este gen codifica una proteína de membrana del retículo endoplásmico (wolframina) presente en las neuronas, las células  $\beta$ -pancreáticas, el oído interno, el corazón, la placenta, los pulmones y el hígado. Si bien se desconoce la función de esta proteína, su deficiencia produce mayor estrés dentro del retículo endoplásmico, lo que conlleva al deterioro del ciclo celular y de la homeostasis del calcio. La wolframina ejerce una función en el mantenimiento de la homeostasis del retículo endoplásmico en las células  $\beta$ -pancreáticas.<sup>3</sup>

Raramente se han notificado malformaciones cardíacas en el síndrome de Wolfram,<sup>4,7</sup> y tal vez sean responsables de la morbimortalidad causada por este trastorno. En este artículo presentamos un caso de síndrome de Wolfram acompañado por tetralogía de Fallot y analizamos los resultados, junto con referencias a las publicaciones científicas.

### CASO

Se trataba de una niña de 5,3 años de edad con polidipsia y polaquiuria que había bajado 3 kg en el último mes. A los 4 meses de vida se le había diagnosticado tetralogía de Fallot, reparada quirúrgicamente. Además se le realizó una audiometría, en la que se observó hipoacusia neurosensorial bilateral cuando tenía 3 años. En los últimos 4 meses, estaba recibiendo oxibutinina en dosis de 0,2 mg/kg/día para el tratamiento de la vejiga neurogénica. Se trataba de la segunda hija de padres aparentemente sanos y no consanguíneos, nacida a término mediante parto vaginal normal tras un embarazo sin complicaciones. En los antecedentes familiares no se observó diabetes mellitus.

Examen físico: peso: 14,9 kg (percentilo 3-10), talla: 122 cm (percentilo 50-75), estrabismo, y cicatrices quirúrgicas en el tórax. Análisis de laboratorio: glucosa plasmática de 314 mg/dl, ausencia de cetonas en orina, concentración

- 
- Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Departamento de Pediatría, División de Endocrinología Pediátrica, Esmirna, Turquía.
  - Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades y Cirugías Pediátricas Dr. Behçet Uz, Departamento de Genética, Esmirna, Turquía.

### Correspondencia:

Dr. Hüseyin A. Korkmaz: drkorkmazanil@hotmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 3-9-2015

Aceptado: 12-11-2015

de péptido C de 0,18 pmol/ml (0,15-1,10) y HbA1c de 11,2%. Se le diagnosticó diabetes mellitus. El nivel de anticuerpos contra la insulina era de 4,5 U (0-8 U), de anticuerpos anti-GAD, 0,9 U/ml (<1 U/ml), y no se observaron anticuerpos anti-células de los islotes. Recibió el alta con la indicación de cuatro dosis de insulina regular (0,73 U/kg/día).

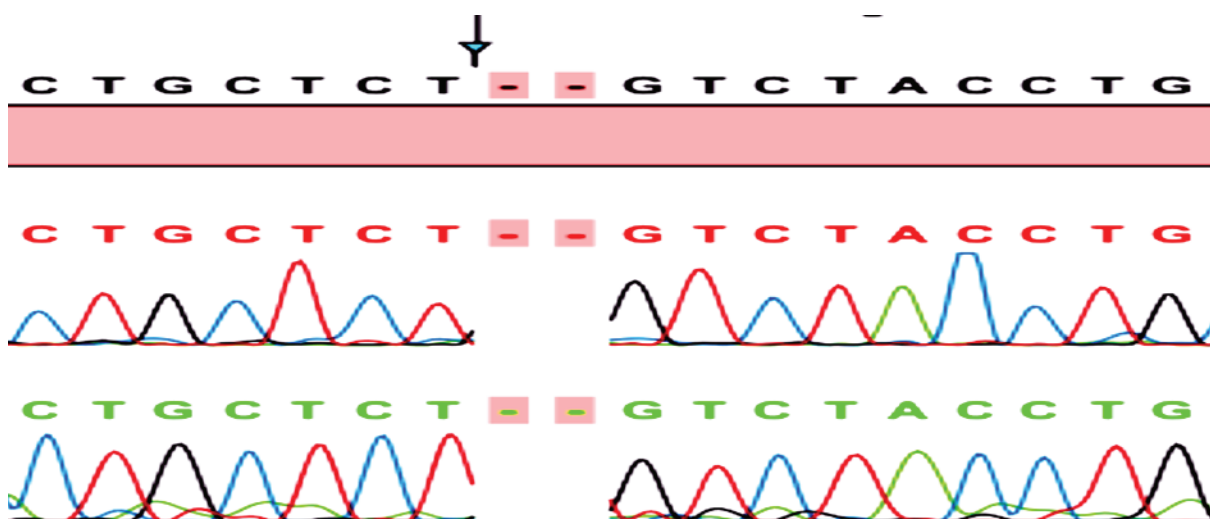
A los 7 años y medio, a pesar del adecuado control glucémico (el más reciente era HbA1c de 6,92%), presentó polidipsia, polaquiuria y enuresis nocturna. La ingesta de líquidos se estimó en 3500 cc/m<sup>2</sup>/día, y la diuresis, en 9,4 cc/kg/h. Las pruebas funcionales renales (BUN: 8,9 mg/dl, creatinina: 0,37 mg/dl) y los electrolitos séricos (Na: 139 mmol/L, C: 5,1 mmol/L, Cl: 105 mmol/L) eran normales. Examen de osmolalidad de la sangre: 275 mOsm/kg, osmolalidad de la orina: 168 mOsm/kg, y concentración de vasopresina en suero: <0,5 pmol/L. Se consideró que se trataba de diabetes insípida central y se instauró un tratamiento con aerosol nasal de desmopresina (10 µg dos veces al día). El uso de aerosol nasal de desmopresina mejoró marcadamente la polidipsia, la polaquiuria y la enuresis nocturna. Se le realizó un examen de fondo de ojos y se observó atrofia óptica bilateral, pero sin signos de retinopatía diabética. En la resonancia magnética de la hipófisis se notó la ausencia de una mancha brillante en el lóbulo posterior de la hipófisis. En consecuencia, se diagnosticó síndrome de Wolfram.

Se extrajo ADN genómico de los leucocitos de la sangre periférica del probando y de los padres usando el mini kit de ADN QIAamp (Qiagen, 51304, Düsseldorf, Alemania), conforme a los procedimientos estándar. Se amplificaron fragmentos genómicos, incluidas las regiones de codificación y las regiones intrónicas adyacentes del gen *WFS1* mediante RCP, y empleando los partidores descritos anteriormente (fuente genética). Se purificaron y analizaron los amplicones mediante secuenciación cíclica con el kit secuenciador ABI BigDye Terminator v3.1 (ABI Applied Biosystems, Foster City, CA) en un secuenciador de ADN automático (ABI 3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems). En el probando, se detectó una mutación conocida (Y508fsX541, c.1523\_1524delAT) homocigota en el exón 8 del gen *WFS1* (Figura 1). Dicha mutación estaba presente en forma heterocigota en ambos padres.

#### DISCUSIÓN

Diversas alteraciones genéticas son responsables del síndrome de Wolfram.<sup>8</sup> En la mayoría de los pacientes, las mutaciones del gen *WFS1* son homocigotas o heterocigotas compuestas y producen una alteración en la función de la wolframina. Sin embargo, recientemente, se halló que una mutación del gen *WFS1* dominante hereditaria era subyacente en el síndrome de Wolfram en una familia finlandesa.<sup>9</sup> Se identificaron mutaciones en el

FIGURA 1. Cromatograma de la modificación homocigota, c.1523\_1524delAT, en nuestra paciente.



gen *CISD2* en pacientes con un cuadro clínico similar, pero sin diabetes insípida (síndrome de Wolfram 2).<sup>10</sup> De manera similar a la wolframina, la proteína intermembrana pequeña del retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum intermembrane small protein*, ERIS), codificada por el *CISD2*, se localiza en el retículo endoplásmico.<sup>10</sup> En algunos pacientes con síndrome de Wolfram se demostraron mutaciones en el ADN mitocondrial.<sup>11,12</sup> Los defectos mitocondriales que producen diabetes mellitus suelen estar acompañados por trastornos neurovasculares, que incluyen retraso mental, migraña, sordera y convulsiones.<sup>12</sup> En el caso de nuestra paciente, el síndrome de Wolfram estaba asociado con una mutación homocigota en el gen *WFS1*.

La diabetes mellitus suele ser la primera manifestación clínica del síndrome de Wolfram y se presenta durante la primera década de vida, aproximadamente, y en promedio, a los 6 años de vida. Dado que no estaban presentes todas las características, no fue posible diagnosticar el síndrome de Wolfram en nuestra paciente al momento de aparición de la diabetes. Se sabe que el síndrome de rubéola congénita está asociado con la diabetes tipo 1, defectos cardíacos, sordera neurosensorial y cataratas.<sup>13</sup> Nuestra paciente no tenía ninguno de estos antecedentes, cataratas ni autoanticuerpos asociados a la diabetes tipo 1. Recientemente, se informó que las mutaciones en el gen *GATA6* son la causa de cardiopatía congénita grave y de diabetes de inicio en el período neonatal o la infancia.<sup>14</sup> Nuestra paciente no tenía insuficiencia pancreática exocrina ni anomalías hepatobiliares, que suelen producirse con las mutaciones en el gen *GATA6*. De manera retrospectiva, la presencia de cardiopatía congénita e hipoacusia neurosensorial en una niña sin autoanticuerpos con diabetes y disfunción miccional hubiera dado lugar al diagnóstico de síndrome de Wolfram al momento de la presentación, dado que, en estudios pertinentes, se ha notificado esta rara asociación.

En una serie de casos de 31 pacientes libaneses, se detectó valvulopatía, particularmente estenosis de la válvula pulmonar, en cinco pacientes (16,1%) y comunicación interventricular en uno.<sup>4</sup> En un informe de Turquía, se observó comunicación interventricular en algunos miembros de una familia afectada por el síndrome de Wolfram.<sup>5</sup> En una serie de casos de 68 pacientes con síndrome de Wolfram, solamente tres tenían anomalías cardíacas: dos presentaban tetralogía de Fallot

y uno, estenosis de la válvula pulmonar.<sup>6</sup> No se habían realizado análisis mutacionales en ninguno de los pacientes antes mencionados con anomalías cardíacas. Aloï y col., informaron sobre un paciente con síndrome de Wolfram con tetralogía de Fallot sometida a reparación quirúrgica debido a una mutación heterocigota compuesta, c.1628T>G y c.2104G>A.<sup>7</sup> En una serie de Strom y col., el paciente que tenía la mutación (c.1523delAT), como nuestra paciente, tenía un fenotipo grave con la aparición temprana de manifestaciones clínicas primordiales, entre otras, anomalías en el EEG y retraso de la madurez sexual. En el caso notificado, el hallazgo de una mutación en el exón 8 del gen *WFS1* no estaba asociado con anomalía cardíaca.<sup>15</sup> Nuestra paciente tenía vejiga neurogénica. En la serie de Colosimo y col., el paciente con la mutación c.1523delAT tenía un fenotipo leve y dilatación de las vías urinarias.<sup>11</sup> Se desconoce el mecanismo subyacente de la asociación entre el síndrome de Wolfram y las malformaciones cardíacas. Estudios futuros podrían ayudarnos a comprender la función de la proteína wolframina en el desarrollo del sistema cardiovascular.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue no realizar la prueba de la sed para diagnosticar diabetes insípida según el examen de osmolalidad de la sangre y la orina. Se había planificado una prueba de la sed para establecer el diagnóstico de diabetes insípida, pero sus padres no aceptaron esta prueba. Se consideró que se trataba de diabetes insípida central, que tuvo una buena respuesta al tratamiento con aerosol nasal de desmopresina, ausencia de una mancha brillante en el lóbulo posterior de la hipófisis y mutación homocigota en el exón 8 del gen *WFS1*.

A modo de resumen, las cardiopatías congénitas pueden ser una de las características del síndrome de Wolfram. Esto es especialmente importante para el abordaje diagnóstico de los niños con diabetes sin autoanticuerpos y características incompletas del síndrome de Wolfram. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado del paciente ayudarían a prevenir la aparición de complicaciones. ■

## REFERENCIAS

1. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346(8988):1458–63.
2. Hattersley AT, Njolstad P, Bruining J, Shield J, et al. Monogenic diabetes. En: International Diabetes Federation. *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and*

- Adolescence*. Brussels: International Diabetes Federation; 2011:31-6. [Acceso: 13 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>
- Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol* 2009;118(3):415-28.
  - Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1656-61.
  - Bekir NA, Gungör K, Güran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(4):480-2.
  - Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995;18(12):1566-70.
  - Aloi C, Salina A, Pasquali L, Lugani F, et al. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. *PloS One* 2012;7(1):e29150.
  - Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat* 2001;17(5):357-67.
  - Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, Huyghe JR, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a wolfram syndrome 1 mutation. *Diabetes* 2013;62(11):3943-50.
  - Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(4):512-7.
  - Colosimo A, Guida V, Rigoli L, Di Bella C, et al. Molecular detection of novel WFS1 mutations in patients with Wolfram syndrome by a DHPLC-based assay. *Hum Mutat* 2003;21(6):622-9.
  - Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Kaufhold P, et al. Analysis of the mitochondrial DNA from patients with Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Mol Cell Biochem* 1997;174(1-2):209-13.
  - Takasu N, Ikema T, Komiya I, Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(9):2331-2.
  - Gong M, Simaite D, Kühnen P, Heldmann M, et al. Two novel GATA6 mutations cause childhood-onset diabetes mellitus, pancreas malformation and congenital heart disease. *Horm Res Paediatr* 2013;79(4):250-6.
  - Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, Gekeler F, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998;7(13):2021-8.



# Association of Wolfram syndrome with Fallot tetralogy in a girl

Hüseyin A. Korkmaz M.D.<sup>a</sup>, Korcan Demir M.D.<sup>a</sup>, Filiz Hazan M.D.<sup>b</sup>, Melek Yıldız M.D.<sup>c</sup>, Özlem N. Elmas M.D.<sup>a</sup> and Behzat Özkan Prof. Dr.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Wolfram syndrome (DIDMOAD: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness) is a rare neurodegenerative disorder. Mutations of the *WFS1* (wolframin) on chromosome 4 are responsible for the clinical manifestations in majority of patients with Wolfram syndrome. Wolfram syndrome is also accompanied by neurologic and psychiatric disorders, urodynamic abnormalities, restricted joint motility, cardiovascular and gastrointestinal autonomic neuropathy, hypergonadotrophic hypogonadism in males and diabetic microvascular disorders. There are very limited data in the literature regarding cardiac malformations associated in children with Wolfram syndrome. A 5-year-old girl with Wolfram syndrome and tetralogy of Fallot is presented herein.

**Key words:** Wolfram syndrome, Fallot tetralogy, DIDMOAD.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e163>

## INTRODUCTION

First described in 1938 by Wolfram in four siblings, Wolfram syndrome (DIDMOAD) is a clinical condition involving concurrent diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness.<sup>1</sup> Usually, diabetes mellitus is diagnosed initially and followed by optic atrophy within the first 10 years of life and diabetes insipidus and optic atrophy during the second decade.

Mutations on the *WFS1* gene on chromosome 4 are responsible for the clinical manifestations in majority of the patients with Wolfram syndrome.<sup>2</sup> This gene encodes an endoplasmic reticulum membrane protein (wolframin) present in neurons, pancreatic  $\beta$ -cells, internal ear, heart, placenta, lung and liver. Although the function

of this protein is unknown, its deficiency leads to increased stress within the endoplasmic reticulum, leading to impairment of cell cycle and calcium homeostasis. Wolframin has a role in maintaining the homeostasis of endoplasmic reticulum in pancreatic  $\beta$  cells.<sup>3</sup>

Cardiac malformations in Wolfram syndrome have been reported rarely<sup>4-7</sup> and may be responsible for the morbidity and mortality of the disorder. We present a case with Wolfram syndrome accompanied by tetralogy of Fallot and discuss the findings with reference to literature.

## CASE

A 5.3-year-old female patient presented with excessive thirst and frequent urination with 3 kg of weight loss during the last month. She had been diagnosed with Fallot tetralogy at 4 months of age and had undergone surgery. In addition, audiometric examination had revealed bilateral sensorineural hearing loss when she was 3-years old and she was receiving oxybutynin treatment at 0.2 mg/kg/day for neurogenic bladder for the last 4 months. She was the second child of apparently healthy non-consanguineous parents, born at full-term by normal vaginal delivery following an uncomplicated pregnancy. Family history did not disclose diabetes mellitus.

Physical examination: weight: 14.9 kg (3-10<sup>th</sup> percentile), height: 122 cm (50-75<sup>th</sup> percentile), strabismus, and surgical scars on the thorax. Laboratory: plasma glucose was 314 mg/dl, urinary ketone negative, normal blood gases, serum C-peptide level 0.18 pmol/ml (0.15-1.10) and HbA1c value of as 11.2% The diagnosis was diabetes mellitus. Anti-insulin antibody was 4.5 U (0-8 U), anti-GAD 0.9 U/ml (<1 U/ml), and islet cell antibody negative. She was discharged under four doses of regular insulin (0.73 U/kg/day) treatment.

At the age of seven and a half, despite good glycemic control (most recent HbA1c, 6.92%), she developed excessive thirst, frequent urination, and nocturnal enuresis. Fluid intake was estimated to be 3500 cc/m<sup>2</sup>/day and urine output 9.4 cc/kg/h. Renal function tests (BUN: 8.9 mg/dl, creatinine: 0.37mg/dl) and serum

- 
- a. Dr. Behçet Uz Children Disease and Surgery Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Izmir, Turkey.  
b. Dr. Behçet Uz Children Disease and Surgery Training and Research Hospital, Department of Genetics, Izmir, Turkey.

E-mail address:

Huseyin A. Korkmaz, M.D.: drkorkmazanil@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-3-2015

Accepted: 11-12-2015

electrolytes (Na: 139 mmol/L, C: 5.1 mmol/L, Cl: 105 mmol/L) were normal. Serum osmolality was 275 mOsm/kg, urine osmolality 168 mOsm/kg, and serum ADH level <0.5 pmol/L. Central diabetes insipidus was considered and treatment with desmopressin nasal spray was started (10 µg bid). Desmopressin nasal spray therapy resulted in a marked improvement of excessive thirst, frequent urination, and nocturnal enuresis. Fundus oculi examination demonstrated bilateral optic atrophy and no sign of diabetic retinopathy. Pituitary magnetic resonance imaging did reveal absence of bright spot in the posterior pituitary. Wolfram syndrome was diagnosed accordingly.

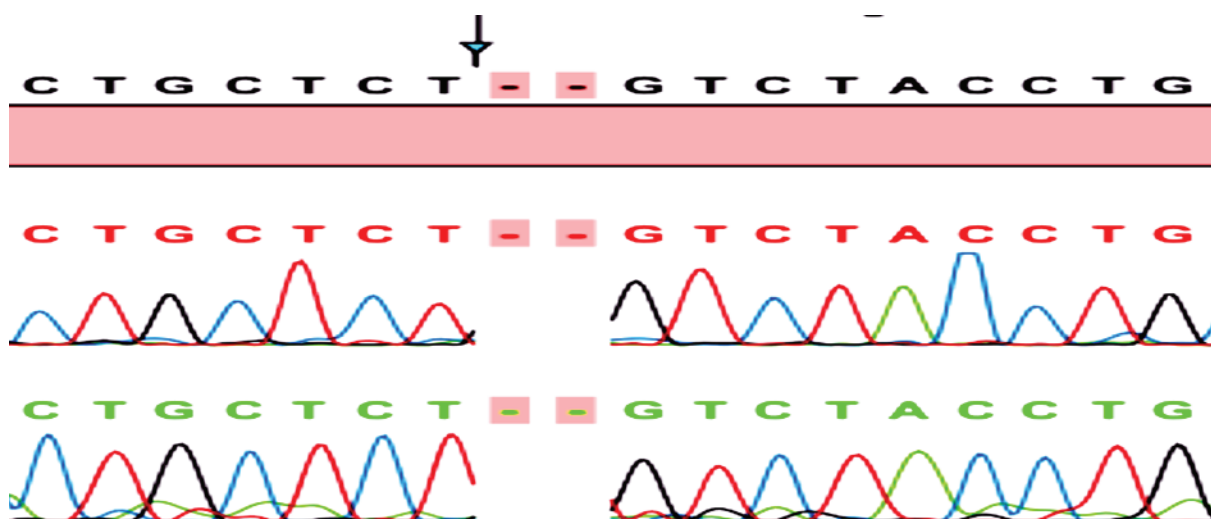
Genomic DNA from proband and parents were extracted from peripheral blood leukocytes using the QIAamp DNA mini kit (Qiagen, 51304, Dusseldorf, Germany), according to standard procedures. Genomic fragments including coding regions and adjacent intronic regions of *WFS1* were amplified with PCR, using previously described primers (genetic source). The amplicons were purified and analyzed with cycle sequencing with ABI BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v3.1 (ABI Applied Biosystems, Foster City, CA) on an automatic DNA sequencer (ABI 3130 Genetic Analyzer, Applied Biosystems). A known mutation (Y508fsX541, c.1523\_1524delAT) was homozygous in exon 8 of *WFS1* were detected in the proband (Figure 1). This mutation was present in heterozygous form in both parents.

## DISCUSSION

Various genetic alterations are responsible for Wolfram syndrome.<sup>8</sup> Majority of the cases have homozygous or compound heterozygote *WFS1* mutations resulting in altered function of wolframin. However, recently, a dominantly inherited *WFS1* mutation was found to underlie Wolfram syndrome in a Finnish family.<sup>9</sup> Mutations in *CISD2* have been identified in patients with a similar clinical picture but without diabetes insipidus (Wolfram syndrome 2).<sup>10</sup> Similar to wolframin, the *CISD2*-encoded protein ERIS (endoplasmic reticulum intermembrane small protein) localizes to endoplasmic reticulum.<sup>10</sup> Some patients with Wolfram syndrome demonstrate mutations at mitochondrial DNA.<sup>11,12</sup> Mitochondrial defects leading to diabetes mellitus are usually accompanied by neurovascular disorders including mental retardation, migraine, deafness and convulsions.<sup>12</sup> In our patient, Wolfram syndrome was associated with a homozygous mutation in *WFS1*.

Diabetes mellitus is generally the first clinical manifestation in Wolfram syndrome and develops during the first decade of life, at about 6 years of age in average. Since all of the features were not present, diagnosis of Wolfram syndrome could not be made in our patient at the onset of diabetes. Congenital rubella syndrome is known to be associated with type 1 diabetes, heart defects, sensory deafness, and cataracts.<sup>13</sup>

FIGURE 1. Chromatogram of the homozygous change, c.1523\_1524delAT, in the patient.



Our patient had not such a history, cataract, or autoantibodies for type 1 diabetes. Recently, *GATA6* mutations are reported to be a cause of severe congenital heart disease and neonatal/childhood-onset diabetes.<sup>14</sup> Our patient neither experienced decreased exocrine pancreas function nor hepatobiliary abnormalities that occur with *GATA6* mutations. Retrospectively, presence of congenital heart disease, sensorineural hearing loss in an autoantibody-negative child with diabetes and voiding dysfunction would have led to the diagnosis of Wolfram syndrome at the time of presentation since this rare association has been reported in relevant studies.

In a case series involving 31 Lebanese patients, valvular heart disease, particularly pulmonary stenosis, was detected in five (16.1%) and ventricular septal defect in one patient.<sup>4</sup> In a report from Turkey, ventricular septal defect was noted in some of the members of the family with Wolfram syndrome.<sup>5</sup> In a case series involving 68 patients with Wolfram syndrome, only three patients had cardiac anomalies: tetralogy of Fallot in two of them and pulmonary valve stenosis in one.<sup>6</sup> None of the abovementioned cases with cardiac abnormalities had undergone mutational analyses. Aloï et al., reported a Wolfram syndrome patient with surgically repaired tetralogy of Fallot due to a compound heterozygous mutation, c.1628T>G and c.2104G>A.<sup>7</sup> In the series by Strom et al., the patient harboring the mutation, as our patient, (c.1523delAT) exhibited a severe phenotype with an early onset of cardinal clinical manifestations including abnormal EEG and retarded sexual maturation. In the reported case, the finding of a *WFS1* mutation in exon 8 was not associated with a cardiac anomaly.<sup>15</sup> Our patient had neurogenic bladder dysfunction. In the series by Colosimo et al., the patient with c.1523delAT mutation showed a mild phenotype with urinary tract dilatation.<sup>11</sup> The mechanism underlying association of Wolfram syndrome with cardiac malformations is unknown. Further studies may help us understand the function of wolframin protein in development of cardiovascular system.

One limitation of our study was absence of water deprivation test for diagnosing diabetes insipidus according to serum and urine osmolality. The water deprivation test was planned to establish a diagnosis of diabetes insipidus, but her parents could not accept this test. Central diabetes insipidus was considered with good response to desmopressin nasal spray therapy,

absence of bright spot in the posterior pituitary and homozygous mutation in exon 8 of *WFS1*.

In summary, congenital heart defects can be a feature of Wolfram syndrome. This is particularly important for diagnostic approach of children with autoantibody-negative diabetes and incomplete features of Wolfram syndrome. Early diagnosis and appropriate management would prevent development of complications. ■

## REFERENCES

1. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995;346(8988):1458-63.
2. Hattersley AT, Njolstad P, Bruining J, Shield J, et al. Monogenic diabetes. In: International Diabetes Federation. *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence*. Brussels: International Diabetes Federation; 2011:31-6. [Cited: 205 November 13]. Available from: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>
3. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol* 2009;118(3):415-28.
4. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1656-61.
5. Bekir NA, Gungör K, Güran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(4):480-2.
6. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995;18(12):1566-70.
7. Aloï C, Salina A, Pasquali L, Lugani F, et al. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. *PLoS One* 2012;7(1):e29150.
8. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. *WFS1*/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat* 2001;17(5):357-67.
9. Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, Huyghe JR, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a wolfram syndrome 1 mutation. *Diabetes* 2013;62(11):3943-50.
10. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(4):512-7.
11. Colosimo A, Guida V, Rigoli L, Di Bella C, et al. Molecular detection of novel *WFS1* mutations in patients with Wolfram syndrome by a DHPLC-based assay. *Hum Mutat* 2003;21(6):622-9.
12. Hofmann S, Bezold R, Jaksch M, Kaufhold P, et al. Analysis of the mitochondrial DNA from patients with Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Mol Cell Biochem* 1997;174(1-2):209-13.
13. Takasu N, Ikema T, Komiya I, Mimura G. Forty-year observation of 280 Japanese patients with congenital rubella syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(9):2331-2.
14. Gong M, Simaite D, Kühnen P, Heldmann M, et al. Two novel *GATA6* mutations cause childhood-onset diabetes mellitus, pancreas malformation and congenital heart disease. *Horm Res Paediatr* 2013;79(4):250-6.
15. Strom TM, Hörtnagel K, Hofmann S, Gekeler F, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998;7(13):2021-8.

## Reporte de caso de síndrome FATCO: aplasia fibular, campomelia de tibia y oligosindactilia

*A case report of a patient with FATCO syndrome: fibular aplasia, tibial campomelia and oligosyndactyly*

Dra. Mónica D'Amato Gutiérrez<sup>a</sup> y Dr. Felipe A. Palacio Díaz<sup>b</sup>

### RESUMEN

El síndrome FATCO, por las siglas en inglés de aplasia fibular (*Fibular Aplasia*), campomelia de tibia (*Tibial Campomelia*) y oligosindactilia (*Oligosyndactyly*), es un conjunto de malformaciones óseas, en las que la alteración se centra en los huesos de la pierna. Es una entidad rara y hay pocos casos descritos en la literatura internacional, y, hasta ahora, no se ha descrito ningún caso en Colombia.

Presentamos aquí el caso de un recién nacido de sexo masculino con signos clínicos de manera prenatal y posnatal consistentes con síndrome FATCO sin otras malformaciones asociadas. Exponemos también una breve discusión sobre las diferentes malformaciones óseas y otros casos de FATCO en el mundo.

**Palabras clave:** fibula, anomalías, desarrollo óseo, tibia.

### ABSTRACT

The FATCO syndrome, (Fibular Aplasia, Tibial Campomelia and Oligosyndactyly) are bone malformations with main alteration in lower limbs. It is a rare entity and there are few cases reported in international literature, and so far there are not published cases in Colombia. Here we present a case of a male newborn with prenatal and postnatal signs consistent with FATCO syndrome without other organs malformations, and there is a brief discussion about this syndrome and other different malformations associated with it.

**Key words:** fibula, abnormalities, bone development, tibia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e167>

### INTRODUCCIÓN

La aplasia fibular (del peroné), la campomelia de la tibia y la oligosindactilia son parte del síndrome FATCO, denominado como tal en 2005 por Courtens et al.<sup>1,2</sup> Hay pocos casos descritos en la literatura, aún no se ha determinado el patrón de herencia, y solo algunos se han diagnosticado en el período prenatal.

a. Residente de Pediatría. Universidad Pontificia Bolivariana.  
b. Médico pediatra. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

#### Correspondencia:

Dra. Mónica D'Amato Gutiérrez: monidg@yahoo.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 7-9-2015

Aceptado: 3-12-2015

Describimos aquí el caso de un paciente recién nacido a término con diagnóstico prenatal de malformaciones óseas, en el que, al nacer, se evidenció, con examen físico e imágenes, que tenía signos clínicos consistentes con síndrome FATCO.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Recién nacido a término masculino, hijo de padres no consanguíneos, madre primigestante de 22 años (sin abortos previos) y padre de 27 años. Sin antecedentes patológicos en los padres ni antecedentes familiares de malformaciones óseas, patologías cardíacas, neurológicas o renales. No hubo complicaciones durante el embarazo ni consumo de sustancias, como alcohol, drogas o medicamentos teratogénicos.

La ecografía obstétrica de III nivel a la semana 23 de gestación reportó tibia derecha encorvada de 16 mm sin peroné; el pie presentaba un vestigio del tarso y finalizaba en un muñón que aparentaba tener 3 dedos del pie. Feto vivo, biometría fetal media compatible con 23 + 6 semanas. Diagnósticos presuntivos: hipoplasia congénita de la tibia vs. síndrome FATCO (Figura 1).

FIGURA 1. Ecografía prenatal, semana 23 de gestación. Se evidencia una imagen que corresponde a la tibia derecha encorvada de 16 mm sin peroné (flecha); el pie presenta un vestigio del tarso y finaliza un muñón, que aparenta tener 3 dedos del pie.





El paciente, de 39 semanas y 4 días de edad gestacional, nació con adaptación neonatal espontánea, puntaje de Apgar 8 y 10 al minuto 1 y 5, respectivamente, y signos vitales estables, con un peso de 2560 g, adecuado para la edad gestacional, talla de 45 cm y perímetro cefálico de 33 cm. Al momento del examen físico, sin alteraciones a nivel cardiopulmonar y neurológico, sin dismorfismo facial; en el miembro inferior derecho, fémur palpable sin deformidades, articulación de rodilla móvil no dolorosa, pero con deformidades en la pierna: tibia más corta y angulada en 90° aproximadamente. Se logró palpar maléolo, no se palpó peroné, movilidad limitada del tobillo y solo 3 metatarsos. No se evidenciaron edema ni heridas (Figura 2).

Posteriormente, se realizó radiografía comparativa de piernas, que corroboró los hallazgos de la ecografía prenatal y del examen físico (Figura 3).

Por ser una malformación mayor, se solicitó un ecocardiografía, una ecografía cerebral y una ecografía renal, las cuales fueron normales.

## DISCUSIÓN

El síndrome FATCO es un conjunto de malformaciones óseas, en las que la alteración se centra en los huesos de la pierna (fíbula y tibia).<sup>3</sup>

Fue descrito en 1981 por Hecht y Scott, en el caso de dos medias hermanas con malformaciones osteomusculares; una de ellas, con ausencia de la mano derecha y fíbula izquierda, oligosindactilia en la mano izquierda y pie derecho, acortamiento de tibia bilateral, sin defecto cardíaco.<sup>1,3</sup>

FIGURA 2. Examen físico, en el que se evidencia deformidad en la tibia, ausencia de peroné y oligodactilia



Más adelante, en 1994, Capece et al. describieron a un feto de 24 semanas de gestación con evidencia ecográfica de angulación de la tibia y ausencia de fíbula izquierdas, ausencia del quinto dedo y oligosindactilia en la mano derecha.

En 2003, Huber et al., reportaron 2 casos con angulación y acortamiento de la tibia, uno de ellos con defecto bilateral, ausencia de fíbulas y oligodactilia en ambos pies. Los dos presentaban desarrollo neurológico normal, huesos femoral y pelvis normales y no tenían alteraciones cardíacas.<sup>1</sup>

Es entonces cuando Courtens et al., en 2005, reportaron un caso de un paciente con oligosindactilia en la mano izquierda, ausencia de fíbula, angulación de la tibia y ausencia del quinto metatarso y falanges en el miembro inferior derecho. Sumado a los otros 5 pacientes anteriores con signos clínicos similares, propusieron el acrónimo FATCO para este síndrome.<sup>1</sup>

Desde ese momento, se han descrito 9 casos con características similares;<sup>1,4-8</sup> en 2 de ellos (en 2009, T. Kitaoka et al.,<sup>5</sup> y Karaman et al.<sup>4</sup> en 2010), no se hallaron alteraciones en el gen WNT7A (relacionado con malformaciones óseas) y en cariotipo.

FIGURA 3. Radiografía anteroposterior de piernas. Se evidencia, en el miembro inferior derecho (flecha), ausencia de peroné, tibia más corta y angulada.





Los dos últimos casos fueron reportados en 2014, uno por O. Sezer et al., en el que se hizo un diagnóstico prenatal, al igual que el de Courtens y el nuestro,<sup>1,7</sup> y el otro caso por Goyal et al., de un paciente de 2 años de edad con deformidad en valgo del pie derecho, acortamiento de la misma extremidad e hipoplasia de fíbula y talo ipsilateral.<sup>9</sup>

En la revisión realizada, no se hallaron casos reportados en Colombia.

El desarrollo óseo de los miembros inferiores se inicia desde la semana 6-7 de gestación<sup>1</sup> y el crecimiento en sus tres dimensiones está determinado por genes y factores consecuentes. Estas dimensiones son el eje próximo-distal estimulado por el factor de crecimiento de fibroblasto; el eje anteroposterior con la proteína *Sonic hedgehog* (SHH); y el eje dorso-ventral, que se forma gracias a las proteínas morfogenéticas del hueso, EN1 y el gen WNT7A. Se cree que el síndrome FATCO se da por alteración en el eje dorso-ventral y en la parte distal de la pierna.<sup>4,5,8-10</sup>

Una de las características del síndrome FATCO es la malformación en la fíbula. Este tipo de malformaciones son raras, pero son las más comunes entre las malformaciones óseas de los miembros inferiores. La malformación de fíbula que se registra con mayor frecuencia es la agenesia fibular, o hemimelia, que puede ser unilateral o bilateral, aislada o asociada a malformaciones en otros huesos (fémur o pie) o a alteraciones cognitivas. La mayoría de las veces, se presenta una agenesia fibular aislada, hecho que sugiere teratogenicidad o causas no genéticas.<sup>1,4,5,11,12</sup>

La malformación en la fíbula también es parte del síndrome de aplasia fibular con ectrodactilia (ausencia de partes de los dedos o los dedos completos), que puede ser asociada a alteraciones faciales. La ectrodactilia asociada al síndrome FATCO también se encuentra como parte de la malformación denominada mano-pie en hendidura (*split hand/foot malformation*), la cual se caracteriza por la ausencia de metacarpos y/o metatarsos, sindactilia de los dedos restantes y, en ocasiones, hipoplásicos. Asimismo, puede ocurrir asociada a oligodactilia o monodactilia con hemimelia (acortamiento o ausencia) de un hueso largo distal, más común en el radio y la tibia. En estas malformaciones, es el eje próximo-distal que parece estar alterado.<sup>1,2,5,8,12</sup>

No se conoce cuál es el gen exacto que genera este tipo de malformaciones. Entre los

genes más frecuentemente estudiados, están el WNT7A y el AFF. Se ha observado que, cuando se inactiva el gen WNT7A en ratones, estos pierden estructuras dorsales de la extremidad distal. Por los pocos casos reportados, no se puede establecer con certeza un patrón de herencia. Incluso, está el caso descrito por Hecht y Scott de dos medias hermanas, lo que da la posibilidad de mosaicismo gonadal.<sup>3</sup> Debido a esto, toda pareja con antecedentes de hijos con síndrome FATCO debe tener asesoramiento genético y control estricto ecográfico en futuros embarazos.<sup>2,4,8,9</sup>

Generalmente, el tratamiento para malformaciones del síndrome FATCO es quirúrgico, con osteotomía y, en algunos casos, se describe la amputación de la pierna, alargamiento y epifisiodesis contralateral. El manejo debe ser lo más temprano posible porque, de lo contrario, no se logrará un pie plantigrado funcional que soporte peso.<sup>11</sup>

### Diagnósticos diferenciales

El síndrome de Weyers se caracteriza, además, por la alteración en los miembros superiores, como la ausencia del radio, y malformaciones renales, cardíacas y esplénicas.

El síndrome de Fuhrmann, además de alteraciones en la pierna y en los dedos (oligodactilia y sindactilia), presenta hipoplasia y/o angulación del fémur, y, en algunos casos, alteración de la pelvis.

De igual forma, hay algunos casos reportados de malformación en el sistema nervioso central con Arnold Chiari y malformaciones creaneofaciales, como labio y paladar hendidos.<sup>13,14</sup>

Los síndromes focomelia de Schinzel y el Al-Awadi/Raas-Rothschild (AARRS) presentan mutación en el gen WNT7A. El primero tiene afectación de manos y pies con alteración en las uñas y puede asociarse a meningocele. El AARRS de herencia autosómica recesiva compromete tanto extremidades superiores como inferiores y, usualmente, se acompaña de hipoplasia de pelvis y genitales anormales.<sup>15</sup>

Teniendo en cuenta los pocos casos descritos en la literatura internacional sobre este síndrome y la necesidad de más datos e investigaciones para esclarecer los factores de riesgo y el papel genético en su fisiopatología, aportamos, en este artículo, el caso de un paciente con signos clínicos correspondientes a síndrome FATCO. ■

## REFERENCIAS

1. Courtens W, Jespers A, Harrewijn I, Puylaert D, Vanhoenacker F. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly in a male newborn infant: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005;134(3):321-5.
2. Evans JA, Reed MH, Greenberg CR. Fibular aplasia with ectrodactyly. *Am J Med Genet* 2002;113(1):52-8.
3. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly syndrome. [Acceso: 3 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/246570?search=fatco%20syndrome&highlight=syndromic%20syndrome%20fatco>.
4. Karaman A, Kahveci H. A male newborn infant with Fatco syndrome (fibular aplasia, tibial campomelia and oligodactyly): a case report. *Genet Couns* 2010;21(3):285-8.
5. Kitaoka T, Namba N, Kim JY, Kubota T, et al. A Japanese male patient with 'fibular aplasia, tibial campomelia and oligodactyly': an additional case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 2009;18(3):81-6.
6. Bieganski T, Jamsheer A, Sowinska A, Baranska D, et al. Three new patients with FATCO: Fibular agenesis with ectrodactyly. *Am J Med Genet A* 2012;158A(7):1542-50.
7. Sezer O, Gebesoglu I, Yuan Bo, Karaca E, et al. Fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly: a further patient with a 2-year follow-up. *Clin Dysmorphol* 2014;23(4):121-6.
8. Ekbote AV, Danda S. A case report of fibular aplasia, tibial campomelia, and oligosyndactyly (FATCO) syndrome associated with Klinefelter syndrome and review of the literature. *Foot Ankle Spec* 2012;5(1):37-40.
9. Goyal N, Kaur R, Gupta M, Bhatti S, Paul R. FATCO Syndrome Variant-Fibular Hypoplasia, Tibial Campomelia and Oligosyndactyly – A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2014;8(9):LD01-2.
10. Yang Y, Niswander L. Interaction between the signaling molecules WNT7a and SHH during vertebrate limb development: dorsal signals regulate anteroposterior patterning. *Cell* 1995;80(6):939-47.
11. Vyskocil V, Dortova E, Dort J, Chudacek Z. FATCO syndrome-fibular aplasia, tibial campomelia and oligosyndactylia. *Joint Bone Spine* 2011;78(2):217-8.
12. Elliott AM, Evans JA, Chudley AE. Split hand foot malformation (SHFM). *Clin Genet* 2005;68(6):501-5.
13. Fibular aplasia or hypoplasia, femoral bowing and poly-, syn-, and oligodactyly. [Acceso: 3 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/228930?search=fuhrmann%20syndrome&highlight=syndromic%20syndrome%20fuhrmann>.
14. Huber J, Volpon JB, Ramos ES. Fuhrmann syndrome: two Brazilian cases. *Clin Dysmorphol* 2003;12(2):85-8.
15. Garavelli L, Wischmeijer A, Rosato S, Gelmini C, et al. Al-Awadi--Raas-Rothschild (limb/pelvis/uterus--hypoplasia/aplasia) syndrome and WNT7A mutations: genetic homogeneity and nosological delineation. *Am J Med Genet A* 2011;155(2):332-6.

# Histoplasmosis en el sistema nervioso central en una paciente pediátrica inmunocompetente

## *Central nervous system histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient*

Dr. Ignacio Esteban<sup>a</sup>, Dr. Pablo Mincos<sup>b</sup>, Dra. Analía M. De Cristofano<sup>c</sup> y Dr. Ricardo Negroni<sup>d</sup>

Colaboradores: Dr. Ramón Daniel Orqueda<sup>b</sup> y Dra. Cristina Canteros<sup>e</sup>

### RESUMEN

La histoplasmosis en el sistema nervioso central es una enfermedad poco frecuente, con mayor prevalencia en pacientes inmunosuprimidos, secundaria a enfermedad diseminada (5%-10%), con una alta tasa de mortalidad en caso de demorarse el diagnóstico y su tratamiento.

Presentamos a una niña de 12 años previamente sana, que desarrolló meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum* sin evidencia de enfermedad generalizada. La paciente era oriunda de una región infestada por murciélagos de Tucumán, República Argentina, y desarrolló, durante 18 meses previos a su internación, cefalea y síndrome febril. Las imágenes del sistema nervioso central mostraron meningoencefalitis, que sugirió tuberculosis. Recibió tratamiento antibiótico y tuberculostático, sin mejoría. Luego recibió anfotericina B liposomal durante 6 semanas. Neurológicamente, mejoró de manera considerable. Por último, el cultivo de líquido cefalorraquídeo permitió aislar *Histoplasma capsulatum*.

Se discuten las dificultades diagnósticas y el tratamiento de neurohistoplasmosis en pacientes inmunocompetentes, como también se intenta alertar acerca de la presencia de una cepa de *Histoplasma capsulatum* con afinidad por el sistema nervioso central.

**Palabras clave:** histoplasmosis, pediatría, inmunocompetencia, sistema nervioso central, Tucumán.

### ABSTRACT

Neurohistoplasmosis is a rare disease, most prevalent in immunosuppressed patients, secondary to disseminated disease with a high mortality rate when diagnosis and treatment are delayed.

We report a previously healthy 12 year old girl, from a bat infested region of Tucumán Province, Argentine Republic, who developed meningoencephalitis due to *Histoplasma capsulatum*. Eighteen months prior to admission the patient started with headaches and intermittent fever. The images of the central nervous system showed meningoencephalitis suggestive of tuberculosis. She received antibiotics and tuberculostatic medications without improvement. Liposomal amphotericin B was administered for six weeks. The patient's clinical status improved remarkably. Finally the culture of cerebral spinal fluid was positive for micelial form of *Histoplasma capsulatum*. The difficulties surrounding the diagnosis and treatment of neurohistoplasmosis in immunocompetent patients are discussed in this manuscript, as it also intends to alert to the presence of a strain of *Histoplasma capsulatum* with affinity for the central nervous system.

**Key words:** histoplasmosis, pediatrics, immunocompetence, central nervous system, Tucumán.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e171>

### INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis localizada en el sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente, con una incidencia descrita del 5%-10% en pacientes con enfermedad diseminada. En la mayoría de los casos, se presenta en pacientes inmunosuprimidos y es inusual en pacientes inmunocompetentes. Debido a esto, su diagnóstico suele ser difícil y tardío, a pesar de los métodos actuales de laboratorio. Presentamos a una niña de 12 años previamente sana, que desarrolló meningoencefalitis por *Histoplasma capsulatum* (HC), sin ningún otro signo de enfermedad diseminada.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 12 años sin antecedentes de importancia, oriunda de una región infestada por murciélagos: Ledesma, provincia de Tucumán. Comenzó, 18 meses previos a internarse en nuestra Institución, con episodios de cefalea

- Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
- Unidad Micología del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz y profesor honorario de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.
- Servicio Micosis Profundas, Departamento Micología, INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán". Buenos Aires, Argentina.

#### Correspondencia:

Dr. Ignacio Esteban, [ignacio.esteban@hospitalitaliano.org.ar](mailto:ignacio.esteban@hospitalitaliano.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 7-9-2015

Aceptado: 10-12-2015

intermitente y desconexión de la mirada. Se realizó electroencefalograma, tomografía axial computada (TAC) encefálica (12/2013) y resonancia magnética (RMN) (2/2014) de cerebro, que resultaron normales. Persistió sin mejoría clínica. En diciembre de 2014, inició un síndrome febril con aumento de la intensidad de la cefalea y repetidos episodios de desconexión. Se realizó TAC de cerebro, que informó una dilatación de ventrículos, con cuarto ventrículo y cisterna peritroncales libres, colapso parcial de surcos y cisuras de convexidad. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentó 7 leucocitos/ul; glucorraquia: 30 mg/dl; glucemia: 107 mg/dl; proteinorraquia: 0,01 g/dl; y hematíes: 0-1/mm<sup>3</sup>. Se tomó hemocultivo, cultivo de LCR, urocultivo y reacción de polimerasa en cadena (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para herpes en el LCR, que resultaron todos negativos. Inició un esquema antibiótico de amplio espectro y antiviral con aciclovir, sin mejoría clínica. Se realizó RMN de cerebro, que informó hidrocefalia y edema periventricular sin lesiones de sustancia gris ni blanca. En este contexto, se derivó a nuestra Institución.

La paciente ingresó el 20/12/2014 con sensorio alternante, episodios de cefalea frontal, escala de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*; GCS, por sus siglas en inglés) de 10. Se realizó una TAC de cerebro, que informó mayor hidrocefalia con respecto a los estudios previos. Se colocó un drenaje ventricular externo.

Por síndrome febril, se tomó un hemocultivo, que fue negativo. El fisicoquímico de LCR informó 440 leucocitos/mm<sup>3</sup> (88% de neutrófilos). Además de la búsqueda de bacterias comunes, se envió un cultivo para bacilo de Koch y PCR para tuberculosis en el LCR, que resultaron negativos. Inició un tratamiento con antibióticos de amplio espectro por 10 días, tratamiento tuberculostático con cuatro drogas y corticoides. Se envió serología para histoplasmosis por el antecedente cercano en el lugar de origen referido por la familia. Se realizó una prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) y tomografía de tórax, que resultaron normales. Se realizó RMN de cerebro, que informó proceso inflamatorio difuso con predominio de cisternas basales, valles silvianos y, a nivel infratentorial, asociado a hidrocefalia, foco de restricción de la difusión en la cabeza del núcleo caudado izquierdo vinculable a un fenómeno isquémico. Sospecha diagnóstica: origen tuberculoso/granulomatoso (*Figuras 1 y 2*).

Con este informe, se decidió continuar con el tratamiento para tuberculosis. La paciente evolucionó con hemiparesia braquiocrural derecha, mutismo y síndrome febril persistente. El 7/1, se tomó una biopsia meníngea y se envió el cultivo, que fue negativo, y no se evidenciaron signos de infección. Se tomaron 3 muestras de LCR posteriores, todas con cultivo bacteriano y micológico negativo y negativas a su inicio. El 14/1, se recibió el resultado de anticuerpos antihistoplasmina en suero positivo

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro con contraste intravenoso. Corte sagital. Intenso realce meníngeo supra e infratentorial

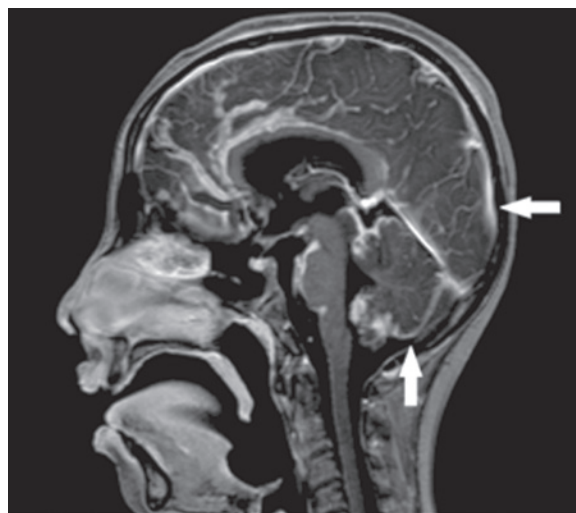


FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear T2. Corte axial: hidrocefalia con edema periependimario





(contrainmunolectroforesis e inmunodifusión). Se solicitó PCR para histoplasmosis en el LCR y titulación de anticuerpos antihistoplasma, y se inició un tratamiento antifúngico con 5 mg/kg/día de anfotericina B liposomal. A los 7 días de haber iniciado el tratamiento, por deterioro clínico y RMN de cerebro de control empeorada (progresión del edema vasogénico y múltiples focos de restricción de la difusión a nivel supra e infratentorial), y a la espera de resultados para histoplasmosis, se realizó una biopsia cerebral para cultivo y anatomía patológica, ambos negativos. El 27/1/15, con 15 días de tratamiento con anfotericina B liposomal, se colocó una válvula de derivación ventriculoperitoneal. El 29/1/15, se recibió titulación de anticuerpos antihistoplasmina 1/16, PCR para histoplasmosis negativa. Con estos resultados, se supuso una infección del SNC por histoplasmosis. Continuó con anfotericina B liposomal durante 6 semanas e inició con voriconazol por vía oral en plan de cumplir un año.

La paciente presentó una mejoría de su parálisis braquiocrural, mayor movilidad e inició nuevamente el habla. Se realizó una RMN de cerebro de control (12/2/15) al mes de tratamiento antifúngico, que informó una disminución en la cantidad de focos de restricción de la difusión. Finalmente, presentó cultivo de LCR positivo para la forma micelial de *HC*.

Durante su internación, se realizó serología para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que fue negativa, y estudio de poblaciones linfocitarias, que estuvo dentro de los límites normales.

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis tiene una distribución mundial con mayor prevalencia en América y África. Las razones exactas para su distribución endémica son desconocidas, pero se piensa que el clima templado, los excrementos de pájaros y murciélagos, y características específicas de la tierra la favorecen.<sup>1-4</sup> Se han aislado cepas del *HC* del noroeste de Argentina, cuyo genotipo tendría tropismo por el SNC.<sup>5,6</sup>

Actualmente, no existen estudios prospectivos con respecto al diagnóstico y manejo terapéutico de neurohistoplasmosis, pero sí recomendaciones de expertos.<sup>7</sup> A pesar de que existen excelentes métodos de laboratorio para su diagnóstico, en muchos casos, este es errado o retrasado cuando no se considera la histoplasmosis en el diagnóstico diferencial de

las meningoencefalitis subagudas o crónicas, con predominio basal.<sup>7,8</sup> Suele suceder, como en nuestro caso, que, por su baja prevalencia, se inicie con tratamiento para tuberculosis.<sup>9,10,11</sup>

La neurohistoplasmosis es difícil de diagnosticar, especialmente en aquellos pacientes que carecen de otras manifestaciones de enfermedad diseminada. La mayor sensibilidad se obtiene con la búsqueda de antígeno y anticuerpo en el LCR y cultivo.<sup>8</sup>

El diagnóstico por el aislamiento del *HC* provee la evidencia más fuerte. La sensibilidad del cultivo es el 20%-60%, pero tiene limitaciones; puede ser negativo en formas leves de histoplasmosis, su crecimiento es lento (mínimo 4 semanas) y requiere de procedimientos invasivos para su obtención.<sup>8</sup>

El estudio histopatológico de un tejido permite el diagnóstico rápido pero con una sensibilidad menor del 50%, por lo que es imprescindible un patólogo con experiencia en reconocer *HC*.<sup>8</sup>

La respuesta serológica se corresponde con la magnitud de la carga fúngica y la gravedad de la infección en pacientes sanos con histoplasmosis aguda.<sup>8</sup> Los anticuerpos antihistoplasma pueden ser detectados en el 90% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar y en el 80% de los casos de enfermedad diseminada no asociada a VIH.<sup>1,7,8</sup> Sin embargo, su producción se demora entre 2 y 4 semanas luego de la exposición, están disminuidos en pacientes inmunosuprimidos, pueden corresponder a una infección previa y pueden estar elevados en otras infecciones fúngicas.<sup>7,12</sup> Los títulos bajos (1:8 y 1:16) de fijación de complemento son poco útiles para diferenciar una infección aguda o pasada; sin embargo, en un tercio de los casos, estos títulos corresponden a histoplasmosis activa;<sup>13</sup> la inmunodifusión positiva tiene valor diagnóstico. La demostración de serología positiva para histoplasmosis con otros tests negativos se considera una condición aceptable para iniciar el tratamiento para neurohistoplasmosis.<sup>8</sup>

La comprobación de antígeno de *HC* en orina es muy útil en pacientes inmunosuprimidos graves con infección diseminada y aporta un diagnóstico rápido antes de positivizarse el cultivo.<sup>8</sup> En neurohistoplasmosis, la búsqueda de antígeno ha sido reportada en varios casos clínicos. La sensibilidad reportada es 38% en todos los pacientes, pero 67% en aquellos con SIDA; se estima que puede ser mayor.<sup>7</sup>

Sobre la utilidad diagnóstica de la PCR para detectar *HC*, así como su comparación con otros



procedimientos diagnósticos, se acepta su posible utilidad. Mientras que un resultado positivo puede apoyar el diagnóstico, un resultado negativo no debe excluirlo.<sup>7</sup>

En el caso de que los tests ya mencionados en LCR sean negativos, se puede considerar tomar una muestra de la cisterna o ventricular, al igual que muestras repetidas de LCR, que mejoran las chances del diagnóstico de HC. Si todos los estudios resultan negativos, se puede considerar la biopsia cerebral, que es positiva en el 50%-80% de los casos.<sup>8</sup>

Debido a la alta tasa de fracaso de la terapia inicial (20%) y recaída en los siguientes dos años (cerca del 40%), se recomienda, para su tratamiento, un esquema agresivo.<sup>7</sup> El único demostrado y establecido para la neurohistoplasmosis es anfotericina B liposomal<sup>1,7,14</sup> por conseguir mayor concentración en el tejido cerebral y por presentar menor nefrotoxicidad.<sup>7</sup> La recomendación actual son 5 mg/kg/día de anfotericina B liposomal durante 4-6 semanas, seguidos de itraconazol (200 mg de 2 a 3 veces por día) por, al menos, un año y hasta la resolución de las alteraciones del LCR, incluido el antígeno de *Histoplasma*.<sup>2,7</sup>

Los nuevos azoles, posaconazol y voriconazol, también mostraron actividad *in vitro* en contra de HC.<sup>15</sup> Su eficacia fue demostrada en un número pequeño de pacientes.<sup>2</sup>

En aquellos que hayan requerido drenaje ventricular externo, se recomienda colocar un sistema de derivación permanente después de la segunda semana de tratamiento con anfotericina B liposomal.<sup>7,10</sup>

## CONCLUSIÓN

Nuestro caso es uno de los pocos sobre neurohistoplasmosis en pacientes pediátricos inmunocompetentes. Su diagnóstico y eventual tratamiento fue demorado por su baja prevalencia. Se plantea la posibilidad de la existencia de una cepa de HC en la provincia de Tucumán con mayor afinidad por el SNC. El diagnóstico debe considerarse en aquellos pacientes inmunocompetentes provenientes de regiones endémicas con clínica compatible. ■

## REFERENCIAS

1. Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(1):1-19.
2. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):807-25.
3. Dias MA, Oliveira RM, Giudice MC, Netto HM, et al. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from bats in the urban area of São Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect* 2011;139(10):1642-4.
4. Negroni R, Duré R, Ortiz Nareto A, Arechavala AI, et al. Brote de histoplasmosis en la Escuela de Cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2010;42(4):254-60.
5. Ibarra-Camou B, López-Joffre MC, Torenzo AI. Especies filogenéticas de *Histoplasma Capsulatum* en Argentina [abstract]. En: Asociación Argentina de Micología. XIII Congreso Argentino de Micología; del 24 al 27 de agosto de 2014; Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
6. Van Gelderen de Komaid A, Durán E, Borges de Kestelman I. Histoplasmosis and Paracoccidioidomycosis in northwestern Argentina III. Epidemiological survey in Vivos, La Toma, and Choromoro - Trancas, Tucumán, Argentina. *Eur J Epidemiol* 1999;15(4):383-8.
7. Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):844-52.
8. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 2003;11(10):488-94.
9. Rivera IV, Curless RG, Indacochea FJ, Scott GB. Chronic progressive CNS histoplasmosis presenting in childhood: response to fluconazole therapy. *Pediatr Neurol* 1992;8(2):151-3.
10. Carod-Artal F, Venturini M, Gomes E, de Mello M. Histoplasmosis crónica del sistema nervioso central en un paciente inmunocompetente. *Neurología* 2008;23(4):263-8.
11. Lizarazo J, Gutiérrez P, Chaves O, Peña Y, et al. Histoplasmosis localizada del sistema nervioso central en un niño inmunocompetente. *Acta Neurol Colomb* 2010;26(2):120-5.
12. Wheat J, French ML, Kamel S, Tewari RP. Evaluation of cross-reactions in *Histoplasma capsulatum* serologic tests. *J Clin Microbiol* 1986;23(3):493-9.
13. Wheat J, French ML, Kohler RB, Zimmerman SE, et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis: analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med* 1982;97(5):680-5.
14. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, Goldman M, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002;137(2):105-9.
15. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M, Durkin M, et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1235-9.

# Enfermedad pulmonar difusa: causa de hipertensión pulmonar persistente antes del año de vida

*Diffuse lung disease: cause of persistent pulmonary hypertension before one year of age*

Dra. Manuela Dicembrino<sup>a</sup>, Dra. Dora Haag<sup>a</sup>, Dra. Mariana Álvarez<sup>b</sup>, Dra. Agustina Díaz Cazaux<sup>a</sup> y Dr. Claudio Castaños<sup>a</sup>

## RESUMEN

En pediatría, la enfermedad vascular pulmonar es multifactorial y heterogénea. Si bien comparte algunas características con la hipertensión pulmonar en los adultos, hay diferencias en las comorbilidades y condiciones asociadas, la coexistencia de enfermedades genéticas o del desarrollo. Las enfermedades pulmonares intersticiales pueden ser causantes de esta entidad. Una de ellas es la displasia alvéolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares, una patología infrecuente pero con 100% de mortalidad, caracterizada por la falla en la formación del tejido pulmonar que da por resultado final la alteración en la difusión de gases.

Se describe un caso clínico de una paciente de 5 meses de edad estudiada a partir de sospechar una cardiopatía congénita con hipoxemia persistente, a cuyo diagnóstico se llega por la biopsia pulmonar.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar difusa parenquimatosa, displasia alvéolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares.

## ABSTRACT

Pulmonary vascular disease in children is multifactorial and heterogeneous. While it shares some features with pulmonary hypertension in adults, there are differences in the associated comorbidities and conditions, the coexistence of genetic or developmental diseases. Interstitial lung diseases may be responsible for this entity. One is alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins, a rare pathology but with a mortality rate of 100%, characterized by a failure in the formation of lung tissue that eventually results in impaired gas diffusion. We present a 5-month-old patient studied due to suspected congenital heart disease with persistent hypoxemia; diagnosis was made through lung biopsy.

**Key words:** pulmonary hypertension, diffuse parenchymal lung disease, alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e175>

a. Servicio de Neumonología

b. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:** Dra. Manuela Dicembrino, manu\_dice@hotmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 11-9-2015

Aceptado: 17-12-2015

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad infrecuente del aparato cardiopulmonar con una incidencia de 4,03 casos/millón/año y una prevalencia de 20,2 casos/millón, en pediatría; puede ser diagnosticada en cualquier momento de la vida. Se caracteriza por la proliferación progresiva y la remodelación de los vasos pulmonares, lo que causa un aumento en la resistencia vascular pulmonar, que, sostenido en el tiempo, conduce a la falla ventricular derecha y la muerte. Se define como la presión media en la arteria pulmonar de 25 mmHg o mayor, presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares aumentadas.<sup>1,2</sup>

Son pocos los casos reportados de enfermedades pulmonares que generan esta entidad; sin embargo, su existencia suele acarrear un pronóstico sombrío.

Aquí se describe un caso de HTP como presentación clínica de esta enfermedad pulmonar infrecuente.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 5 meses de edad, derivada para el estudio de cardiopatía congénita (anomalía total del retorno venoso), HTP e hipoxemia.

Paciente recién nacida a término (RNT), a las 38 semanas de gestación, con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) (3395 g) y embarazo controlado. Sin patología perinatal. Pesquisa neonatal, normal.

La madre refirió, desde el nacimiento, taquipnea y sudoración profusa, que aumentaba durante la alimentación. Su pediatra constató un mal progreso de peso con buena actitud alimentaria, sin disfagia y deposiciones de características normales.

No presentó infecciones ni episodios de obstrucción bronquial. No tenía antecedentes familiares de relevancia.

**Examen físico al momento del ingreso:** regular estado general, adelgazada, pálida, afebril. Peso: 4500 g (-2,68 DE); talla: 61 cm (-1,07 DE); circunferencia craneana: 40 cm (PC 10). Frecuencia respiratoria (FR): 48 resp./min.; saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>): 89%-91% en aire ambiente; saturación con cánula con oxígeno a 0,5 L/min: 95%. Frecuencia cardíaca (FC): 120-130 latidos por minuto (LPM); tensión arterial (TA): 70/45 mmHg.

Tórax simétrico con ligero aumento del diámetro anteroposterior, elástico, tiraje generalizado, buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados. Primer ruido normofonético; segundo ruido, desdoblado y aumentado de intensidad; soplo sistólico suave en el mesocardio sin irradiación; perfusión periférica conservada. Sin visceromegalias ni edemas.

**Estudios complementarios:** radiografía de tórax: índice cardiotorácico de 0,5; 3<sup>er</sup> arco cardíaco prominente (a expensas de las cavidades derechas), infiltrado intersticial bilateral, de predominio en bases y vértices no atribuibles a la HTP (Figura 1). Electrocardiograma: sobrecarga de presión de las cavidades derechas e hipertrofia del ventrículo derecho. Ecocardiograma doppler color: HTP suprasistémica sin evidencias de cardiopatía congénita. Ante la duda diagnóstica, se realizó un estudio hemodinámico, que informó ausencia de cardiopatía congénita, HTP sistémica (presión media de la arteria pulmonar:

47 mmHg; presión media en la aorta: 47 mmHg; presión Wedge: 10 UW; resistencias vasculares pulmonares: 7 UW). Inició un tratamiento con 3 mg/kg/día de sildenafil, 3 mg/kg/día de hidroclorotiazida y 10 gama/k/día de digoxina. Continuó con oxígeno suplementario a 0,5 L/m.

Se continuó la evaluación por HTP y, por la presencia del infiltrado intersticial en la radiografía, se solicitó tomografía axial computada (TAC) de tórax de alta resolución sin contraste, que evidenció extensas áreas de opacidad en vidrio esmerilado, bilaterales, de predominio basal; engrosamiento peribronquial; imágenes nodulillares y centronodulillares con engrosamientos septales (Figura 2).

Con diagnóstico presuntivo (clínico/imagenológico) de enfermedad pulmonar difusa, se ampliaron los exámenes complementarios (hemograma, función renal y hepática, perfil nutricional, proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas, serologías para VIH e infecciones virales, colagenograma extendido -CD3, CD4, FAN, anti-ADN, FR-hemosiderófagos en lavado gástrico, test del sudor, estudio molecular para fibrosis quística, prueba de Mantoux, lavados gástricos para BAAR), que arrojaron resultados dentro de los límites normales.

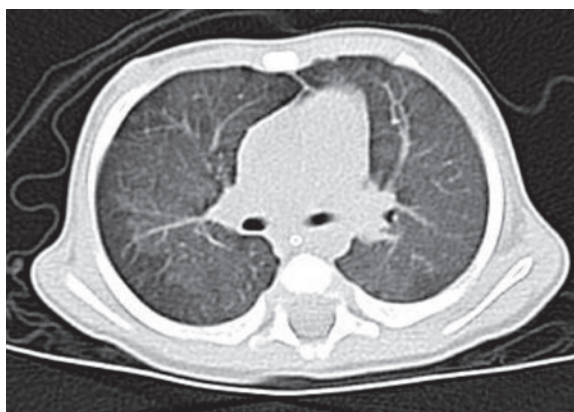
Al no hallarse la etiología de la patología, se decidió realizar una biopsia pulmonar por toracotomía abierta. El resultado histopatológico

FIGURA 1. Radiografía de tórax



Índice cardiotorácico 0,5; 3<sup>er</sup> arco cardíaco prominente (a expensas de cavidades derechas). Infiltrado intersticial bilateral.

FIGURA 2. Tomografía de tórax de alta resolución



Engrosamiento peribronquial, imágenes nodulillares y centro nodulillares con engrosamientos septales. Áreas de opacidad en vidrio esmerilado, bilaterales.

confirmó que se trataba de una enfermedad intersticial difusa de tipo displasia alvéolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares (DAC/MAVP) (Figura 3).

La paciente cursó el posoperatorio en Terapia Intensiva; siguió grave; tuvo un paro cardiorrespiratorio y falleció a los 16 días posbiopsia pulmonar.

## DISCUSIÓN

La enfermedad pulmonar difusa es una entidad rara en niños, con una prevalencia de 0,3/100 000 habitantes según la bibliografía.<sup>3</sup> Se caracteriza por la falla en la formación o reparación del tejido pulmonar (principalmente, del intersticio y las vías aéreas distales), que lleva al aumento del grosor y fibrosis del parénquima, y que da por resultado final la alteración en la difusión de gases.<sup>4,5</sup>

Ante la sospecha de HTP, se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la existencia de cardiopatías estructurales congénitas. Luego de haberlas descartado, y ante la presencia de compromiso del intersticio pulmonar en la TAC de tórax que haga sospechar enfermedad pulmonar difusa responsable de la HTP, se deben estudiar las causas conocidas. En el caso de no arribar al diagnóstico, el siguiente paso es realizar la biopsia pulmonar. De acuerdo con el patrón anatomopatológico, la enfermedad pulmonar difusa se clasifica en dos subgrupos:<sup>6-8</sup>

1. Desórdenes no específicos (relacionados con enfermedades sistémicas, con pacientes inmunocomprometidos, inmunocompetentes y los que enmascaran enfermedades difusas).
2. Desórdenes más prevalentes de la infancia, que incluyen trastornos difusos en el desarrollo pulmonar, entre ellos la DAC/MAVP.

Más del 90% de los casos reportados de DAC/MAVP son recién nacidos de término. El 60% desarrolla cianosis y dificultad respiratoria asociadas a crisis de HTP dentro de las primeras 48 horas de vida.<sup>5</sup> El resto manifiesta síntomas durante las siguientes semanas de vida, y se evidencia, además de la HTP persistente, hipoxemia aguda o tan solo discreta taquipnea.

Como la mayoría de los pacientes padecen HTP, en un principio, estaban englobados dentro del diagnóstico de HTP persistente del recién nacido y, gracias a los avances histológicos y genéticos, en los últimos años, pudieron clasificarse bajo esta entidad.

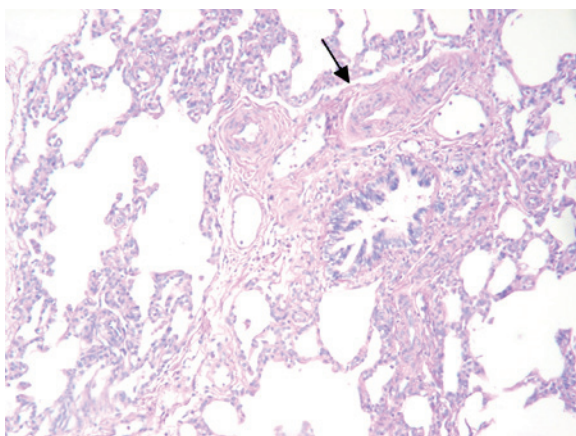
Entre el 50% y el 80% presentan patología extrapulmonar asociada, ya sean gastrointestinales (malrotación, atresia esofágica, ano imperforado), urogenitales (hidronefrosis, estenosis ureteral) o cardiológicos (ductus arterial persistente, defectos del tabique, estenosis valvular).<sup>6,7</sup>

La etiología genética de la DAC/MAVP ha permanecido incierta por varias décadas, y quedan aún múltiples funciones por descubrir. Forkhead Box f1 (Foxf1) es un importante regulador transcripcional que se expresa en el mesénquima pulmonar durante el desarrollo; es esencial su presencia en la etapa embrionaria y fetal, y cumple un papel crítico en el desarrollo de la vasculatura pulmonar.

En 2009, Stankiewicz et al., descubrieron que diversos pacientes con DAC/MAVP poseían deleciones en el grupo de genes del factor de transcripción FOX (FOXF1, FOXC2, FOXL1), localizado en el cromosoma 16q24.1, como también mutaciones puntuales del gen FOXF1. El riesgo de recurrencia de dicha patología es difícil de predecir. Se ha descrito como forma *de novo*, pero también como forma hereditaria con un patrón autosómico recesivo, en un 10% de los casos.<sup>9</sup>

Las alteraciones histopatológicas muestran un menor desarrollo pulmonar con engrosamiento de los septos, disminución del número de capilares alveolares, hipertrofia de la capa media de las arteriolas, disposición anómala de las venas

FIGURA 3. Imagen histopatológica



Engrosamiento difuso de los septos alveolares. Venas de mediano calibre que acompañan al bronquio y arteria (flecha).



adyacentes a las arterias y linfangiectasias (30%). Cuanto mayor sea el grado de gravedad de la displasia, peor es el curso clínico y el pronóstico del paciente.<sup>10</sup>

El crítico estado clínico de la mayoría de estos pacientes hace que cerca del 90% del diagnóstico histológico se lleve a cabo en el momento de la autopsia, ya sea por la escasa tolerancia al procedimiento o por la corta evolución natural de la enfermedad, con una mortalidad del 100% de los casos descritos al cabo de los primeros 3-6 meses de vida.<sup>4</sup> Actualmente, no existe ningún tratamiento disponible.

## CONCLUSIÓN

Este caso clínico hace hincapié en estudiar de forma exhaustiva a los lactantes con HTP y se descartan todas las causas secundarias que la pudieran producir, ya que, en este grupo etario, la forma idiopática es infrecuente.

También remarca la importancia de llegar al diagnóstico (a pesar de los riesgos que la biopsia pulmonar conlleva) para informar a la familia respecto al pronóstico desfavorable de la enfermedad y también brindar consejo genético para posibles embarazos posteriores. ■

## Agradecimientos

A la Dra. Mónica Siminovich, que, por su experiencia, contribuyó a llegar al diagnóstico.

## REFERENCIAS

1. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):117-26.
2. Del Cerro Marín MJ, Sabaté Rotés A, Rodríguez Ogando A, Mendoza Soto A, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(12):1421-9.
3. Kurland G, Detering RR, Hagood JS, Young LR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(3):376-94.
4. Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. *Eur Respir Mon* 2009;46:319-54.
5. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(2):172-9.
6. Antao B, Samuel M, Kiely E, Spitz L, et al. Congenital alveolar capillary dysplasia and associated gastrointestinal anomalies. *Fetal Pediatr Pathol* 2006;25(3):137-45.
7. Deutsch GH, Young LR, Detering RR, Fan LL, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1120-8.
8. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015;70(11):1078-84.
9. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, Storer M, et al. Genomic and genetic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOX1F1 cause alveolar capillary dysplasia and others malformations. *Am J Hum Genet* 2009;84(6):780-91.
10. Melly L, Sebire NJ, Malone M, Nicholson AG. Capillary apposition and density in the diagnosis of alveolar capillary dysplasia. *Histopathology* 2008;53(4):450-7.



# Fracturas múltiples de huesos largos en una escolar portadora de picnodisostosis. Reporte de caso

## *Multiple long bone fractures in a child with pycnodysostosis. A case report*

Lic. Paula I. Rojas<sup>a</sup>, Lic. Nathia E. Niklitschek<sup>a</sup> y Dr. Matías F. Sepúlveda<sup>b</sup>.

### RESUMEN

Las fracturas en edad pediátrica son una entidad importante para considerar. Hay enfermedades en que los huesos del niño se fracturan ante traumatismos de menor energía. La picnodisostosis es un tipo inusual de displasia craneo-metáfisaria autosómica recesiva, cuya primera manifestación clínica suele ser una fractura en hueso patológico.

Se presenta a una paciente, caucásica, de 9 años de edad, con diagnóstico de picnodisostosis, que ingresó al hospital por fractura del fémur derecho, por un mecanismo de baja energía. Los estudios radiográficos mostraron fracturas del fémur bilateral, fractura proximal de la tibia izquierda y consolidación viciosa en antecurvatum.

Esta rara enfermedad se diagnostica a edades tempranas por talla baja, por fracturas repetidas o por traumas de baja energía. Las opciones terapéuticas son limitadas, y no se ha desarrollado una cura definitiva. Es importante, ante un paciente pediátrico con rasgos dismórficos faciales y fracturas en hueso patológico, sospechar displasias óseas, tales como la picnodisostosis y sus diagnósticos diferenciales.

**Palabras clave:** picnodisostosis, fracturas óseas, osteosclerosis, catepsina K.

### ABSTRACT

Fractures are an important entity to consider in pediatric patients. There are certain diseases in which bones fracture with a minimal trauma. Pycnodysostosis is an autosomal recessive unusual type of craneo metaphyseal dysplasia, that presents frequently as fracture in a pathological bone. A 9 year old caucasian female, diagnosed with pycnodysostosis, was admitted with a right femur fracture as a result of a low energy trauma. Radiographic studies showed bilateral femur fractures, proximal fracture and non-union in antecurvatum of the left tibia.

Pycnodysostosis is a rare disease, generally diagnosed at an early age by growth restriction, frequent fractures or fractures with low energy trauma. Therapy alternatives are limited, and no permanent cure has been developed. If a patient has dysmorphic facial features and fractures in a pathological

bone, it is important to suspect bone dysplasia, such as pycnodysostosis and its differential diagnoses.

**Key words:** pycnodysostosis, bone fractures, osteosclerosis, cathepsin K.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e179>

### INTRODUCCIÓN

Las fracturas en edad pediátrica son una entidad importante para considerar. Aproximadamente, el 66% de los niños y el 40% de las niñas presenta alguna fractura antes de los 15 años.<sup>1</sup> La fuerza de crecimiento del esqueleto depende de distintos factores, que se inician desde el período de lactante y terminan con el detenimiento del crecimiento óseo a la edad de 18-19 años.<sup>2</sup> Hay algunas enfermedades en que los huesos del niño son frágiles y se fracturan ante traumatismos mínimos.<sup>3</sup> Algunas displasias óseas se caracterizan por frecuentes fracturas y, en algunos casos, dificultades para la consolidación.<sup>4</sup> La picnodisostosis es un tipo inusual de displasia craneo-metáfisaria autosómica recesiva, cuya primera manifestación clínica suele ser una fractura patológica.<sup>5</sup>

El objetivo de este caso clínico es presentar una patología poco frecuente que se manifiesta con repetidas fracturas por mecanismos de baja energía.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, caucásica, de 9 años de edad, producto del primer embarazo de padres no consanguíneos. Presentó el antecedente familiar de tío de la madre con talla baja y rasgos faciales afines. En los antecedentes antenatales, se destacó la amenaza de aborto a las 5 semanas y de parto prematuro a los 6 meses, medicada con doble dosis de corticoides. Nació por cesárea a las 40 semanas, con peso de 3370 g (percentil 90), talla de 49 cm y perímetro cefálico de 32 cm. Al nacer, se detectó una malformación del tabique nasal y malformación ungueal.

a. Universidad Austral de Chile, Valdivia.

b. Hospital Base Valdivia. Temuco, Chile.

### Correspondencia:

Lic. Paula I. Rojas, [solopaula\\_9@hotmail.com](mailto:solopaula_9@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 6-9-2015

Aceptado: 21-12-2015

Entre sus antecedentes patológicos, se destacó retraso del crecimiento a partir de los 8 meses. Fue evaluada a los 2 años y 7 meses en Neurología Infantil: se constató desarrollo psicomotor en rangos normales, pero se destacaron facies característica en cara de pájaro con ojos en orientación antimongoloide, hipoplasia malar, nariz de perico y proptosis ocular. Se evidenció, además, fontanela anterior amplia, cuello corto, hombros angostos e hiperlaxitud ligamentosa.

Se realizó un estudio de edad ósea, radiografías de huesos largos, tórax, pelvis, columna y cadera, escáner cerebral y cintigrama óseo. El cuadro clínico sugerido, asociado a un escáner y cintigrama óseo normales y a los hallazgos característicos en la radiografía correspondientes a un aumento del diámetro diafisario con disminución del diámetro del canal medular (sin obliteración), debido a un engrosamiento del hueso cortical, permite establecer el diagnóstico de picnodisostosis.

Ingresó al hospital por una fractura del fémur derecho producto de una caída de la bicicleta por un mecanismo de baja energía. Se solicitó una radiografía de pelvis anteroposterior, la que mostró una fractura del fémur bilateral

(Figura 1). Ante el dato de la caída casual sobre las rodillas y el dolor mantenido a los 5 años, se pidió una radiografía de tibia izquierda, con evidencia de fractura proximal de tibia izquierda con consolidación viciosa, que resultó en tibia en antecurvatum (Figura 2).

Al momento del examen físico, se destacaban rasgos dismórficos propios de la picnodisostosis, la facies en cara de pájaro, prominencia frontal y proptosis ocular. A nivel mandibular, se observaba micrognatia (Figura 3. A). En ambas manos, se observaba simétricamente un acortamiento de todas las falanges y coiloniquia (Figura 3. B). Los parámetros de crecimiento se encontraban alterados, con un peso de 38 kg (P 85), una talla de 118 cm (< P 3) y un índice de masa corporal (IMC) de 27,3 (> P 95) según las curvas del *National Center for Health Statistics* (NCHS) para peso/edad, talla/edad e IMC/edad, respectivamente. Entre los 6 y los 8 años, presentó un aumento de alrededor de 10 kg de peso con una alimentación adecuada y un examen hormonal normal. En la actualidad, se encuentra en estudio en Endocrinología por el alza de peso de etiología desconocida.

Las cirugías de reducción y estabilización de ambas fracturas diafisarias de fémur se realizaron

FIGURA 1. Radiografía de la pelvis anteroposterior, en la que se aprecian rasgo de fractura completa en diáfisis femoral derecha y rasgo de fractura incompleta en diáfisis femoral izquierda. Las características óseas muestran un aumento del diámetro diafisario con disminución del diámetro de canal medular.

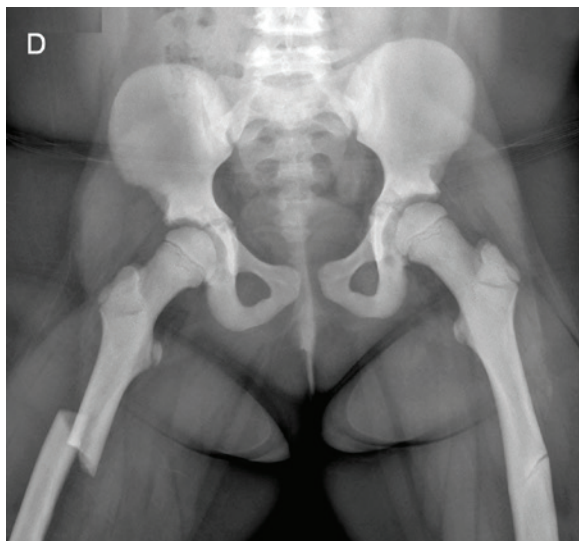


FIGURA 2. Radiografía de la pierna izquierda anteroposterior y lateral, en las que se aprecian dos rasgos de fracturas incompletas a nivel de la diáfisis, que provocan deformidad en antecurvatum. Se aprecia un acortamiento de la longitud del peroné, un aumento del diámetro de la tibia y el peroné, y formación de tejido óseo por aposición en la pared posterior tibial. El peroné actúa como "cuerda de arco", a tensión.



con cuatro días de diferencia, primero derecha y segundo izquierda. La intervención empleada fue una reducción cerrada indirecta y fijación con placa bloqueada con técnica de osteosíntesis con placa mínima invasiva (*minimally invasive plate osteosynthesis*; MIPO, por sus siglas en inglés) (Figura 4. A y B) y se realizó el puenteo de las fracturas. Ninguno de los procedimientos presentó complicaciones.

La paciente evolucionó favorablemente, con consolidación de ambas fracturas de fémur. Luego se discutió la posibilidad terapéutica de manejo del eje de ambas tibias, lo que se

corrigió mediante osteotomía percutánea y estabilización con placa bloqueada de ambos segmentos, con consolidación lograda a la fecha: la paciente deambula con normalidad, sin limitación de la carga.

## DISCUSIÓN

La picnodisostosis es una enfermedad rara, autosómica recesiva, con una incidencia estimada de 1,7 casos por millón.<sup>6</sup> Se han descrito aproximadamente 150 casos en la literatura.<sup>7</sup> Esta enfermedad, también conocida como el síndrome de Toulouse-Lautrec por el pintor francés, quien la padeció, se caracteriza por osteoesclerosis, estatura corta, acroosteolisis de falanges distales, displasias ungueales, displasia clavicular, deformidades craneales secundarias al cierre tardío de suturas y fontanelas, y fragilidad ósea, con fracturas por mecanismo de baja energía, que son más frecuentes en los miembros inferiores, la mandíbula y las clavículas.<sup>7,8</sup> La expectativa de vida y el desarrollo cognitivo de estos pacientes son normales.<sup>9</sup>

Generalmente, se diagnostica a edades tempranas de la infancia, por consulta de los padres ante talla baja, o posteriormente, por fracturas repetidas o por traumas de baja energía. El diagnóstico se basa en la clínica y hallazgos radiológicos, y se confirma a través del análisis

FIGURA 3. A) Rasgos fenotipos faciales característicos de la picnodisostosis. B) Hipoplasia falángica y coiloniquia

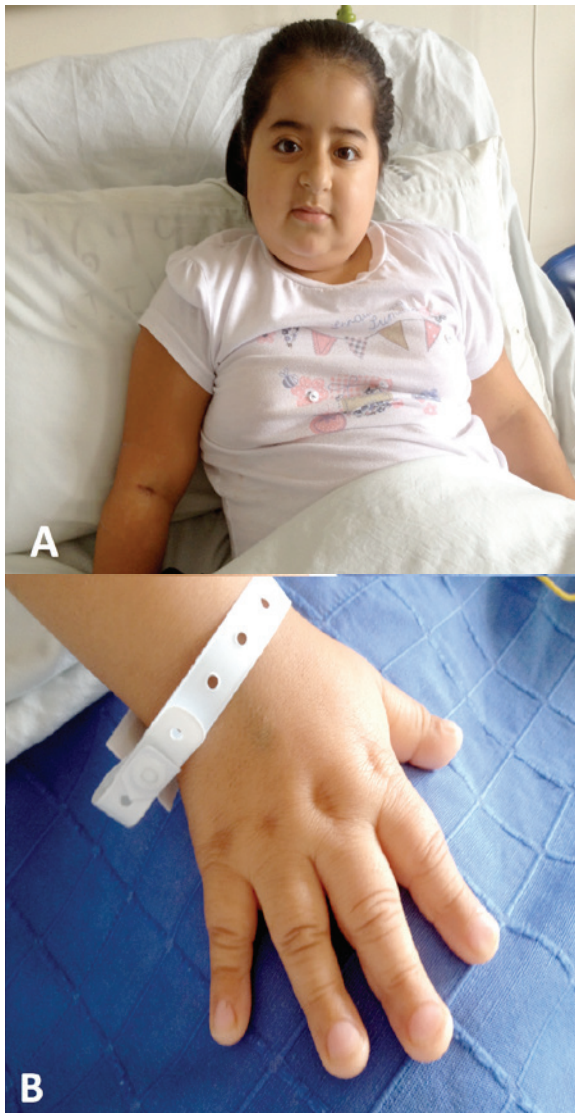
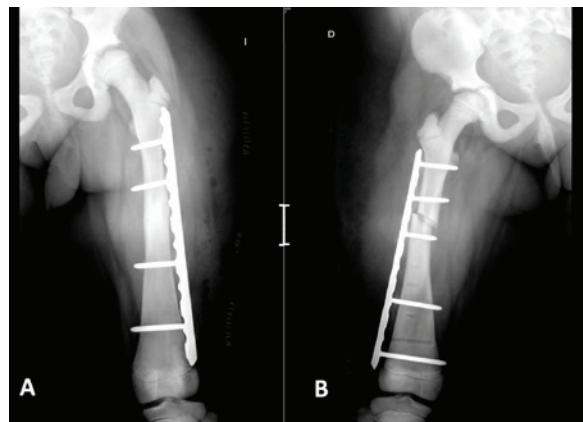


FIGURA 4. A) Radiografía anteroposterior del fémur izquierdo con fractura incompleta. Placa de osteosíntesis bloqueada con 2 tornillos proximales y 2 tornillos distales, que estabilizan el foco de fractura. B) Radiografía anteroposterior del fémur derecho con rasgo de fractura reducido. Se observa la placa de osteosíntesis bloqueada con 2 tornillos proximales y 3 tornillos distales, que actúan como tutor interno.





genético, que indica mutación del gen CTSK (catepsina K).<sup>6</sup>

La mutación localizada en el cromosoma 1q21<sup>10</sup> produce un déficit de catepsina K, que se encuentra en los lisosomas de los osteoclastos y es la proteasa encargada de degradar colágeno tipo I, componente del 95% de la matriz orgánica del hueso.<sup>6</sup> Esto provoca problemas en la resorción ósea y las consecuentes alteraciones en la arquitectura trabecular e inadecuada disposición lamelar de las fibras de colágeno.<sup>4</sup> Histológicamente, se aprecia un aumento del grosor de la cortical del hueso con franjas de matriz desmineralizada y con inclusiones calcificadas en el cartílago.<sup>11,12</sup> El canal medular se aprecia más estrecho de lo normal y con evidencia de sistema haversiano disminuido.<sup>6</sup> La sumatoria de estas alteraciones produce el aumento de la fragilidad ósea, fracturas recurrentes y déficit de la consolidación.

El diagnóstico diferencial de la picnodisostosis debe considerar las patologías que se presentan con aumento de densidad ósea en la radiografía, que corresponde, principalmente, a osteopetrosis; aquellas displasias que se presenten con fracturas en hueso patológico, como osteogénesis imperfecta y osteoporosis;<sup>6</sup> y, por último, aquellas con alteraciones morfológicas similares, como la displasia cleidocraneal.

La osteopetrosis es el término que agrupa diferentes patologías hereditarias del esqueleto, que se caracterizan por un aumento de la densidad ósea en la radiografía, explicada por una deficiencia en la reabsorción ósea por los osteoclastos.<sup>13</sup> Tiene diferentes formas clínicas; en la edad pediátrica, se destacan dos: osteopetrosis infantil y osteopetrosis intermedia (es de mayor gravedad la infantil, ya que se agrega una grave insuficiencia de la médula ósea con mal pronóstico).<sup>14</sup> Radiológicamente, se manifiesta como esclerosis difusa de cráneo, columna vertebral, pelvis y defectos de la modelación ósea de las metáfisis de huesos largos.<sup>13</sup>

A pesar de que, en la picnodisostosis, hay un aumento de la densidad ósea, esta no es suficiente para obliterar el canal medular u orificios craneales, como ocurre en otras displasias. Es por esto por lo que, para el diagnóstico diferencial, se debe buscar obliteración medular en huesos largos, alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia), fracturas graves con presencia ocasional de atresia coanal y densidad ósea normal asociada a aplasia o agenesia

clavicular para el diagnóstico diferencial.<sup>6,10,15</sup> También es importante considerar las lesiones físicas no accidentales como causa de fracturas múltiples.

A pesar del avance en el conocimiento de la fisiopatología de la picnodisostosis, las opciones terapéuticas son bastante limitadas, y aún no se ha desarrollado una cura definitiva.<sup>8</sup> Se han establecido medidas preventivas para minimizar el riesgo de fracturas, ya que estas presentan una amenaza para los pacientes. Dentro de las medidas, se incluye la manipulación cuidadosa de los pacientes pediátricos, sumada a ejercicios y actividades seguras que no requieran mucho impacto.<sup>6</sup>

Respecto al manejo terapéutico, el caso fue tratado con los criterios modernos de manejo de fracturas en hueso patológico, con técnica mínimamente invasiva y fijación estable, que permitirá que se mantenga cierta protección ósea durante su crecimiento, al respetar los cartílagos de crecimiento.

## CONCLUSIONES

Este caso es ejemplificador de la presentación clínica y radiológica de la picnodisostosis. Es importante que, ante un paciente pediátrico con rasgos dismórficos faciales y fracturas en hueso patológico, se tengan en mente y se sospechen las displasias óseas, tales como la picnodisostosis y sus diagnósticos diferenciales, como etiología probable. Así también es importante evaluar el contexto social, familiar y escolar para descartar un posible maltrato infantil. ■

## REFERENCIAS

1. Core-Info: fractures in children [Internet]. Cardiff, UK: Cardiff Child Protection Systematic Reviews; 2012. [Acceso: 18 de mayo de 2014]. Disponible en: [http://cvsc.org.uk/wp-content/uploads/2014/01/fracturesinchildren\\_wdf48020.pdf](http://cvsc.org.uk/wp-content/uploads/2014/01/fracturesinchildren_wdf48020.pdf).
2. Hodgson Ravina J. Epidemiología de las fracturas infantiles [Internet]. [Acceso: 18 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.cotihodgson.es/descargas/epidemiologia.pdf>.
3. De La Torre JA. Pediatría accesible: Guía para el cuidado del niño. 6.<sup>ta</sup> ed. México: Siglo XXI; 1998.
4. Hermosilla Sánchez F, Renovell Ferrer P. Picnodisostosis y fragilidad ósea. Caso clínico. *Rev Esp Cir Osteoart* 2008;46(236):179-82.
5. Parrón R, Rivera I, Pajares S, Vicario C, et al. Problemas ortopédicos en la picnodisostosis. *Patología del Aparato Locomotor* 2006;4(1):70-3.
6. Mujawar Q, Naganoor R, Patil H, Thobbi AN, et al. Pycnodysostosis with unusual findings: a case report. *Cases J* 2009;2:6544.
7. Polymeropoulos MH, Ortiz De Luna RI, Ide SE, Torres R, et al. The gene for pycnodysostosis maps to human

- chromosome 1cen-q21. *Nat Genet* 1995;10(2):238-9.
8. Alcalá-Cerra G, Alcalá-Cerra L. Pycnodisostosis: el caso de Toulouse-Lautrec. *Salud Uninorte* 2006;22(1):52-9.
  9. Barnard B, Hiddema W. Pycnodysostosis with the focus on clinical and radiographic findings. *S Afr J Rad* 2012;16(2):74-6.
  10. Alves Pereira D, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Pycnodysostosis. A report of 3 clinical cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(10):E633-5.
  11. Burguet I Arfelis A, Bachiller Corral FJ, Morales Piga A. Dentición anómala en niña de 8 años. *Reumatol Clin* 2008;4(5):207-9.
  12. Everts V, Aronson DC, Beertsen W. Phagocytosis of bone collagen by osteoclasts in two cases of pycnodysostosis. *Calcif Tissue Int* 1985;37(1):25-31.
  13. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5.
  14. De La Uz Ruesga B, Rodríguez Reyes I, Suárez Beyries LC, Rodríguez Brunet M, et al. Osteopetrosis. *Medisan* 2008;12(1).
  15. Hernández-Alfaro F1, Arenaz Búa J, Serra Serrat M, Mareque Bueno J. Orthognathicsurgery in pycnodysostosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(1):110-3.



# Tratamiento anticoagulante y vasodilatador para el síndrome de Nicolau tras la administración de una inyección de bencilpenicilina benzatínica intramuscular a un niño de cuatro años de edad

*Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy*

Dra. Tijen Alkan Bozkaya<sup>a</sup>, Dra. Gamze Demirel<sup>b</sup>, Dr. Tugrul Ormeci<sup>c</sup>, Dr. Serdar Al<sup>b</sup>, Dr. Engin Çakar<sup>d</sup>, Dr. Ayhan Tastekin<sup>b</sup> y Dr. Halil Turkoglu<sup>a</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Nicolau (SN) es una complicación rara de la inyección de ciertos fármacos por vía intramuscular, intrarticular o subcutánea, que produce necrosis isquémica de la piel, las partes blandas y el tejido muscular circundante. La bencilpenicilina benzatínica es uno de los antibióticos más ampliamente empleados para las infecciones de las vías respiratorias altas y raramente se ha notificado que produzca SN. En este artículo presentamos el caso de un niño de sexo masculino de cuatro años de edad diagnosticado con SN tras la inyección de bencilpenicilina benzatínica tratado satisfactoriamente con heparina fraccionada (enoxaparina) y pentoxifilina. Los médicos deben estar atentos al uso innecesario de bencilpenicilina benzatínica para evitar las probables complicaciones.

**Palabras clave:** síndrome de Nicolau, bencilpenicilina benzatínica, enoxaparina, pentoxifilina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e184>

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Nicolau (SN), también conocido como embolia cutis medicamentosa o dermatitis livedoide, es una complicación rara de la inyección de ciertos fármacos por vía intramuscular,

intrarticular o subcutánea, que produce necrosis isquémica de la piel, las partes blandas y el tejido muscular.<sup>1,2</sup> Se han notificado casos de SN con la administración de diversos fármacos, por ejemplo, antibióticos, anestesia local, corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroides.<sup>3,7</sup>

Aún no se ha dilucidado completamente la patogenia del SN. En el pasado, se atribuía a las inyecciones intrarteriales accidentales parte de su etiología.<sup>8</sup> Recientemente, se han propuesto diferentes mecanismos, como el vasoespasmo agudo, la arteritis y la oclusión tromboembólica de las arterias pequeñas.<sup>9</sup> Habitualmente se presenta como dolor alrededor del lugar de administración de la inyección, seguido de eritema, lesión livedoide y necrosis de las partes blandas.<sup>3,9,10</sup> En este artículo presentamos el caso de un niño de sexo masculino de cuatro años de edad diagnosticado con SN tras la inyección de bencilpenicilina benzatínica intramuscular y tratado satisfactoriamente con terapia vasoactiva y antitrombótica.

## A PROPÓSITO DE UN CASO

Derivaron a un niño de cuatro años de edad a nuestra sala de emergencias con dolor y edema en la extremidad inferior derecha. Los síntomas aparecieron pocas horas después de la inyección de una dosis de 600 000 UI de bencilpenicilina benzatínica intramuscular para el tratamiento de una infección aguda de las vías respiratorias altas. Durante el examen físico se observó equimosis alrededor del lugar de administración de la inyección, y en pocos minutos aparecieron cambios livedoides, seguidos de un patrón isquémico (*Figuras 1, 2*).

Unas pocas horas después, la erupción y la inflamación afectaron toda la pierna. El niño tenía dolor intenso e incapacidad motriz parcial en la región inferior de la pierna. En la

- 
- a. Departamento de Cirugía Cardiovascular.
  - b. Departamento de Pediatría y Neonatología.
  - c. Departamento de Radiología.
  - d. Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Medipol Üniversitesi, Estambul, Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Gamze Demirel: [fgdemirel@medipol.edu.tr](mailto:fgdemirel@medipol.edu.tr)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 10-10-2015

Aceptado: 16-12-2015

ecografía se observó inflamación de las partes blandas alrededor del lugar de administración de la inyección y un aspecto heterogéneo difuso y edema en la grasa subcutánea y el tejido muscular (Figura 3). Los signos vitales estaban estables. En los parámetros de laboratorio no se observaron signos de infección ni de trastornos hematológicos. Al paciente se le diagnosticó SN. Se lo hospitalizó y se le administró heparina fraccionada (Clexane®, por vía s.c.), dextrano (Rheomacrodex®) y pentoxifilina (Trental®). Esta terapia antitrombótica y vasodilatadora se inició dentro de la primera hora de hospitalización; la dosis de heparina fraccionada fue de 1,5 mg/kg/dosis, dos veces al día, durante ocho días, mientras que la dosis de pentoxifilina fue de 10 mg/kg/día durante cuatro días. Después del cuarto día de hospitalización, el paciente comenzó a caminar normalmente y recuperó su capacidad motriz por completo. En la ecografía de control se observó que el edema dentro de la grasa subcutánea y del tejido muscular había disminuido en comparación con la ecografía inicial.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Nicolau es una complicación rara e inexplicable de la inyección de diversos fármacos por vía intramuscular, intrarticular o subcutánea, caracterizado por necrosis aséptica de las partes blandas.<sup>11</sup> Nicolau<sup>11</sup> lo describió por primera vez en 1925, después de usar sales de bismuto por vía intramuscular para el

tratamiento de la sífilis. El SN se ha asociado a distintos fármacos, entre otros, antibióticos, corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroides, sedantes y vacunas.<sup>9,12</sup> La penicilina fue uno de los primeros antibióticos asociados al SN.<sup>13-15</sup> Se desconoce su patogenia, pero la hipótesis más plausible es la lesión vascular inicial, con inflamación local, espasmo reflejo de las arterias, trombosis arterial local y oclusión vascular por microémbolos.<sup>9</sup> Lo más importante para la prevención del SN es el uso de una técnica adecuada al aplicar el medicamento y la aspiración antes de la inyección, y la aplicación de pequeñas cantidades (se sugiere menos de 5 ml por lugar de administración).

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, y la primera manifestación es un dolor local intenso inmediatamente después de inyectar el fármaco. Luego se observan palidez, lesiones cianóticas y un aspecto livedoide, que a veces provoca necrosis local.<sup>7</sup> Nuestro paciente fue derivado a la sala de emergencias con dolor local intenso y equimosis en el lugar de administración de la inyección. Raramente, se produce deterioro neurológico en el SN.<sup>5</sup> Nuestro paciente tenía incapacidad motriz parcial en la parte inferior de la pierna y no pudo caminar durante cuatro días después del episodio.

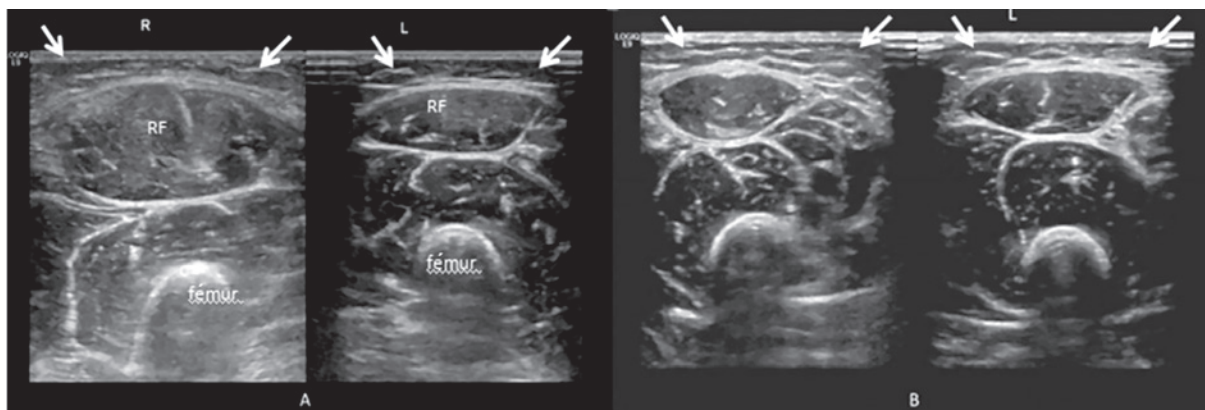
FIGURA 1. Durante el examen físico se observó erupción purpúrica alrededor del lugar de administración de la inyección, y en pocos minutos aparecieron cambios livedoides, seguidos de un patrón isquémico



FIGURA 2. Unas pocas horas después de la erupción purpúrica alrededor del lugar de administración de la inyección, la erupción y la inflamación afectaron toda la pierna



FIGURA 3. Imágenes ecográficas axiales. Aumento del grosor y la ecogenicidad de la grasa subcutánea (asterisco). A-También se observa el aumento de tamaño del músculo recto femoral derecho, que es el lugar de administración de la inyección. B-En la ecografía de seguimiento, se observa disminución del edema dentro la grasa subcutánea y reducción de tamaño de los músculos.



El tratamiento es sintomático e incluye manejo del dolor, profilaxis antibiótica e intervenciones quirúrgicas conservadoras.<sup>7</sup> En las publicaciones científicas se menciona la eficacia de los vasodilatadores, los anticoagulantes y los esteroides sistémicos.<sup>10</sup>

Las publicaciones sobre el tratamiento anticoagulante son limitadas. En nuestro paciente se empleó heparina fraccionada (enoxaparina), dextrano y pentoxifilina, de manera muy satisfactoria. Se ha notificado que el oxígeno hiperbárico es eficaz cuando se producen lesiones por reperfusión.<sup>15</sup> El pronóstico es variable, y se trata de una afección potencialmente mortal con distintos niveles de necrosis tisular. La infección sistémica y la insuficiencia renal causada por la rhabdomiólisis podrían provocar la muerte.

A modo de conclusión, los médicos deben estar atentos a las posibles complicaciones de las inyecciones intramusculares y deben evitar su aplicación innecesaria en niños. La anafilaxia es una de las complicaciones temidas de la inyección de penicilina, aunque las complicaciones de las inyecciones intramusculares no se limitan a estos problemas ampliamente reconocidos. Se debe considerar el SN frente a las manifestaciones clínicas específicas después de inyectar ciertos fármacos. La bencilpenicilina benzatínica es uno de los fármacos más indebidamente utilizados para las infecciones de las vías respiratorias altas y debería emplearse con mayor precaución para evitar las probables complicaciones. ■

## REFERENCIAS

1. Kim SK, Kim TH, Lee KC. Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. *Arch Plast Surg* 2012;39(3):249-52.
2. Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication. *J Family Community Med* 2012;19(1):52-3.
3. Ezzedine K, Vadoud-Seyedi J, Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration. *Br J Dermatol* 2004; 150(2):385-7.
4. Senel E, Ada S, Gülec AT, Caglar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. *J Dermatol* 2008;35(1):18-20.
5. Lee DP, Bae GY, Lee MW, Choi JH, et al. Nicolau syndrome caused by piroxicam. *Int J Dermatol* 2005;44(12):1069-70.
6. Modzelewska I, Dawidowicz-Szczepanowska A. Nicolau syndrome following administration of procaine penicillin. *Wiad Lek* 1980;33(3):231-3.
7. Cherasse A, Kahn MF, Mistrih R, Maillard H, et al. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine* 2003;70(5):390-2.
8. Stiehl P, Weissbach G, Schröter K. Nicolau syndrome. Pathogenesis and clinical aspects of penicillin-induced arterial embolism. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101(11):377-85.
9. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol* 2006;45(11):1326-8.
10. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2006;14(1):104-7.
11. Nicolau S. Dermite livedoide et gangreneuse de la fesse, consecutive aux injections intra-musculaires dans la syphilis; a propos d'un cas d'embolie arterielle bismuthique. *Ann Mal Vener* 1925;20:321-9.
12. Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med* 1982;307(6):356-8.
13. Noaparast M, Mirsharifi R, Elyasinia F, Parsaei R, et al. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin injection. *Iran J Med Sci* 2014;39(6):577-9.
14. Benmiloud S, Hida M. Nicolau syndrome complicating an intramuscular injection of benzathine penicillin. *Pan Afr Med J* 2014;18:105.
15. Karimi M, Owlia MB. Nicolau syndrome following intramuscular penicillin injection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22(1):41-2.

# Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy

Tijen Alkan Bozkaya, M.D.<sup>a</sup>, Gamze Demirel, M.D.<sup>b</sup>, Tugrul Ormeci, M.D.<sup>c</sup>, Serdar Al, M.D.<sup>d</sup>, Engin Çakar, M.D.<sup>e</sup>, Ayhan Tastekin, M.D.<sup>b</sup> and Halil Turkoglu, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Nicolau syndrome (NS) is a rare complication of intramuscular, intraarticular or subcutaneous injection of particular drugs leading to ischemic necrosis of the surrounding skin, soft tissue and muscular tissue. Benzathine penicillin one of the most widely used antibiotic for upper respiratory tract infections and has been rarely reported to cause NS. Here we describe a 4 year old boy with diagnosis of NS after the injection of benzathine penicillin who was successfully treated with unfractionated heparin (enoxaparine) and pentoxifylline. The practitioners should pay attention for unnecessary use of benzathine penicillin to avoid from probable complications.

**Key words:** Nicolau syndrome, benzathine penicillin, enoxaparine, pentoxifylline.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e184>

Nicolau syndrome (NS), also known as embolia cutis medicamentosa or livedo-like dermatitis, is a rare complication of intramuscular, intraarticular or subcutaneous injection of particular drugs leading to ischemic necrosis of the skin, soft tissue and muscular tissue.<sup>1,2</sup> NS has been reported with the administration of various drugs like antibiotics, local anesthetics, corticosteroids and non steroidal antiinflammatory drugs.<sup>3-7</sup>

The pathogenesis of NS is not clear. In the previous years, accidental intraarterial injections were blamed as the etiology.<sup>8</sup> Recently, the proposed mechanisms are acute vasospasm, arteritis and thromboembolic occlusion of small arteries.<sup>9</sup> The typical presentation is pain around the injection site, followed by erythema, livedoid patch and recently necrosis of the soft tissue.<sup>3,9,10</sup> Here we report a 4 year old boy who was diagnosed NS after intramuscular benzathine penicillin injection and treated completely with vasoactive and antithrombotic therapy.

## CASE REPORT

A 4 year old boy was referred to our emergency department with right lower extremity pain and edema. The symptoms developed within hours after intramuscular benzathine penicillin injection, dosage of 600,000 IU, for acute upper respiratory tract infection. Physical examination revealed echimoses around the injection site, within minutes livedoid skin changes and then ischemic pattern was seen (Figure 1, 2). A few hours later, rash and swelling expands to the entire leg. The child had strong pain and partial motor deficit at the lower part

- Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University, Istanbul.
  - Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Istanbul Medipol University, Istanbul.
  - Department of Radiology, Istanbul Medipol University, Istanbul.
  - Department of Pediatrics, Istanbul Medipol University, Istanbul.
  - Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Istanbul Medipol University, Istanbul.
- Turkey.

*E-mail Address:*

Gamze Demirel, M.D.: [fgdemirel@medipol.edu.tr](mailto:fgdemirel@medipol.edu.tr)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 10-10-2015

Accepted: 12-16-2015

FIGURE 1. Physical examination revealed purpuric rash around the injection site, within minutes livedoid skin changes and then ischemic pattern was seen.





of the leg. Ultrasonography (USG) showed soft tissue swelling at the peri-injection site and diffuse heterogenous aspect and edema within the subcutaneous fat layer and muscular tissue (Figure 3). Vital signs were stable. There was no evidence of infection or hematologic disorder on laboratory parameters. Clinically the patient was diagnosed as NS. He was hospitalized and fractioned heparin (Clexan<sup>®</sup>, subcutaneously), dextran (Rheomacrodex<sup>®</sup>) and pentoxifylline (Trental<sup>®</sup>) were used for medication. These

antithrombotic and vasodilator therapy was started within the first hour of hospitalization, fractionized heparin dose was 1.5 mg/kg/dose, twice a day given for 8 days and pentoxifylline dose was 10 mg/kg/day, given for 4 days. After the 4th day of hospitalization, he began to walk normally and motor deficit resolved completely. The control of USG showed regressed edema within the subcutaneous fat layer and muscular tissue compared with the first USG.

## DISCUSSION

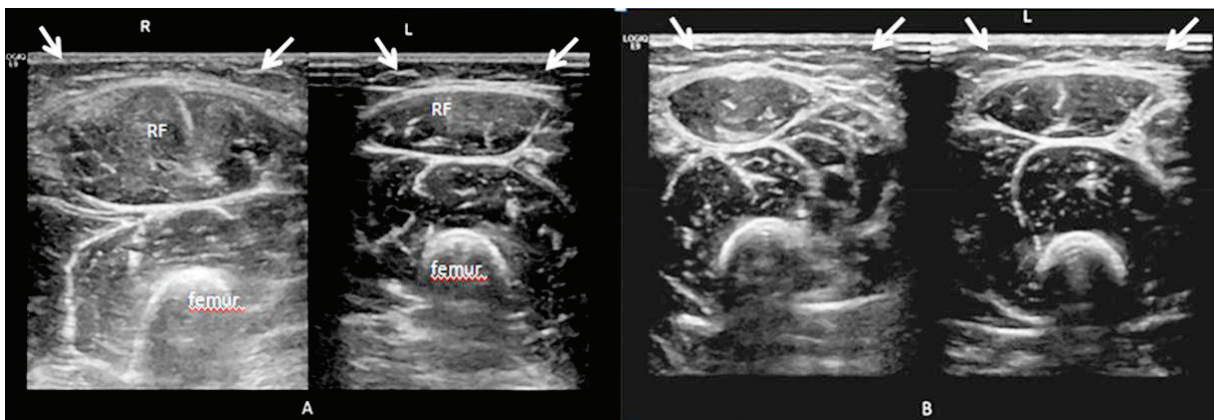
Nicolau syndrome is a rare, unexplained complication of intramuscular, intraarticular or subcutaneous injection of many drugs, characterized by aseptic necrosis of the soft tissue.<sup>11</sup> It was first described by Nicolau<sup>11</sup> in 1925, after the use of intramuscular bismuth salts for treatment of syphilis. It has been associated with several drugs like antibiotics, corticosteroids, nonsteroidal antiinflammatory drugs, sedatives and vaccines.<sup>9,12</sup> Penicillin is one of the antibiotics that is associated with NS.<sup>13-15</sup> The pathogenesis is unknown but the most possible hypothesis is initial vascular injury with local inflammation, reflex arterial spasm, local arterial thrombosis and vascular occlusion by microemboli.<sup>9</sup> Most important in the prevention of this syndrome is the use of proper technique of applying medication and aspiration before injection and use small amounts of medication to inject (it is suggested to be <5 ml per site application).

The diagnosis is based on clinical presentation and the first manifestation is severe local pain immediately after injection of the drug. Afterwards, pallor, cyanotic patches and

FIGURE 2. A few hours after the purpuric rash around the injection site, rash and swelling expands to the entire leg.



FIGURE 3. Axial ultrasonographic images. Increased both thickness and echogenicity in subcutaneous fat layer are seen (asterisk). A-There is also enlargement of right rectus femoris muscle (RF) which is injection site. B- Edema in subcutaneous fat layer and enlargement of muscle are decreased in follow-up sonography.





livedoid appearance is seen, sometimes leading to local necrosis.<sup>7</sup> Our patient was referred to our department with severe local pain and echimosi at the injection site. Neurologic impairment is rarely seen in NS.<sup>5</sup> Our patient has partial motor deficit at the lower part of the leg and could not walk for four days after the event.

Treatment is symptomatic as pain control, antibiotic prophylaxis and conservative surgical interventions.<sup>7</sup> There are some literature who report the efficacy of vasodilators, anticoagulants and systemic steroids.<sup>10</sup> The literature about anticoagulant treatment is limited. In our case, we used unfractionized heparin (enoxiparin), dextran and pentoxifylline, and received great benefit. Hyperbaric oxygen was reported to be efficient when there is a reperfusion injury.<sup>15</sup> The prognosis is variable, potentially fatal condition showing variable levels of tissue necrosis. Systemic infection and renal dysfunction due to rhabdomyolysis may cause death.

In conclusion, physicians must be aware of possible complications of intramuscular injections and should avoid unnecessary injection in children. Anaphylaxis is a feared complication of penicillin injection, but complications of intramuscular injection are not limited to these widely recognized problems. NS should be kept in mind in specific clinical appearance after the particular drug injections. Benzathine penicillin is one of the most misabused drugs for upper respiratory tract infections and should be used more cautiously to avoid from probable complications. ■

## REFERENCES

1. Kim SK, Kim TH, Lee KC. Nicolau syndrome after intramuscular injection: 3 cases. *Arch Plast Surg* 2012;39(3):249-52.
2. Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication. *J Family Community Med* 2012;19(1):52-3.
3. Ezzedine K, Vadoud-Seyedi J, Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration. *Br J Dermatol* 2004;150(2):385-7.
4. Senel E, Ada S, Gülec AT, Caglar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. *J Dermatol* 2008;35(1):18-20.
5. Lee DP, Bae GY, Lee MW, Choi JH, et al. Nicolau syndrome caused by piroxicam. *Int J Dermatol* 2005;44(12):1069-70.
6. Modzelewska I, Dawidowicz-Szczepanowska A. Nicolau syndrome following administration of procaine penicillin. *Wiad Lek* 1980;33(3):231-3.
7. Cherasse A, Kahn MF, Mistrih R, Maillard H, et al. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine* 2003;70(5):390-2.
8. Stiehl P, Weissbach G, Schröter K. Nicolau syndrome. Pathogenesis and clinical aspects of penicillin-induced arterial embolism. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101(11):377-85.
9. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. *Int J Dermatol* 2006;45(11):1326-8.
10. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2006;14(1):104-7.
11. Nicolau S. Dermite livedoïde et gangreneuse de la fesse, consecutive aux injections intra-musculaires dans la syphilis; a propos d'un cas d'embolie arterielle bismuthique. *Ann Mal Vener* 1925;20:321-9.
12. Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med* 1982;307(6):356-8.
13. Noaparast M, Mirsharifi R, Elyasinia F, Parsaei R, et al. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin injection. *Iran J Med Sci* 2014;39(6):577-9.
14. Benmiloud S, Hida M. Nicolau syndrome complicating an intramuscular injection of benzathine penicillin. *Pan Afr Med J* 2014;18:105.
15. Karimi M, Owlia MB. Nicolau syndrome following intramuscular penicillin injection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22(1):41-2.

# Asociación entre enfermedad de Crohn y colangitis esclerosante primaria en una niña de 10 años

## *Association between Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis in a 10 year old girl*

Dra. Ana Muñoz Lozón<sup>a</sup>, Dra. Cristina Iglesias Blázquez<sup>a</sup>, Dra. Cristina Menéndez Arias<sup>a</sup> y Dra. Patricia Domínguez Sánchez<sup>a</sup>

### RESUMEN

Niña de 10 años con diarrea, abdominalgia, pérdida de peso y febrícula de un mes y medio de evolución. Los hallazgos analíticos y ecográficos hicieron sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal. La endoscopia y la histología mostraron hallazgos compatibles con la enfermedad de Crohn. Se inició un tratamiento con mesalazina y nutrición enteral exclusiva, y se añadieron corticoides, inmunosupresores y ácido ursodesoxicólico por la persistencia de colestasis e hipergammaglobulinemia. La colangiorresonancia y la biopsia hepática confirmaron el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria concomitante.

La asociación entre la enfermedad de Crohn y la colangitis esclerosante primaria es muy poco frecuente; predomina en varones de entre los 20 y los 40 años de edad; y presenta una gran variabilidad clínica. El diagnóstico de confirmación requiere la realización de una colangiorresonancia o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. El pronóstico es malo y no existe ningún tratamiento capaz de frenar la progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad de Crohn, colangitis esclerosante primaria, enfermedades inflamatorias intestinales.

### ABSTRACT

A 10 year old girl with diarrhea, abdominal pain, weight loss and fever of one month and a half of evolution. Analytical and sonographic findings raised the possibility of inflammatory bowel disease. Endoscopy and histology showed findings consistent with Crohn's disease. Treatment was initiated with mesalazine and exclusive enteral nutrition. Later corticosteroid treatment, immunosuppressive drugs and ursodeoxycholic acid were added due to cholestasis and persistent hypergammaglobulinemia. Magnetic resonance cholangiography and liver biopsy confirmed the diagnosis of concomitant primary sclerosing cholangitis.

The association between Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis is rare, predominantly in males

between 20 and 40 years old and it presents a great clinical variability. The confirmation of the diagnosis requires magnetic resonance cholangiography or endoscopic retrograde cholangiopancreatography. The prognosis is poor and there is no treatment to slow the progression of the disease.

**Key words:** Crohn's disease, primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e187>

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, con mayor afectación del íleon y del colon. Se caracteriza por una inflamación granulomatosa, transmural y discontinua.<sup>1</sup> Su etiología es desconocida, aunque se considera que influyen factores genéticos y ambientales en su etiopatogenia.

### CASO CLÍNICO

Niña de 10 años con diarrea sanguinolenta de un mes y medio de evolución, pérdida de peso de 4 kg, anorexia y febrícula vespertina ocasional. Se asoció abdominalgia periumbilical en las últimas 24 horas. Antecedentes personales y familiares sin interés.

Exploración física: peso de 28,5 kg (Pc 10-25), talla de 138 cm (Pc 10-25). Escaso panículo adiposo. Dolor abdominal con la palpación profunda en la región periumbilical. No se palparon masas ni visceromegalias. Sin otros hallazgos en la exploración física.

Se decidió el ingreso para su estudio. Presentó un hemograma normal, sin signos de anemia ni trombocitosis, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 96 mm, bioquímica sanguínea con elevación de parámetros inflamatorios (proteína C reactiva -PCR- 18,8 mg/L; orosomucoide: 154 mg/dl), hipertransaminasemia (aspartato-aminotransferasa -AST-: 57 UI/L; alanino-aminotransferasa -ALT-: 221 UI/L;

a. Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial de León. España.

#### Correspondencia:

Dra. Ana Muñoz Lozón, amunozlozon@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-10-2015

Aceptado: 21-12-2015

fosfatasa alcalina –FA–: 992 UI/L; gammaglutamil transpeptidasa –GGT–: 309 UI/L; IgG: 1811 mg/dl; albúmina: 4,09 g/dl; prealbúmina y proteína transretinol descendidas (9,9 mg/dl y 1,67 mg/dl, respectivamente). Además, se observó una calprotectina fecal de 643 mg/kg y el estudio infeccioso de heces fue negativo.

El estudio de inmunidad presentó positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo 1/2560 patrón c-ANCA con especificidad para anticuerpos anticatapsina G y antilisozima. El estudio de histocompatibilidad muestra HLA-DQ (DQ2, DQ-) y HLA-DR (DR17, DR52, DR7 y DR53).

En la ecografía abdominal, se observó un engrosamiento y un aumento de la vascularización de la pared del colon, desde la válvula ileocecal hasta el colon descendente, que respetaba el sigma (*Figura 1*). Se identificó, además, una formación quística de 6 x 3,3 cm, que parecía hepática, aunque no se podía descartar que fuera subcapsular.

Se realizó una endoscopia digestiva, en la que se observó un aspecto eritematoso del colon-sigma, sin ulceraciones, y se confirmaron, en el estudio anatomopatológico, signos de ileítis crónica activa y alteraciones histológicas en el colon. La enterorresonancia demostró una amplia afectación del colon, íleon terminal y yeyuno

en fase activa. Todos estos datos sugerían la presencia de una EII tipo EC.

Hasta la confirmación histológica (*Figura 2*), se inició un tratamiento con mesalazina oral (3 g) y rectal (1 g), y nutrición enteral exclusiva con fórmula especial de EII, con lo que se consiguió una discreta mejoría clínica, pero persistían los parámetros inflamatorios analíticos. Tres semanas más tarde, se comenzó un tratamiento con corticoterapia oral (2 mg/kg) y azatioprina (3 mg/kg), con disminución de la sintomatología y reactantes de fase aguda.

Debido a la hipertransaminasemia, la colestasis y la hipergammaglobulinemia mantenida, se sospechó la posibilidad de una lesión hepática concomitante, por lo que se decidió la realización de una colangiografía y una biopsia hepática. La resonancia magnética mostró una dudosa estenosis en la confluencia de los conductos hepáticos principales y hepático común, y una lesión quística lobulada extrahepática (*Figura 3*). En la biopsia, se observaron alteraciones histológicas compatibles con colangitis esclerosante primaria (CEP). Se inició un tratamiento con 10 mg/kg de ácido ursodesoxicólico (que coincidió con el inicio de la terapia combinada de azatioprina y corticoide), con normalización de las cifras de FA, GGT, AST, ALT e IgG.

La paciente tuvo un brote de EII a los 12 meses del diagnóstico, que fue corticorresistente, por lo que se inició un tratamiento biológico con infliximab, que requirió intensificar el tratamiento hasta 10 mg/kg/dosis. Posteriormente, tuvo buen control sin recaídas durante 2 años. Presentó otro brote leve con

FIGURA 1. Ecografía abdominal. Engrosamiento y aumento de la vascularización de la pared del colon

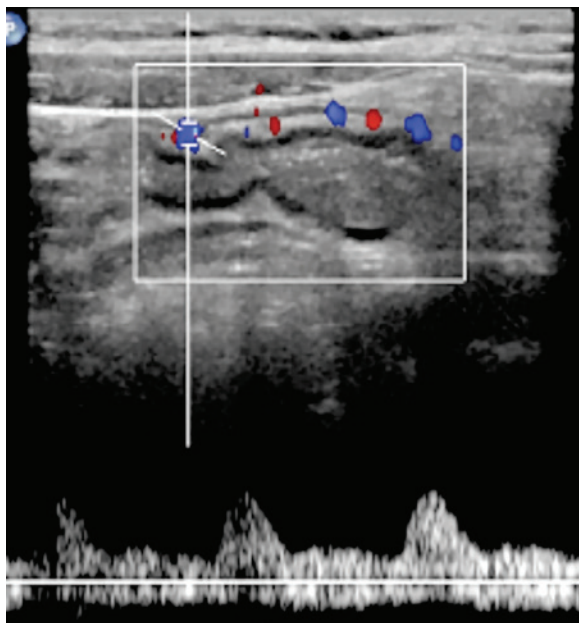
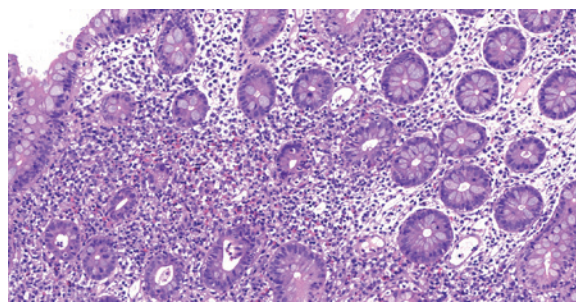


FIGURA 2. Imagen histológica de íleon distal. Mucosa de intestino delgado con afectación parcheada de la lámina propia por un infiltrado inflamatorio crónico linfoplasmocitario con imágenes de permeación del epitelio por neutrófilos (signos de criptitas) y presencia de algún absceso críptico aislado





elevación de calprotectina fecal y mínima afectación analítica, que coincidió con niveles bajos de anticuerpos monoclonales. En la colangiografía realizada durante este brote, se observó un empeoramiento radiológico (Figura 4); los estudios de función hepática no mostraron colestasis.

### COMENTARIOS

La CEP es una enfermedad colestásica crónica, caracterizada por inflamación y fibrosis progresiva, intra- y extrahepática, que conlleva estenosis multifocal y, frecuentemente, evoluciona a cirrosis biliar y falla hepática. Se trata de un patología poco frecuente, con una incidencia en la población total en el norte de Europa de 0,9-1,3/100 000 habitantes/año; en niños, es < 20% de la encontrada en adultos.<sup>2</sup>

Su etiología es desconocida. Su asociación con otras enfermedades autoinmunes sugiere una base genética e inmunológica. Se ha detectado una alta implicación de los haplotipos HLA-DR3, DRw52a y DR4, y de anticuerpos antinucleares (24%-53%), antimúsculo liso (13%-20%) y anticitoplasmáticos perinucleares p-ANCA (65%-88%).<sup>3</sup> En pacientes con EII y CEP, se encuentra una alta prevalencia de anticuerpos

p-ANCA, y es más frecuente en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) (23%-80%) que en los pacientes con EC (0%-40%).<sup>4</sup> Aunque el patrón de inmunofluorescencia que se observa en la EII es perinuclear en la mayoría de los casos, puede encontrarse un patrón citoplasmático hasta en un 38%, sobretodo asociado a la EC.<sup>5</sup> El significado de este hallazgo es controvertido, aunque algunos autores señalan que la presencia de ANCA o su título podrían relacionarse con la actividad de la enfermedad o, incluso, se postula la posible relación de estos anticuerpos con la afectación de colon descendente y recto.<sup>4</sup>

La CEP es la manifestación hepática más frecuentemente encontrada en los pacientes con EII, con una prevalencia estimada del 2%-7,5% de los pacientes con CU; su asociación es infrecuente en los pacientes con EC (1,4%-3,4%).<sup>3</sup> Así, de

FIGURA 3. Colangiografía magnética nuclear. Estenosis en la confluencia de los conductos hepáticos principales y origen del conducto hepático común (imagen visualizada únicamente en el plano coronal pero no en el plano axial)

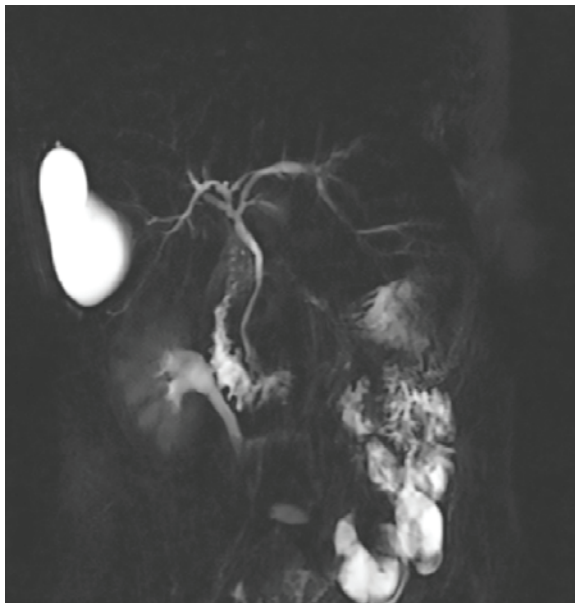
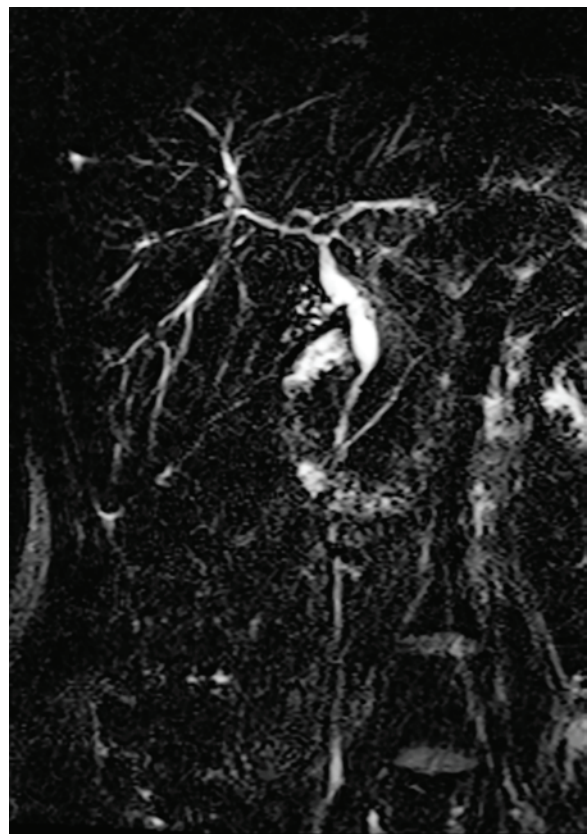


FIGURA 4. Última colangiografía magnética nuclear realizada en nuestro paciente. Vía extrahepática: varias estenosis en el trayecto intrapancreático del colédoco y de su origen con dilatación entre ambos segmentos. Estenosis de los conductos hepáticos principales y la unión de ambos, con dilatación del conducto hepático común. Vía intrahepática: evidentes estenosis



los pacientes con CEP y EII, solo un 10%-15% tendrán EC, mientras que el 80% padecerán CU.<sup>2</sup> Sin embargo, parece ser que la incidencia de CEP en los pacientes con EC es mayor en los casos de colitis extensiva y se aproxima a la incidencia estimada en la CU. Además, la asociación de EC y CEP es predominante en varones con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años.<sup>6</sup>

Aunque la CEP se relaciona con la inflamación intestinal y la extensión de la enfermedad, sigue un curso independiente de ella y puede preceder o aparecer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ya diagnosticada. No se ha encontrado correlación entre el grado de afectación hepática y la actividad de la EII.<sup>3,6</sup> Nuestra paciente, sin embargo, presentó mejoría analítica de la enfermedad hepática y de la enfermedad inflamatoria intestinal y disminución de la sintomatología asociada tras el inicio del tratamiento combinado con corticoterapia sistémica, tratamiento inmunosupresor y ácido ursodesoxicólico. En su evolución, además, se observó un empeoramiento radiológico del arrosariamiento de las vías biliares, que coincidió con un brote leve de su enfermedad de Crohn.

Los síntomas de la CEP asociados a la EC son inespecíficos y variables. Podemos encontrar casos asintomáticos (15%-40%)<sup>6</sup> o con ictericia, prurito, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso e, incluso, síntomas de hipertensión portal. Debido a la gran variabilidad clínica presentada, el diagnóstico de CEP en los pacientes con EC constituye un desafío y los síntomas pueden confundirse con otras manifestaciones hepatobiliares de la enfermedad, como la hepatitis autoinmune.

De este modo, debemos sospechar la coexistencia de una CEP en aquellos pacientes con EC y hallazgos de laboratorio compatibles con colestasis. La mayoría de los pacientes presentan elevación de la fosfatasa alcalina (enzima hepática más comúnmente elevada),<sup>6</sup> con valores de GGT y bilirrubina normales.<sup>2</sup> La elevación de la fosfatasa alcalina se aprecia en la patología hepatobiliar, aunque también puede darse de forma fisiológica en períodos de crecimiento y de reparación ósea. El aumento de GGT puede ayudar a discernir el origen de la elevación de la fosfatasa alcalina, que es un marcador muy sensible de colestasis prolongada. En nuestro caso, además de la FA, se elevaron la GGT, AST y ALT. El diagnóstico definitivo requiere la comprobación de la vía biliar. Se recomienda como técnica inicial la colangiografía magnética con una alta

sensibilidad (85%) y especificidad (100%) y menos efectos secundarios. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se utiliza cuando se contempla una actitud terapéutica.<sup>2</sup> Otras pruebas de imagen, como la tomografía axial computada (TAC), no se recomiendan. La biopsia hepática se reserva para los casos con elevación de enzimas hepáticas y colangiografía normal, para descartar la presencia de una colangitis esclerosante de pequeños canales intrahepáticos. Así mismo, está indicada con el fin de excluir otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis autoinmune o síndromes de solapamiento.<sup>2</sup>

El manejo terapéutico de estos pacientes sigue siendo incierto, ya que no hay ningún fármaco que haya demostrado frenar la evolución de la enfermedad ni prolongar la supervivencia. El ácido ursodesoxicólico en dosis bajas consigue mejorar la función hepática y las alteraciones anatomopatológicas, sin influir en la progresión de la enfermedad.<sup>3,6</sup> En niños con síndrome de solapamiento, IgG elevadas y marcadores autoinmunes, se recomienda una terapia combinada con inmunosupresores y corticoides, que consiguen disminuir la inflamación, aunque no la normalización de las lesiones. El trasplante hepático constituye el único tratamiento eficaz en fase avanzada.

La supervivencia media libre de trasplante en los pacientes con CEP es de 18 años en las formas asintomáticas y de 8,5 años en las formas sintomáticas.<sup>7</sup> La CEP asociada a la EC tiene mal pronóstico, con una supervivencia media desde el diagnóstico a los 10 años del 65%. Tras el trasplante hepático, la supervivencia a los 5-10 años es del 70%-85%.<sup>2,6</sup> Las principales causas de muerte son el cáncer colorrectal, colangiocarcinoma o falla hepática.<sup>2,6</sup> Los pacientes que presentan síntomas en el momento del diagnóstico tienen una peor evolución.<sup>6</sup> Estudios recientes han encontrado una mayor incidencia de displasia colónica y cáncer colorrectal, además de una aparición más precoz en pacientes con CEP y EEII concomitante.<sup>7-9</sup> ■

## REFERENCIAS

1. Medina E. Enfermedad inflamatoria intestinal (I): clasificación, etiología y clínica. *An Pediatr Contin* 2013; 11(2):59-67.
2. Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2012;32(3):352-69.
3. Montón Rodríguez C, Ferrer Bradley I. Manifestaciones hepáticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2012;11(1):60-72.
4. Martínez Odriozola P, Lizarralde Palacios E, Gutiérrez



- Macías A. Hepatitis autoinmune asociada a enfermedad de Crohn y anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos con patrón citoplásmico. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(5):306-10.
5. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(1):1-7.
  6. Miao XP, Sun XN, Wei H, Ouyang Q. Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2012;51(16):2077-81.
  7. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34(1):41-52.
  8. Hernández Ramírez V. Relación entre el cáncer colorrectal y la enfermedad inflamatoria intestinal. *Inflamatoria* 2012; (7):21-9.
  9. Meyer L, Simian D, Kronberg U, Estay C, et al. Desarrollo de neoplasia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Chile* 2015;143(7):834-40.

# Rabdomiólisis recurrente en un niño. Presentación de un caso

## *Recurrent rhabdomyolysis in a child. Case presentation*

Prof. Asist. Sabahattin Ertuğrul,<sup>a</sup> Prof. Asist. İlyas Yolbaş,<sup>a</sup> Prof. Asist. Fesih Aktar,<sup>a</sup> Dr. Kamil Yılmaz<sup>b</sup> y Prof. Asist. Recep Tekin<sup>c</sup>

### RESUMEN

La miositis viral asociada a infecciones raramente produce rabdomiólisis. En las publicaciones científicas no se describe ningún caso pediátrico de rabdomiólisis grave recurrente inducida por infecciones. En este artículo presentamos el caso de un niño de sexo masculino de dos años de edad hospitalizado en tres ocasiones debido a rabdomiólisis grave asociada a miositis viral durante el invierno. Esta es la primera presentación de un caso pediátrico de rabdomiólisis grave inducida por infecciones. En este paciente, el tratamiento con prednisona e inmunoglobulinas por vía i.v. fue ineficaz.

**Palabras clave:** rabdomiólisis aguda grave, infección, virus sincicial respiratorio, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e192>

### INTRODUCCIÓN

La miositis viral asociada a infecciones, tales como virus sincicial respiratorio, adenovirus, herpes simple, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, micoplasma y rotavirus, raramente se relaciona con rabdomiólisis.<sup>1</sup> Asimismo, los traumatismos, el ejercicio intenso, las reacciones a los fármacos, los trastornos metabólicos y el estado epiléptico causan rabdomiólisis. La rabdomiólisis se caracteriza por la aparición repentina de mialgia, incapacidad o dificultad para caminar y aumento de la concentración sérica de creatina-fosfoquinasa (CK). Las manifestaciones clínicas y de laboratorio se resuelven espontáneamente dentro de una

semana.<sup>2-3</sup> Debido a los signos clínicos de la rabdomiólisis, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con respecto a piomiositis, distrofia muscular, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, meningitis y otras enfermedades, como la cerebelitis postinfecciosa.<sup>4</sup> En la rabdomiólisis, la necrosis aguda de las fibras musculares y la consecuente liberación del contenido celular hacia el entorno extracelular podrían causar insuficiencia renal aguda grave.<sup>5,6</sup>

Sin embargo, muchos médicos aún no reconocen la rabdomiólisis como una importante complicación asociada a miositis viral. Recientemente se han notificado varios casos de rabdomiólisis grave asociada a miositis viral.<sup>5</sup> En las publicaciones científicas no hallamos ningún caso pediátrico de rabdomiólisis grave recurrente asociada a miositis viral. Nuestro objetivo es presentar los resultados clínicos del primer caso pediátrico de rabdomiólisis grave recurrente inducida por infecciones.

### A PROPÓSITO DE UN CASO

Niño de sexo masculino de dos años de edad sin antecedentes médicos significativos ni uso de fármacos (por ejemplo, antihistamínicos) hospitalizado tres veces, con un intervalo de 1 a 2 meses, debido a rabdomiólisis grave inducida por infecciones durante el otoño.

El paciente fue derivado por su pediatra debido a diarrea durante 10 días en la primera ocasión, y por dolor de garganta y fiebre en las otras dos. En las tres ocasiones, el paciente tenía mialgia generalizada y debilidad en el cuello y las extremidades superiores e inferiores, e incapacidad para caminar y permanecer de pie. El recuento de linfocitos, la concentración de hemoglobina y el recuento de trombocitos estaban dentro de los intervalos normales en las tres hospitalizaciones. También en las tres ocasiones se buscaron células de Downey en los frotis de sangre periférica, pero no se identificaron.

Durante la primera hospitalización, las siguientes pruebas fueron normales: radiografía de tórax, marcadores de hepatitis, panel TORCH, anticuerpos antinucleares (AAN), anticuerpos anti-ADN-dc, análisis de VIH, electrocardiografía,

- 
- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de Dicle University, Diyarbakir, Turquía.
  - Departamento de Pediatría, Hospital Pediátrico de Diyarbakir, Diyarbakir, Turquía.
  - Departamento de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Facultad de Medicina de Dicle University, Diyarbakir, Turquía.

#### Correspondencia:

Prof. Asist. Fesih Aktar: fesihaktar@yahoo.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 19-10-2015

Aceptado: 14-12-2015

electromiografía, tomografía computada del sistema nervioso central y análisis del líquido cefalorraquídeo. No se realizó una prueba de detección de virus sincicial respiratorio porque no estaba disponible en nuestro hospital. No se aislaron microorganismos patógenos en el hemocultivo, el urocultivo ni el coprocultivo. Los resultados de los antígenos O y H de la *Salmonella typhi* fueron negativos.

Durante la segunda hospitalización, no se observaron manifestaciones anómalas en la espectrometría de masas en tándem, el perfil de ácidos orgánicos en orina, los aminoácidos plasmáticos, la biopsia muscular ni en las demás pruebas metabólicas para detectar miopatías metabólicas, incluidos los trastornos de la glucogenólisis del metabolismo de lípidos, el ciclo de Krebs y el metabolismo de las purinas. Se detectó virus sincicial respiratorio en secreciones nasofaríngeas mediante la técnica ELISA.

Las concentraciones de CF, lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) eran altas el primer día de cada hospitalización y se normalizaron a los siete días de hospitalización (Tabla 1).

El manejo del paciente fue conservador e incluyó reposición de la volemia, seguida de la administración de diuréticos (furosemida) durante las tres hospitalizaciones. Una vez establecida la diuresis, se utilizó bicarbonato

de sodio para alcalinizar la orina. También se administraron prednisolona e inmunoglobulinas por vía i.v. durante la primera hospitalización sobre la base de los síntomas de rabdomiólisis grave. En las tres ocasiones, el paciente se recuperó totalmente a los siete días.

## DISCUSIÓN

Son pocos los casos de miositis recurrente asociada a infecciones como micoplasma e infección por hepatitis A.<sup>7,8</sup> Sin embargo, en las publicaciones científicas no se describen casos pediátricos de rabdomiólisis grave recurrente asociada a infecciones. El nuestro es el primer caso de rabdomiólisis grave recurrente asociada a infecciones. Los pacientes con miopatías metabólicas, como trastornos oxidativos de los ácidos grasos, podrían tener síntomas inducidos por infecciones o por otros estados de estrés metabólico.<sup>7</sup> Nuestro paciente no tenía signos histoquímicos de miopatía metabólica ni enfermedades del metabolismo.

En estudios previos se informó que el período prodrómico de la miositis viral dura entre 2 y 31 días.<sup>4</sup> En la serie de rabdomiólisis pediátrica más importante, Mannix y col. informaron que la causa más frecuente era la miositis viral, que representó el 38% de los casos, especialmente durante la primera década de vida.<sup>9</sup> Los virus comúnmente asociados a la rabdomiólisis son la influenza A y B, el VIH, los enterovirus, el

TABLA 1. Parámetros de laboratorio del paciente según los días de hospitalización

	CF (UI/l)	ALT (UI/l)	AST (UI/l)	LDH (UI/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)
<b>Primera hospitalización</b>										
Primer día	55 000	450	3427	>1995	8	0,34	138	4,3	9,7	4,4
Tercer día	32 000	1032	1253	>1995	18	0,37	136	4,4	9,3	4,5
Séptimo día	1599	374	118	1847	12	0,36	137	4,1	9,9	4,4
<b>Segunda hospitalización</b>										
Primer día	>42 670	1198	4065	>1995	12	0,39	137	4,3	9,8	4,5
Tercer día	29 000	810	869	>1995	9	0,34	138	3,7	9,1	4,6
Séptimo día	2222	481	180	>1995	16	0,41	138	4	10	6,3
<b>Tercera hospitalización</b>										
Primer día	45 600	1120	3785	>1995	18	0,33	136	4,1	9,3	4,1
Tercer día	27 500	728	618	>1995	12	0,35	134	3,8	9,4	4,6
Séptimo día	978	376	152	1245	14	0,37	137	4,2	9,7	4,4

\*En suero, creatina-fosfoquinasa (CF, intervalo normal: 22-200 UI/l), alanina aminotransferasa (ALT, intervalo normal: 10-60 UI/l), aspartato aminotransferasa (AST, intervalo normal: 10-55 UI/l), lactato deshidrogenasa (LDH, intervalo normal: 425-975 UI/l), nitrógeno ureico en sangre (BUN, intervalo normal: 3,4-7 mg/dl), creatinina (Cr, intervalo normal: 0,3-0,7 mg/dl), sodio (Na, intervalo normal: 135-145 mEq/l), potasio (K, intervalo normal: 3,4-4,7 mEq/l), calcio (Ca, intervalo normal: 8,6-10,6 mg/dl), fósforo (P, intervalo normal: 4,5-5,5 mg/dl).

virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el adenovirus, el herpes simple y la varicela.<sup>5</sup> En nuestro paciente, la rabdomiólisis estaba asociada al virus sincicial respiratorio, y la fase prodrómica duró entre 6 y 10 días.

Debido a las manifestaciones clínicas y de laboratorio inespecíficas, podría confundirse la miositis viral con otras enfermedades.<sup>4</sup> Raja Jee y col. informaron que, en los pacientes con miositis viral, se observó un 27,5% de leucopenia, 40% de trombocitopenia y 70% de concentraciones elevadas de ALT y AST.<sup>1</sup> Nuestro paciente también tenía concentraciones altas de CF, LDH, AST y ALT, y además realizamos el diagnóstico diferencial entre polimiositis, enfermedades metabólicas, distrofia muscular, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y meningitis.

Aún no se ha estudiado adecuadamente el tratamiento de la rabdomiólisis asociada a infecciones, y en los estudios actuales no se describe un tratamiento específico que permita lograr una diferencia significativa en el desenlace. En su mayoría, la mejoría clínica de la miositis viral se produjo a las 24-36 horas de haber iniciado el tratamiento.<sup>4</sup> El manejo se basa en tratar la causa subyacente, prevenir la rabdomiólisis en los grupos de alto riesgo, brindar una rehidratación intensiva, y administrar diuréticos y bicarbonato de sodio.<sup>10,11</sup> Otras opciones de tratamiento suelen ser la administración de prednisolona e inmunoglobulinas por vía i.v.<sup>12</sup> En las tres hospitalizaciones tratamos a nuestro paciente con rehidratación, diuréticos y bicarbonato de sodio. Durante la primera hospitalización también se le administraron prednisolona e inmunoglobulinas por vía i.v. Sin embargo, la recuperación tardó lo mismo en todas las ocasiones. La presentación de este caso demuestra que este paciente no se

benefició con la administración de prednisolona e inmunoglobulinas por vía i.v.

A modo de conclusión, describimos un caso infrecuente de rabdomiólisis grave recurrente asociada a infecciones. Este caso inusual podría contribuir a comprender aún más la rabdomiólisis recurrente asociada a infecciones. En el futuro debe investigarse la determinación de la ineficacia del tratamiento con prednisolona e inmunoglobulinas por vía i.v. para la rabdomiólisis asociada a infecciones. ■

## REFERENCIAS

1. Rajajee S, Ezhilarasi S, Rajarajan K. Benign acute childhood myositis. *Indian J Pediatr* 2005;72(5):399-400.
2. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(2):95-8.
3. Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennett X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology* 1999;53(9):2127-31.
4. Saltik S, Surucu M, Ozdemir O. Benign childhood acute myositis: clinical and laboratory findings of 15 cases. *Turk Pediatr Ars* 2012;47(1):52-5.
5. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996;22(4):642-9.
6. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):581-7.
7. Wong SH, Lecky BR, Hart IJ, Crooks D, et al. Recurrent myositis triggered by infections: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:344.
8. Spillane K, Chesner IM. Recurrent myositis with infection. *Postgrad Med J* 1990;66(782):1087.
9. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006;118(5):2119-25.
10. Wu CT, Hsia SH, Huang JL. Influenza B-associated rhabdomyolysis in Taiwanese children. *Acta Paediatr* 2010;99(11):1701-4.
11. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, et al. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2013;13:134.
12. Ishiwada N, Takada N, Okunishi T, Hishiki H, et al. Rhabdomyolysis associated with influenza A/H1N1 2009 infection in a pediatric patient. *Pediatr Int* 2012;54(5):703-5.



## Recurrent rhabdomyolysis in a child. Case presentation

Asst. Prof. Sabahattin Ertuğrul<sup>a</sup>, Asst. Prof. İlyas Yolbaş<sup>a</sup>, Asst. Prof. Fesih Aktar<sup>a</sup>, Kamil Yılmaz, M.D.<sup>b</sup> and Asst. Prof. Recep Tekin<sup>c</sup>

### ABSTRACT

Viral myositis associated with infections rarely may cause rhabdomyolysis. There is no any pediatric case with severe recurrent rhabdomyolysis triggered by infections in the literature. We reported a two-year-old boy who was hospitalized three times due to severe rhabdomyolysis associated with viral myositis in the winter months. This is the first child case presentation with severe rhabdomyolysis triggered by infections. Prednisolone and intravenous immunoglobulin treatments were ineffective in this case.

**Key words:** rhabdomyolysis acute recurrent, infection, respiratory syncytial virus, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e192>

### INTRODUCTION

Viral myositis associated with infections such as respiratory syncytial virus, adenovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, mycoplasma and rotavirus rarely may cause rhabdomyolysis.<sup>1</sup> In addition, trauma, severe exercise, drug reactions, metabolic disorders and status epilepticus cause rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis is characterized with sudden muscle pain, inability to walk or difficulty in walking and elevated serum creatine phosphokinase (CPK). Clinical and laboratory finding rare resolved spontaneously within one week.<sup>1-3</sup> Due to the clinical findings of rhabdomyolysis, differential diagnosis should be made with pyomyositis, muscular dystrophy, Guillain-Barre syndrome, transverse myelitis, meningitis and other diseases

such as postinfectious cerebellitis.<sup>4</sup> In case of rhabdomyolysis, acute necrosis of skeletal muscle fibers and the resulting blend into the extracellular environment of the cell content may cause severe acute renal failure.<sup>5,6</sup>

However, many clinicians may fail to recognize rhabdomyolysis as an important complication associated with viral myositis. Recently, several cases of severe rhabdomyolysis associated with viral myositis were reported.<sup>5</sup> We did not find a child case with severe recurrent rhabdomyolysis associated with viral myositis in the literature. We aimed to present the clinical findings of the first pediatric case with severe recurrent rhabdomyolysis triggered by infections.

### CASE REPORT

Two-year-old boy without any significant medical history and use of drugs (such as antihistamines) who were hospitalized three times with a 1-2 months interval due to severe rhabdomyolysis triggered by infections during the autumn.

The patient was referred by his pediatrician due to diarrhea for 10 days in the first opportunity and due to sore throat with fever in the two posterior occasions. In the three episodes the patient presented widespread muscle pain and weakness in upper and lower extremity and neck muscles, and inability to walk and to remain in the standing position. White blood cell count, hemoglobin level and platelet count were within normal range in the three hospitalizations. Downey cells in peripheral blood smears were studied but not identified in the three episodes.

During the first hospitalization chest X-ray and hepatitis marker, TORCH, ANA, anti-ds DNA, HIV test, electrocardiography, electromyography, CNS computed tomography and cerebro spinal fluid tests were observed normal. Respiratory syncytial virus test was not performed because it was not available at our hospital. No pathogen was isolated from blood, urine and stool cultures. Also Salmonella typhoid O and H antigen were found negative.

During the second hospitalization no abnormal findings were observed at tandem-mass spectrometry, organic acid profile in

a. Department of Pediatrics, Dicle University School of Medicine, Diyarbakir, Turkey.

b. Department of Pediatrics, Diyarbakir Children's Hospital, Diyarbakir, Turkey.

c. Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Dicle University School of Medicine, Diyarbakir, Turkey.

E-mail address:

Asst. Prof. Fesih Aktar: fesihaktar@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-19-2015

Accepted: 12-14-2015

urine, plasma aminoacids, muscle biopsy and other metabolic tests for metabolic myopathies including glycogenolysis disorders of lipid metabolism, krebs cycle, and the purine metabolism. Respiratory syncytial virus was identified by ELISA in nasopharyngeal secretion sample.

CPK, lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) levels were high at the 1<sup>th</sup> day of hospitalizations and went down to normal values at the 7<sup>th</sup> day of hospitalizations (Table 1).

The patient received conservative treatments such as intense volume repletion, followed by administration of diuretics (*Furosemide*) during the three admissions. Once diuresis was established, sodium bicarbonate was used to alkalinize the urine. Prednisolone and intravenous immunoglobulin were also administered during the first hospitalization considering symptoms of severe rhabdomyolysis. In the three episodes the patient was completely recovered at day 7<sup>th</sup>.

## DISCUSSION

There are a few cases with recurrent myositis associated with infections such as mycoplasma and hepatitis A infection.<sup>7,8</sup> However, there is no pediatric case with severe recurrent rhabdomyolysis associated with infections in the literature. Our case is the first case with severe recurrent rhabdomyolysis associated with in-

fections. Patients with metabolic myopathies such as fatty acid oxidative disorders may have symptoms triggered by infections or other states of metabolic stress.<sup>7</sup> Our patient had no histochemical evidence of any metabolic myopathy or metabolic diseases.

Previous studies reported that the prodromal period of viral myositis are seen between 2-31 days.<sup>4</sup> In the largest series of pediatric rhabdomyolysis, Mannix et al. Reported that viral myositis was the most frequent cause, accounting for 38% of cases and in particular during the first decade of life.<sup>9</sup> Influenza types A and B, HIV, enteroviruses, Epstein-Barrvirus, cytomegalovirus, adenovirus, herpes simplex and varicella virus are the common viruses associated with rhabdomyolysis.<sup>5</sup> In our case respiratory syncytial virus was associated with rhabdomyolysis and prodromal period was seen between 6-10 days.

Due to non-specific clinical and laboratory findings, viral myositis can be confused with other diseases.<sup>4</sup> Raja Jee et al. Reported that 27.5% leukopenia, 40% thrombocytopenia and 70% high level ALT and AST were observed in patients with viralmyositis.<sup>1</sup> Our case also had high level CPK, LDH, AST and ALT, also we made a differential diagnosis between polymyositis, metabolic diseases, muscular dystrophy, Guillain-Barre syndrome, transverse myelitis and meningitis.

TABLE 1. Laboratory parameters of the patient due to days of hospitalization

	CPK (IU/L)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	LDH (IU/L)	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)
<b>First hospitalization</b>										
First day	55 000	450	3427	>1995	8	0.34	138	4.3	9.7	4.4
Third day	32 000	1032	1253	>1995	18	0.37	136	4.4	9.3	4.5
Seventh day	1599	374	118	1847	12	0.36	137	4.1	9.9	4.4
<b>Second hospitalization</b>										
First day	>42 670	1198	4065	>1995	12	0.39	137	4.3	9.8	4.5
Third day	29 000	810	869	>1995	9	0.34	138	3.7	9.1	4.6
Seventh day	2222	481	180	>1995	16	0.41	138	4	10	6.3
<b>Third hospitalization</b>										
First day	45 600	1120	3785	>1995	18	0.33	136	4.1	9.3	4.1
Third day	27 500	728	618	>1995	12	0.35	134	3.8	9.4	4.6
Seventh day	978	376	152	1245	14	0.37	137	4.2	9.7	4.4

\*Serum creatinine phosphokinase (CPK, normal range; 22-200 IU/L), alanine aminotransferase (ALT, normal range; 10-60 IU/L), aspartate aminotransferase (AST, normal range; 10-55 IU/L), lactate dehydrogenase (LDH, normal range; 425-975 IU/L), blood urea nitrogen (BUN, normal range; 3.4-7 mg/dL), creatinine (Cr, normal range; 0.3-0.7 mg/dL), Sodium (Na, normal range; 135-145 mEq/L), potassium (K, normal range; 3.4-4.7 mEq/L), Calcium (Ca, normal range; 8.6-10.6 mg/dL), phosphorus (P, normal range; 4.5-5.5 mg/dL).

Treatment of rhabdomyolysis associated with infections has not been well studied, and what studies are present do not reveal that any one specific treatment leads to a significant difference in outcome. Mostly clinical improvement of viral myositis began in the 24-36 hours of treatment.<sup>4</sup> Management is based on treating the underlying cause, preventing rhabdomyolysis in high-risk groups, using intensive fluid resuscitation, administering diuretics and sodium bicarbonate.<sup>10,11</sup> Prednisolone and intravenous immunoglobulin are other treatment options.<sup>12</sup> We used fluid resuscitation, administering diuretics and sodium bicarbonate in the all hospitalization of our case. We also used prednisolone and intravenous immunoglobulin in the first hospitalization of our patient. But recovery speed was the same in the all hospitalization. This case report shows that this patient was not benefit with prednisolone and IV immunoglobulin treatment.

In conclusion, we describe an unusual case of severe recurrent rhabdomyolysis associated with infections. This unusual case may further add to the understanding of recurrent rhabdomyolysis with infections. Determination of prednisolone and intravenous immunoglobulin effectiveness in the treatment of rhabdomyolysis associated with infections require further research. ■

## REFERENCES

1. Rajajee S, Ezhilarasi S, Rajarajan K. Benign acute childhood myositis. *Indian J Pediatr* 2005;72(5):399-400.
2. Hu JJ, Kao CL, Lee PI, Chen CM, et al. Clinical features of influenza A and B in children and association with myositis. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37(2):95-8.
3. Mackay MT, Kornberg AJ, Shield LK, Dennett X. Benign acute childhood myositis: laboratory and clinical features. *Neurology* 1999;53(9):2127-31.
4. Saltık S, Surucu M, Ozdemir O. Benign childhood acute myositis: clinical and laboratory findings of 15 cases. *Turk Pediatr Ars* 2012;47(1):52-5.
5. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996;22(4):642-9.
6. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 5):581-7.
7. Wong SH, Lecky BR, Hart IJ, Crooks D, et al. Recurrent myositis triggered by infections: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:344.
8. Spillane K, Chesner IM. Recurrent myositis with infection. *Postgrad Med J* 1990;66(782):1087.
9. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006;118(5):2119-25.
10. Wu CT, Hsia SH, Huang JL. Influenza B-associated rhabdomyolysis in Taiwanese children. *Acta Paediatr* 2010;99(11):1701-4.
11. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, et al. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2013;13:134.
12. Ishiwada N, Takada N, Okunishi T, Hishiki H, et al. Rhabdomyolysis associated with influenza A/H1N1 2009 infection in a pediatric patient. *Pediatr Int* 2012;54(5):703-5.

# Anafilaxia tras la administración de amikacina con metabisulfito de sodio a un recién nacido prematuro

## *Anaphylaxis after administration of amikacin containing sodium metabisulfite in a premature newborn*

Dra. Pinar Kendigelen<sup>a</sup>, Dr. Mehmet Baktir<sup>b</sup>, Dra. Asena Sucu<sup>c</sup> y Dra. Guner Kaya<sup>a</sup>

### RESUMEN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica y grave, de inicio rápido y potencialmente mortal. En los recién nacidos prematuros, el sistema inmunitario aún no ha madurado y, por lo tanto, tienen menos probabilidades de presentar anafilaxia. La administración de amikacina, que contenía metabisulfito de sodio, a un prematuro de 3 días de vida le indujo anafilaxia casi mortal. Debido a que se sospechaba un caso de anafilaxia, se inició la administración de amikacina en el bebé. Una vez comenzado el tratamiento, se observó una mejoría clínica. Al tercer día de tratamiento con amikacina, el recién nacido tuvo, repentinamente, taquipnea, taquicardia, angioedema y cianosis. Se le diagnosticó anafilaxia y se inició el tratamiento. Una hora después de la mejoría clínica, se produjo una reacción tardía. Inmediatamente, se intubó al recién nacido. La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal. Incluso después del tratamiento satisfactorio de la anafilaxia, el paciente debe permanecer bajo observación durante 72 horas dada la posibilidad de una reacción bifásica.

**Palabras clave:** anafilaxia, amikacina, metabisulfito de sodio, recién nacidos prematuros.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e195>

### INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal. Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse en bebés incluso menores de 6 meses de edad,

cuyo sistema inmunitario aún no ha madurado. La amikacina es un antibiótico semisintético del grupo de los aminoglucósidos, con una incidencia baja en cuanto a la inducción de anafilaxia. Los conservantes presentes en los fármacos podrían producir la anafilaxia. En este artículo presentamos el caso de un recién nacido prematuro con anafilaxia bifásica tras la administración del tratamiento con amikacina que contenía metabisulfito de sodio por vía i.v.

### A PROPÓSITO DE UN CASO

Un bebé de sexo masculino nació por parto vaginal espontáneo a las 33 semanas de gestación. Su madre era una mujer primigrávida de 22 años de edad. El parto prematuro se produjo tras la rotura prematura de la bolsa amniótica. Su peso al nacer fue 1900 g, y su puntaje de Apgar fue 10 al quinto minuto. A las tres horas de vida tuvo hipotonía. El parto prematuro, la rotura prematura de la bolsa amniótica y la hipotonía se interpretaron como signos de septicemia de inicio temprano. Se le extrajeron muestras de sangre para hemocultivo. Se le administró ampicilina y amikacina por vía i.v.

Los síntomas de septicemia de inicio temprano se resolvieron después de dos días de tratamiento antibiótico. A los tres días de tratamiento antibiótico (12 horas después de la administración de ampicilina), durante la infusión i.v. de la amikacina, el recién nacido presentó, de manera repentina, taquipnea, taquicardia y angioedema leve (*Figura 1*). Se interrumpió la infusión con amikacina debido a que se sospechó anafilaxia. Se ventiló al bebé con una bolsa ambú con oxígeno al 100 %. Se le controló la respiración y la circulación. Se le administró una inyección i.m. de 0,01 mg/kg de adrenalina (1:1000). Además se le administró una dosis i.v. de 20 ml/kg de NaCl al 0,9 % para el tratamiento de la hipovolemia. Se documentó una mejoría clínica y se determinó que estaba hemodinámicamente estable. La segunda línea de tratamiento constó de 1 mg/kg de difenhidramina, 2 mg/kg de metilprednisolona y 1 mg/kg de ranitidina

- Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina de Cerrahpasa, İstanbul Üniversitesi, Estambul, Turquía.
- Clínica de Anestesiología y Reanimación, Hospital Estatal de Afşin, Afşin, Kahramanmaraş, Turquía.
- Clínica de Pediatría, Hospital Estatal de Afşin, Afşin, Kahramanmaraş, Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Pinar Kendigelen: pinarken@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 22-10-2015

Aceptado: 30-11-2015



por vía i.v. Se realizó un muestreo seriado de sangre arterial para determinar el diagnóstico y el tratamiento de acidosis metabólica. Fue posible prevenir la aparición de hipoglucemia e hipotermia. No se produjeron eventos de hipoxia. Se controló al recién nacido mientras respiraba espontáneamente. El cuadro clínico antes descrito y la respuesta al tratamiento se interpretaron como un caso de anafilaxia. Una hora más tarde, el recién nacido tuvo hipotensión aguda, taquipnea, angioedema grave y cianosis (Figura 2). Después de diagnosticar una reacción tardía, se repitió la inyección de adrenalina (1:1000) en dosis de 0,01 mg/kg por vía i.m. Se intubó al bebé y se le administró oxígeno al 100 % a través de un tubo endotraqueal. Recibió una segunda dosis de 20 ml/kg de NaCl al 0,9 % por vía i.v., además de 1 mg/kg de difenhidramina, 2 mg/kg de metilprednisolona y salbutamol nebulizado. Después de este tratamiento, los signos y síntomas de la reacción tardía se resolvieron en su totalidad, y se determinó otra vez que estaba hemodinámicamente estable. Dado que el hospital donde atendieron al bebé inicialmente era un centro de atención primaria,

luego de la intubación lo trasladaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en otro lugar (Figura 3). Se lo mantuvo con respirador un día y se lo extubó sin complicaciones. El bebé no tenía signos de septicemia, los resultados del hemocultivo eran negativos y los datos de los análisis de laboratorio eran normales, por lo que se interrumpió el tratamiento antibiótico. Durante las visitas de seguimiento se observó que los parámetros hemodinámicos y respiratorios eran estables. Recibió el alta de la UCIN tres días después. Durante el seguimiento a largo plazo, en el paciente no se observaron eventos inesperados.

## DISCUSIÓN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad de tipo I grave y aguda, caracterizada por su inicio rápido. Entre los desencadenantes más frecuentes de la anafilaxia en los niños se encuentran los alimentos, el veneno de los insectos, los fármacos, los conservantes y los aditivos.<sup>1</sup> El diagnóstico clínico de anafilaxia se basa en los hallazgos y los signos físicos, los antecedentes de la exposición a un agente desencadenante y la aparición de signos y

FIGURA 1. Primera reacción



FIGURA 2. Reacción tardía (rubefacción del rostro, edema, especialmente en la lengua y los labios)





síntomas en pocos minutos u horas (por ejemplo, rubefacción, edema generalizado, especialmente en la lengua y los labios, disnea, broncoespasmo, hipotensión y síntomas asociados).<sup>2</sup> El sistema inmunitario se torna sensible tras la exposición a un alérgeno. Durante la exposición al mismo agente por segunda vez, la inmunoglobulina E (IgE) se une al antígeno; este complejo estimula la liberación de mediadores por parte de los basófilos y los mastocitos. Dichos mediadores producen vasodilatación, edema laríngeo, broncoconstricción, agregación plaquetaria y aumento de la permeabilidad capilar. Los sistemas y aparatos más frecuentemente afectados durante la anafilaxia son el cutáneo, el respiratorio, el cardiovascular y el gastrointestinal.<sup>2-3</sup> Para el diagnóstico de anafilaxia son siempre superiores los hallazgos y los signos clínicos que los análisis de laboratorio, como por ejemplo, la concentración de histamina y triptasa en plasma.<sup>4</sup> El tratamiento eficaz de la anafilaxia se basa en el diagnóstico y tratamiento tempranos. Es necesario verificar la obstrucción de las vías respiratorias y asegurarse de que la respiración y la circulación estén controladas. Se recomienda la intubación temprana electiva cuando se producen estridor,

ronquera y edema en la lengua y la orofaringe. Dado que el edema podría avanzar rápidamente y que, con el paso del tiempo, la intubación se torna cada vez más difícil, la intubación bajo sedación podría ser más segura.<sup>5,6</sup> Si se observan signos preocupantes en relación con la circulación y la respiración, la primera opción de tratamiento es la adrenalina. La oxigenoterapia, la reposición de líquidos, los antihistamínicos, los agonistas y los corticoesteroides también forman parte del tratamiento sintomático.<sup>7</sup> Después del tratamiento, se debe realizar el seguimiento del paciente. La duración del seguimiento dependerá de la intensidad de la reacción alérgica, si el paciente tiene antecedentes de asma o una reacción bifásica, o si continúa la exposición al antígeno. Dado que en el 20 % de los pacientes podría ocurrir una reacción bifásica en un período de 72 horas, se recomienda el seguimiento de los pacientes durante, al menos, 72 horas. Aún no se comprenden cabalmente las reacciones alérgicas bifásicas, pero se observan más frecuentemente en los pacientes que cursaron su primera reacción con síntomas graves.<sup>5</sup>

En nuestro caso, observamos los signos y los síntomas clínicos antes descritos indicativos de una primera reacción anafiláctica durante la infusión de amikacina con metabisulfito de sodio por vía i.v. El recién nacido respondió adecuadamente al tratamiento médico brindado. También se sospechó de la ampicilina pero, luego de un análisis retrospectivo de la historia clínica del paciente, el tipo de inyecciones, el momento de administración y los fármacos utilizados, el único agente posiblemente responsable fue la amikacina con metabisulfito de sodio. No identificamos una respuesta alérgica específica a ningún otro agente o fármaco entre los familiares del paciente.

La amikacina es un antibiótico semisintético del grupo de los aminoglucósidos, y es muy poco frecuente que se produzca anafilaxia relacionada con este fármaco. Hasta donde sabemos, se informó anafilaxia después de la infusión de amikacina por vía i.v. solamente una vez en un adulto. Los autores sospecharon que los conservantes, como el metilparabeno y el propilparabeno, presentes en el medicamento, podrían haber causado la anafilaxia.<sup>8</sup> En nuestro paciente, la preparación de amikacina (Amijexin, [TÜM-EK P, Estambul, Turquía]) incluía metabisulfito de sodio, que es un conservante frecuentemente utilizado en distintos tipos de alimentos y medicamentos.<sup>9</sup> Anteriormente se han informado reacciones anafilácticas relacionadas con las anestésicas locales

FIGURA 3. Después de la intubación



que contienen sulfitos, la gentamicina y otros medicamentos.<sup>10</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse en bebés incluso menores de 6 meses de edad, cuyo sistema inmunitario aún no ha madurado.<sup>11</sup> Nuestro paciente representa un caso aislado de anafilaxia neonatal.<sup>11-14</sup> Debido al sistema inmunitario inmaduro, el diagnóstico de la anafilaxia en los recién nacidos es un desafío mayor. Además, en los bebés sanos que lloran, también pueden observarse otros signos de anafilaxia, como rubefacción y disfonía. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial en los casos potencialmente mortales, como cuando aspiran un cuerpo extraño, existen malformaciones respiratorias y gastrointestinales, o se observa el síndrome de muerte súbita.<sup>15</sup> El angioedema hereditario presenta síntomas potencialmente mortales, como la obstrucción de las vías respiratorias altas, similar a la anafilaxia. Sin embargo, el angioedema hereditario no responde a la adrenalina, los antihistamínicos ni los esteroides. Además, los pacientes con angioedema hereditario suelen tener antecedentes familiares, que no se identificaron en nuestro paciente. Dado que nuestro paciente había nacido prematuramente y tenía un riesgo bajo de presentar una reacción de hipersensibilidad (debido a que su sistema inmunitario aún no había madurado), los síntomas como la taquicardia y la taquipnea, que en general se ven en el choque septicémico, se observaron durante la septicemia neonatal. Sin embargo, existía una fuerte sospecha de anafilaxia dado el rápido inicio después del tratamiento con amikacina, junto con los signos clínicos de taquipnea, hipotensión, taquicardia, bradicardia y angioedema.

El diagnóstico de anafilaxia en un recién nacido es más difícil que en los niños debido a su sistema inmunitario inmaduro. La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal en los recién nacidos. Dicha evaluación debe incluir el control y el mantenimiento de las

vías respiratorias, la respiración y la circulación. Dado que la reacción tardía podría ser más grave que la reacción inicial, incluso después de un tratamiento eficaz de la anafilaxia, se debe observar al paciente durante 72 horas para detectar una posible reacción bifásica. ■

## REFERENCIAS

1. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1-14.
2. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy Karagöl IH, et al. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(4):320-2.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
4. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):625-36.
5. Lane RD, Bolte RG. Pediatric anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(1):49-56.
6. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):861-6.
7. Samanta S, Samanta S, Jha A. Amikacin-triggered anaphylaxis: Should we go for skin test? *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(1):53-4.
8. Fuzak JK1, Trainor J. Comparison of the incidence, etiology, and management of anaphylaxis over time. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(2):131-5.
9. Bush RK, Taylor SL. Reactions to Food and Drug Additives. En: Adkinson NF Jr, Bochner B, Burks AW, Busse WW, et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Publishing; 2014:1340-55.
10. Smolinske SC. Review of parenteral sulfite reactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(4):597-606.
11. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18(2):160-75.
12. Bulbul A, Karadag A, Köklü E, Pamuk U, Sarici SU. Anaphylactic shock due to hepatitis B immunoglobulin in a newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(10):1257-9.
13. Babu TA, Sharmila V. Cefotaxime-induced near-fatal anaphylaxis in a neonate: A case report and review of literature. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(5):611-2.
14. Babakissa C, Lemire C, Beaulieu G, Ferretti E. Hypersensitivity reaction to parenteral nutrition in an intrauterine growth-restricted newborn: a case report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):402-4.
15. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):537-40.

# Anaphylaxis after administration of amikacin containing sodium metabisulfite in a premature newborn

Pinar Kendigelen, MD<sup>a</sup>; Mehmet Baktir, MD<sup>b</sup>; Asena Sucu, MD<sup>c</sup> and Prof. Guner Kaya, MD<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Anaphylaxis is a serious systemic hypersensitivity reaction that is rapid in onset and can cause death. Premature newborns, whose immunological system is immature, are less likely to develop anaphylaxis. Administration of amikacin, containing sodium metabisulfite, to a 3-day-old premature newborn, induced a near fatal anaphylaxis. After suspicion of sepsis, the baby was started on amikacin. Clinical improvement was observed after initiation of treatment. On the third day of treatment with amikacin, the newborn suddenly developed tachypnea, tachycardia, angioedema and cyanosis. Anaphylaxis was diagnosed and treated. Latent reaction occurred after one hour of clinical improvement. The baby was intubated immediately. Anaphylaxis is a medical emergency; therefore the clinicians should have a rapid and careful assessment about this potentially fatal reaction. Even after successful treatment of anaphylaxis, the patient should be under observation for 72 hours because of the possibility of a biphasic reaction.

**Key words:** anaphylaxis; amikacin; sodium Metabisulfite; premature infants.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e195>

## INTRODUCTION

Anaphylaxis is a medical emergency; therefore the clinicians should have a careful and rapid assessment about this potentially lethal reaction. Hypersensitivity reactions can occur in children, even under 6 months of age, whose immunological system is still immature. Amikacin is a semi-synthetic aminoglycoside antibiotic which has low incidence of anaphylaxis

induction. Preservatives, which are present in drugs, may cause anaphylaxis. We present a premature newborn who developed biphasic anaphylaxis following intravenous treatment with sodium metabisulfite-containing amikacin.

## CASE REPORT

A male baby was born via spontaneous vaginal delivery at 33 gestational weeks. The mother was a 22 years-old primigravid. This preterm delivery occurred after premature membrane rupture. The birth weight was 1900 g and the Apgar score was 10 at 5 minutes after birth. He developed hypotonicity 3 hours later. Premature delivery, premature membrane rupture, and hypotonicity were interpreted as early-onset sepsis (EOS) signs. Blood samples were obtained for hemoculture. Intravenous ampicillin and amikacin were administered.

The EOS symptoms disappeared after two days of antibiotic treatment. At third day of antibiotic treatment (12 hours after the administration of ampicillin), during intravenous amikacin infusion, the newborn suddenly developed tachypnea, tachycardia and mild angioedema (*Figure 1*). Infusion with amikacin was discontinued when anaphylaxis was suspected. The baby was ventilated with a bag-valve mask supplying 100% oxygen. Respiratory and circulatory monitoring was conducted. An intramuscular adrenaline (1:1000) 0.01 mg/kg injection was provided. A 20 mL/kg intravenous dose of 0.9% NaCl was administered to treat hypovolemia. Clinical improvement was documented. Hemodynamic stability was established. The second line treatment performed consisted of intravenous diphenhydramine 1mg/kg, methylprednisolone 2 mg/kg and ranitidine 1 mg/kg. Serial arterial blood sampling was conducted for the diagnosis and treatment of metabolic acidosis. Hypoglycemia and hypothermia were avoided. There were not hypoxic events. The baby was monitored for spontaneous breathing. The above clinical condition and response to treatment was interpreted as anaphylaxis. One hour later, he developed acute hypotension, tachypnea, severe angioedema and cyanosis (*Figure 2*). After

- a. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Cerrahpasa Medical School, Istanbul University, Istanbul, Turkiye.
- b. Clinic Of Anesthesiology And Reanimation, Afsin State Hospital, AfsinKahramanmaras, Turkiye.
- c. Clinic Of Pediatrics, Afsin State Hospital, AfsinKahramanmaras, Turkiye.

E-mail address:

Pinar Kendigelen, M.D.: [pinarken@gmail.com](mailto:pinarken@gmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-22-2015

Accepted: 11-30-2015



latent reaction was diagnosed, an intramuscular adrenaline (1:1000) 0.01 mg/kg dose was repeated. The newborn was intubated and 100% oxygen was delivered via an endotracheal tube. A second dose of 20 ml/kg 0.9% NaCl was infused intravenously. Diphenhydramine 1 mg/kg, methylprednisolone 2 mg/kg and nebulized salbutamol were also administered. After this treatment the signs and symptoms of latent reaction were completely resolved. Hemodynamic stability was again established. Since the initial hospital was a first level center, after intubation he was transferred to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at a different location (Figure 3). He stayed on mechanical ventilation for one day and was extubated without complications. The baby did not have signs of sepsis and hemoculture results were negative, laboratory data was normal and antibiotics treatment were stopped. Hemodynamic and respiratory parameters were stable on the follow-ups. He was discharged from the NICU 3 days later. Long-term follow up of the patient did not reveal any other unexpected events.

## DISCUSSION

Anaphylaxis is an acute and severe type I hypersensitivity reaction characterized by rapid onset. The most frequent triggers of anaphylaxis in children include food, insect venom, drugs, preservatives and additives.<sup>1</sup> Anaphylaxis clinical diagnosis is based on physical signs and findings, history of exposure to a triggering agent and onset of symptoms and signs over minutes or hours (i.e. flushing; generalized edema, prominent in tongue and lips; dyspnea; bronchospasm; reduced blood pressure; associated symptoms).<sup>2</sup> Immune system gains sensitivity after exposure to an allergen. During the exposure to the same agent for the second time, the immunoglobulin E (IgE) binds the antigen and this complex stimulates to release mediators from basophils and mast cells. These mediators cause vasodilation, laryngeal edema, bronchoconstriction, platelet aggregation and increased capillary permeability. The most common systems affected in anaphylaxis include the cutaneous, respiratory, cardiovascular and gastrointestinal systems.<sup>2-3</sup> Clinical signs and findings for the diagnosis of anaphylaxis are

FIGURE 1. First Reaction



FIGURE 2. Latent reaction (flushing in the face area, edema which was prominent in tongue and lip)



always superior to laboratory tests, such as plasma histamine and tryptase levels.<sup>4</sup> Successful management of anaphylaxis is based on early diagnosis and treatment. This includes verifying airway obstruction and making sure that breathing and circulation is supported. Early elective intubation is suggested in presence of stridor, hoarseness, and edema in tongue and oropharynx. Since the edema may progress rapidly and intubation gets more difficult throughout time, intubation under sedation may be safer.<sup>5,6</sup> If there are concerning signs in regards to circulation and respiration, adrenaline is the first choice of treatment. Oxygen therapy, fluid restoration, antihistamines, beta-agonists and corticosteroids are also part of the supportive treatment.<sup>7</sup> Patients should be followed up after treatment. The follow-up duration is based on the strength of allergic reaction, whether there is history of asthma and biphasic reaction or if there is continuing exposure to the antigen. Since the biphasic reaction may be observed in 20% of patients in a 72 hour period, it is recommended that patients should be followed up to at least 72 hours. Biphasic allergic reactions may not be understood well, but they are more frequently

seen in patients who had their first reaction with severe symptoms.<sup>5</sup>

We observed the above mentioned clinical signs and symptoms of first reactions of anaphylaxis during intravenous infusion of sodium metabisulfite-containing amikacin in a preterm male infant. This newborn responded well to the medical treatment provided. Another suspected agent was ampicillin but, after a retrospective analysis of the patient's record, the type of injections, time, and drugs suggest that the only possible responsible agent was sodium metabisulfite-containing amikacin. We did not identify a specific allergic response to any other agents and drugs in the family members.

Amikacin is a semi-synthetic aminoglycoside antibiotic and amikacin-related anaphylaxis is very rare. To our knowledge, anaphylaxis after intravenous amikacin infusion was only reported once in an adult. The authors suspected that preservatives like methylparaben and propylparaben, which were present in the amikacin drug, may cause anaphylaxis.<sup>8</sup> In our case, the amikacin preparation (Amijeksin, [TÜM-EKİP, Istanbul, Turkey]) included sodium metabisulfite, which is a common preservative used in many different types of foods and drugs.<sup>9</sup> Anaphylactic reactions related to sulfite local anesthetics, gentamicin, and others medications have been previously reported.<sup>10</sup>

Hypersensitivity reactions can occur in children even under 6 months of age, whose immunological systems are still immature.<sup>11</sup> Our case is one of the rare cases on newborn anaphylaxis.<sup>11-14</sup> Because of their immature immune system, diagnosis of anaphylaxis in newborns is more challenging. In addition to that, some anaphylaxis signs like flushing and dysphonia can be seen in healthy crying babies. Differential diagnosis should be done in life threatening cases like foreign object aspiration, respiratory and gastrointestinal malformations and sudden baby death syndrome.<sup>15</sup> Hereditary angioedema (HE) has life threatening symptoms of upper airway obstruction which resembles anaphylaxis. However, HE is unresponsive to adrenaline, antihistamines or steroids. Furthermore, HE patients usually have family history that our patient does not have. Since our patient was premature, and had a low risk of developing hypersensitivity reaction (i.e. immature immune system), symptoms like tachycardia and tachypnea, are generally seen in septic shock observed during neonatal sepsis.

FIGURE 3. After intubation





However, anaphylaxis was strongly suspected, because of the sudden onset after treatment with amikacin, along with the clinical signs of tachypnea, hypotension, tachycardia, bradycardia and angioedema.

The diagnosis of anaphylaxis of a newborn is more difficult than in children because of their immature immune system. Anaphylaxis is a medical emergency; therefore clinicians should be able to perform a rapid and careful assessment in regards to this potentially fatal reaction in the newborn. This should include monitoring and maintenance of the airways, breathing and circulation. Since a latent reaction may be more serious than the first reaction, even after successful treatment of anaphylaxis, the patient should be observed 72 hours for possibility of a biphasic reaction. ■

## REFERENCE

1. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1-14.
2. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy Karagöl IH, et al. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(4):320-2.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
4. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):625-36.
5. Lane RD, Bolte RG. Pediatric anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(1):49-56.
6. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):861-6.
7. Samanta S, Samanta S, Jha A. Amikacin-triggered anaphylaxis: Should we go for skin test? *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(1):53-4.
8. Fuzak JK1, Trainor J. Comparison of the incidence, etiology, and management of anaphylaxis over time. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(2):131-5.
9. Bush RK, Taylor SL. Reactions to Food and Drug Additives. In: Adkinson NF Jr, Bochner B, Burks AW, Busse WW, et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Publishing; 2014:1340-55.
10. Smolinske SC. Review of parenteral sulfite reactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(4):597-606.
11. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18(2):160-75.
12. Bulbul A, Karadag A, Köklü E, Pamuk U, Sarici SU. Anaphylactic shock due to hepatitis B immunoglobulin in a newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(10):1257-9.
13. Babu TA, Sharmila V. Cefotaxime-induced near-fatal anaphylaxis in a neonate: A case report and review of literature. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(5):611-2.
14. Babakissa C, Lemire C, Beaulieu G, Ferretti E. Hypersensitivity reaction to parenteral nutrition in an intrauterine growth-restricted newborn: a case report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):402-4.
15. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):537-40.

# Infección por *Ehrlichia* en un niño: características clínicas y revisión de la bibliografía

## *Ehrlichia* infection in a child: clinical findings and review of the literature

Dr. Eduardo Halac<sup>a</sup>

### RESUMEN

Un niño de 12 años consultó, con sus padres, por fiebre persistente de tres semanas de duración, con dolor faríngeo, artralgias en varias articulaciones menores, mialgias intensas y un exantema macular, rosado intenso. Fue atendido en la zona turística y se pensó allí en mononucleosis infecciosa, pero la serología negativa (monotest) hizo descartar el diagnóstico. Fue tratado empíricamente con ampicilina, sin producirse respuesta favorable. Debido a la falta de mejoría, sus padres lo trajeron a la ciudad de Córdoba para una segunda evaluación. La anamnesis detallada permitió identificar unas jornadas de vacaciones en el norte de la provincia de Córdoba, donde mantuvo contacto con caballos, perros y gatos. Los padres encontraron dos garrapatas en su abdomen, que fueron removidas con pinzas de depilar. El análisis especializado demostró mórulas intracitoplasmáticas. La serología fue positiva para *Ehrlichia chaffeensis* con títulos mayores de 160 y reconocimiento por reacción en cadena de polimerasa género-específica. Luego de 3 semanas de tratamiento con doxiciclina, el paciente mejoró clínicamente. Este tipo de infecciones debe tenerse en cuenta, en ciertos casos, a pesar de su baja frecuencia.

**Palabras clave:** garrapatas, enfermedades por picaduras de garrapatas, Ehrlichiosis, zoonosis, doxiciclina.

### ABSTRACT

A 12 year old child was brought in by his parents due to persistent fever of 3 weeks duration, sore throat, malaise, chills, small joint arthralgia, myalgias, and a pink macular rash. The first clinical impression of the physicians was infectious mononucleosis but serologic testing ruled out the diagnosis. He was then treated with oral ampicillin without a favorable response. He was referred to us for a second evaluation. A detailed clinical history revealed that he had a few days of vacation in a rural area in the northern region of the province of Cordoba, in close contact with horses, dogs and cats. His parents found 2 ticks on his abdomen, and removed them with tweezers. Serology and blood count carried out in a specialized laboratory showed positive titers (> 160) for *Ehrlichia chaffeensis*. Further confirmation was obtained using genus-specific polymerase chain reaction. After a 3-week course of doxycycline the patient recovered and serological titers decreased.

**Key words:** ticks, tick-borne diseases, Ehrlichiosis, zoonoses, doxycycline.

a. Profesor adjunto de Clínica Pediátrica.  
Universidad Nacional de Córdoba.

### Correspondencia:

Dr. Eduardo Halac: eduardohalac@yahoo.com.ar

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 26-10-2015

Aceptado: 21-12-2015

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e199>

### INTRODUCCIÓN

La infección pediátrica por *Ehrlichia* sp. es infrecuente en nuestro medio, pero no tanto como para no considerarla como posibilidad en niños. Debe tenerse en cuenta que, librada a su evolución, puede comprometer el estado general y causar la muerte, aunque solo en sus formas muy graves.<sup>1</sup>

### CASO CLÍNICO

Un niño de 12 años fue traído a consulta externa por sus padres porque, cursando ya la tercera semana de fiebre continua, aunque en episodios más espaciados de intervalos afebriles de hasta 6 horas de duración, persistía decaído, con dolor de garganta, mialgias generalizadas y artralgias migratorias en articulaciones menores. Dos semanas antes de enfermarse, el niño había ido a pasar unos días de vacaciones al domicilio de sus primos, en una zona rural del noroeste cordobés, donde había jugado con perros, caballos y gatos. Una semana después, comenzó con fiebre, artralgias y un eritema macular rosado intenso distribuido en los miembros, el tórax y el abdomen, pero no sobre la espalda. Consultaron a médicos en esa zona, quienes solicitaron monotest, para mononucleosis infecciosa, que fue negativo. Se inició un tratamiento inespecífico con ampicilina en dosis convencionales por vía oral. Por falta de mejoría, los padres decidieron realizar una interconsulta. Repasando la anamnesis en forma más profunda, se preguntó sobre el posible contacto con garrapatas. Los padres reconocieron haber quitado dos con una "pincita de depilar" de la zona periumbilical del paciente, 7-8 días antes del comienzo de la enfermedad. El paciente tenía plaquetas: 100 000/mm<sup>3</sup>; aspartato aminotransferasa (AST): 130 U/L; alanina aminotransferasa ALT: 100 U/L; hemoglobina: 9 g/dl; proteína C reactiva (pcr): 87 mg/L. Se envió al niño a un laboratorio especializado y se encontraron en sangre (*buffy-coat*) inclusiones intracelulares (mórulas)

intraplaquetarias. Se realizó una prueba serológica (inmunofluorescencia indirecta, IFI-IgM), que se reportó positiva con títulos mayores de 160 para *E. chaffeensis*. Se obtuvo confirmación adicional usando reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) específica para género. Se comenzó un tratamiento con doxiciclina oral durante 3 semanas. Luego de la primera semana, se produjo la desaparición de la fiebre y del resto de los signos y síntomas. En el control, 6 meses después, se constató el descenso de títulos serológicos y la desaparición de las inclusiones.

## DISCUSIÓN

El género *Ehrlichia* (por Paul Ehrlich) ha pasado por diferentes clasificaciones taxonómicas, aunque sigue perteneciendo a la orden de los *Rickettsiales*. *E. canis* y *E. chaffeensis* y *Anaplasma phagocytophilum* han sido involucradas en enfermedad humana.<sup>2-5</sup> Se distinguen las formas monocitotrópica y granulocitotrópica. Se describe la escasa probabilidad de infección por contacto con animales afectados;<sup>2</sup> sin embargo, la vía habitual requiere de la picadura de garrapatas.<sup>3-9</sup> *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón común del perro) y *Amblyomma cajennense* han sido involucradas como vectores en nuestro medio.<sup>10</sup> Algunas de estas especies fueron tipificadas en zonas del noroeste cordobés, donde este niño contrajo su enfermedad.<sup>11</sup> Casos similares se han descrito en Chile,<sup>10</sup> Brasil,<sup>10</sup> Venezuela<sup>12</sup> y Costa Rica.<sup>13</sup>

La incubación de una o dos semanas precede a la fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, artralgias y mal estado general; en algunos casos, náuseas, vómitos, anorexia.<sup>2-5</sup> El exantema varía desde su ausencia hasta una similitud con el de la meningococcemia (petequial) en casos extremos.<sup>1-4</sup> Los hallazgos de laboratorio son de importancia: trombocitopenia, leucopenia y elevación de las transaminasas hepáticas.<sup>7,8</sup> Mientras se aguarda la confirmación de laboratorio (no siempre disponible), una historia de picadura de garrapata o exposición a ellas en los meses de primavera o verano, acompañada de una enfermedad febril, con trombocitopenia, leucopenia, o ambas, y transaminasas elevadas son evidencias (circunstanciales) para el diagnóstico de *Ehrlichiosis*, que justifican el

tratamiento con doxiciclina.<sup>8,10</sup> Es difícil identificar las mórulas en los extendidos de sangre periférica, en los monocitos en la *Ehrlichiosis* humana monocitotrópica o en los leucocitos polimorfonucleares en la *anaplasmosis* humana granulocitotrópica. Ocasionalmente, son identificables en las plaquetas, como en el caso presentado. Los controles recomendados consisten en el control clínico y serológico hasta un año después.<sup>8-13</sup>

Si bien la doxiciclina es de uso infrecuente en pediatría, permanece como tratamiento de elección en estos casos.<sup>8</sup> Se presenta este caso a fin de advertir sobre su existencia para evitar errores diagnósticos que puedan comprometer la evolución de los pacientes.<sup>14</sup> ■

## REFERENCIAS

- Rathore MH. Infection due to *Ehrlichia canis* in children. *South Med J* 1992;85(7):703-5.
- Barton LL, Rathore MH, Dawson JE. Infection with *Ehrlichia* in childhood. *J Pediatr* 1992;120(6):998-1001.
- Hopkins RS, Jajosky RA, Hall PA, Adams DA, et al. Summary of notifiable diseases, United States 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;52(54):1-85.
- Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, Paddock CD, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-4):1-27.
- Edwards MS, Jones JE, Leass DL, Whitmore JW, et al. Childhood infection caused by *Ehrlichia canis* or a closely related organism. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(9):651-4.
- Edwards MS. Ehrlichiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994;5:143-7.
- Jacobs RF, Schutze GE. Ehrlichiosis in children. *J Pediatr* 1997;131(2):184-92.
- Lantos P, Krause PJ. Ehrlichiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(4):249-56.
- Jacobs RF. Human monocytic ehrlichiosis: similar to Rocky Mountain spotted fever but different. *Pediatr Ann* 2002;31(3):180-4.
- Barcat JA. El calentamiento global, las garrapatas y la ehrlichiosis. *Medicina (B Aires)* 2006;66(5):489-90.
- Nava S, Caparrós JA, Mangold AJ, Guglielmone AA. Garrapatas (*Acari: Ixodida: Argasidae, Ixodidae*) infestando humanos en el noroeste de la provincia de Córdoba. *Medicina (B Aires)* 2006;66(3):225-8.
- Arraga-Alvarado C. Ehrlichiosis humana. Revisión. *Invest Clin* 1994;35(4):209-22.
- Carvajal-Riggioni D, Ulloa-Gutiérrez R. Primer caso de Ehrlichiosis pediátrica en Costa Rica. En Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. XIV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica; del 25 al 28 de mayo de 2011; Punta cana, República Dominicana.
- Ceriani Cernadas JM. Errores diagnósticos en la práctica médica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):194-5.

## Uveítis: cuando la interconsulta es al pediatra *Uveitis: when the referral is to the pediatrician*

Dr. Pablo García Munitis<sup>a</sup>, Dr. Juan E. Ves Losada<sup>a</sup> y Dra. Estefanía Mata<sup>b</sup>

### RESUMEN

Las uveítis son un grupo heterogéneo de entidades clínicas, de diversas causas, que tienen en común la inflamación ocular. El amplio abanico de causas de uveítis hace, en ocasiones, difícil el diagnóstico y la contención de la familia, y coloca al pediatra en un lugar determinante a la hora de abordar una estrategia diagnóstica coherente y oportuna. El pediatra orientará el diagnóstico con los datos del examen oftalmológico y los hallazgos extraoculares. El objetivo del trabajo es presentar a una paciente de 16 años que consultó al oftalmólogo por ojo rojo asociado a lagrimeo, fotofobia y dolor. Una vez realizado el diagnóstico de uveítis anterior aguda, el especialista sugirió la evaluación por parte del pediatra de cabecera para descartar una enfermedad sistémica.

**Palabras clave:** *uveítis, diagnóstico diferencial, clasificación, artritis idiopática juvenil, remisión y consulta.*

### ABSTRACT

Uveitis is a heterogeneous group of clinical entities that have in common ocular inflammation. The wide range of causes of uveitis makes diagnosis and family support difficult; hence the pediatrician occupies a determinant site to provide a coherent and timely diagnostic strategy. The aim of this paper is to present a 16-year-old patient who consulted to the ophthalmologist for red eye associated with lacrimation, photophobia, and pain. Once the diagnosis of acute anterior uveitis was made, the specialist suggested a pediatrician consult to rule out a systemic disease.

**Key words:** *uveitis, differential diagnosis, classification, juvenile idiopathic arthritis, referral and consultation.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.272>

### INTRODUCCIÓN

Las uveítis son un grupo heterogéneo de entidades clínicas, de diversas causas, que tienen en común la inflamación ocular. La uveítis pediátrica es menos frecuente que en el adulto, es más común en niñas y representa de un 5% a un 10% del total de las consultas oftalmológicas. El diagnóstico en niños suele retrasarse, ya que los síntomas funcionales

pueden ser indetectables y los signos inflamatorios, imperceptibles. Puede ser la manifestación inicial de una enfermedad generalizada ya establecida, un proceso limitado al globo ocular o un primer signo clínico de una entidad que se desarrollará con el tiempo.

Existen muchas causas de uveítis en niños. La uveítis idiopática es la forma más común. Siguiendo en frecuencia, podemos mencionar las asociadas a la artritis idiopática juvenil (AIJ) y a las infecciones. Algunas enfermedades malignas pueden simular una uveítis, como el retinoblastoma y la leucemia, y, en ocasiones, un cuerpo extraño intraocular oculto puede considerarse entre los diagnósticos diferenciales (Tabla 1).

El pediatra orientará el diagnóstico con los datos del examen oftalmológico y los hallazgos extraoculares.

El objetivo del trabajo es, a partir de la presentación de una paciente de 16 años derivada por el oftalmólogo con diagnóstico de uveítis, hacer una revisión del papel del pediatra ante este diagnóstico.<sup>1-5</sup>

### Caso clínico

Niña de 16 años, que consultó al oftalmólogo por ojo rojo asociado a lagrimeo, fotofobia y dolor. Se realizó el diagnóstico de uveítis anterior aguda y el especialista sugirió una evaluación por parte del pediatra de cabecera para descartar una enfermedad sistémica.

Al momento de la evaluación pediátrica, presentó un examen clínico normal y los estudios complementarios (hemograma, reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares, serología para toxoplasmosis, prueba

a. Servicio de Pediatría.

b. Servicio de Oftalmología.

Hospital El Cruce Alta Complejidad en Red Néstor Kirchner. Florencio Varela, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Pablo García Munitis, [pgarciam9@gmail.com](mailto:pgarciam9@gmail.com)

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 27-11-2015

Aceptado: 5-2-2016



serológica para la sífilis –*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés–, prueba de Mantoux y radiografía de tórax) arrojaron resultados normales. Su evolución clínica fue favorable y permaneció asintomática y sin recurrencias luego de dos años de seguimiento, por lo que se arribó al diagnóstico de uveítis anterior aguda idiopática.

**DISCUSIÓN**

**¿Cuál sería el rol del pediatra para arribar al diagnóstico etiológico de las uveítis?**

El dinamismo en el ejercicio de la medicina hace que el rol del clínico pediatra en los diferentes niveles de atención se reformule permanentemente. Sus funciones, la oportunidad de la interconsulta y los conocimientos requeridos evolucionan y se reciclan, dependiendo del modelo organizacional o, muchas veces, de criterios o intereses individuales. En todos los niveles de atención, un enfoque abarcador, la coordinación e integración de opiniones para el logro de acuerdos operativos y el contacto cercano con el niño y su familia, distintivos en la atención pediátrica, resultan determinantes para resguardar la visión integral del paciente.<sup>6-9</sup>

**¿Cuándo sospechar que un ojo rojo no es conjuntivitis?**

La conjuntivitis es la causa más habitual de ojo rojo en la infancia, y las de origen viral son

las más frecuentes. Clínicamente, se caracterizan por presentar inyección conjuntival (no afecta el limbo), secreción (serosa, mucopurulenta o purulenta), quemosis conjuntival, ardor, prurito, sensación de cuerpo extraño, edema y eritema bpalpebral, pero, por lo general, no presentan dolor intenso ni pérdida de agudeza visual.

La uveítis infantil es relativamente rara, ya que representa solo el 5% del total de los casos de uveítis vistos en hospitales terciarios. Se caracteriza por la inflamación de la úvea (iris, cuerpo ciliar y coroides) y tejidos circundantes. A diferencia de la conjuntivitis, se manifiesta clínicamente con ojo rojo doloroso, inyección ciliar (limbar) o mixta (conjuntival y ciliar) (Figura 1), alteraciones visuales (visión borrosa, escotomas, miodesopsias, fotofobia, metamorfopsias), epifora, dependiendo de las estructuras afectadas.

FIGURA 1. *Conjuntivitis vs. uveítis*

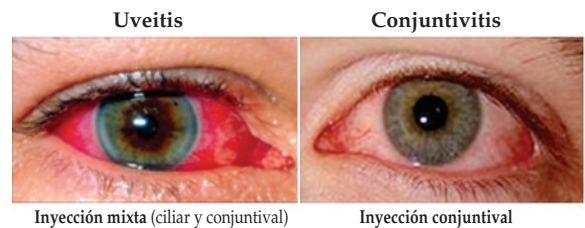


TABLA 1. *Diagnóstico diferencial de las uveítis*

Uveítis anterior	Uveítis intermedia	Uveítis posterior y panuveítis
<p><b>Artritis idiopática juvenil (más frecuente)</b>                      Traumatismo                      Sarcoidosis                      Enfermedad herpética y otros virus                      Sífilis                      Enfermedad de Lyme                      Iridociclitis heterocrómica de Fuchs                      Enfermedad de Kawasaki                      Síndrome de nefritis tubulointersticial aguda y uveítis                      Síndrome de Behcet                      Seudotumor orbitario                      Idiopática</p>	<p><b>Pars planitis, idiopática (85%-90% de los casos)</b>                      Sarcoidosis                      Tuberculosis                      Xantogranuloma juvenil                      Enfermedad de Lyme                      Idiopática</p>	<p><b>Toxoplasmosis (más frecuente)</b>                      Toxocariasis                      Enfermedad herpética, rubéola, sarampión                      Histoplasmosis                      Sífilis                      Oftalmía simpática                      Sarcoidosis                      Bartonella                      Candida albicans                      Enfermedad de Lyme                      Granulomatosis sistémica juvenil familiar (síndrome de Blau)                      Neurorretinitis subaguda unilateral difusa (NSUD)                      Tuberculosis                      Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada                      Síndrome de Behcet                      Idiopática</p>

Es importante recordar que no todas las uveítis se manifiestan con ojo rojo; algunas, como la asociada a AIJ o la uveítis intermedia, se caracterizan por presentar conjuntiva blanca y se las denomina “uveítis frías”, que requieren un alto índice de sospecha.<sup>1-5</sup>

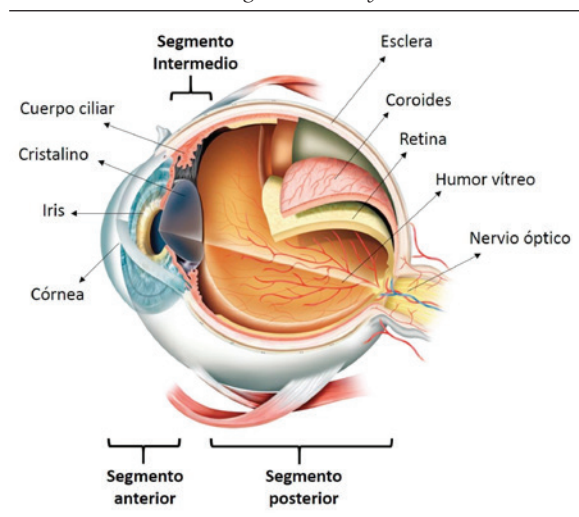
Las uveítis pueden clasificarse según diferentes criterios: la localización anatómica (anterior, intermedia, posterior o panuveítis), la lesión anatomopatológica (granulomatosa o no granulomatosa), la evolución (aguda, crónica o recidivante) o la causa (traumática, autoinmune, infecciosa, síndromes de enmascaramiento, idiopática, exógena o endógena) (Figura 2).<sup>3-5</sup>

### Sabiendo que se trata de una uveítis, ¿qué pistas del compromiso ocular son claves para iniciar el abordaje diagnóstico?

La localización del segmento ocular afectado, considerado como origen del proceso inflamatorio, orientará a las posibles causas, junto con la forma de inicio, duración y evolución. La clasificación anatómica es la más utilizada.

En la uveítis anterior (60% de los casos), la inflamación se limita a la cámara anterior y puede afectar una o más estructuras (iritis, iridociclitis, queratouveítis, esclerouveítis). En la uveítis intermedia (5%-13%), la inflamación se localiza, fundamentalmente, en el vítreo (cuerpo ciliar posterior, pars plana). Y, en la uveítis posterior (15%), se afectan la retina o la coroides. Cuando se afectan todas las estructuras (20%), se denomina panuveítis o uveítis difusa (Figura 2, Tabla 1).<sup>1,2,5</sup>

FIGURA 2. Anatomía del globo ocular y uveítis



### ¿Qué enfermedades infectológicas se deberían considerar en primera instancia?

La toxoplasmosis es la causa más frecuente de uveítis posterior. La proporción de individuos infectados que desarrollarán afección ocular difiere entre las áreas geográficas y aumenta conforme a la edad (de 2% a 17%). La retina es un sitio primario de infección y se presenta como una coriorretinitis, tanto en una primoinfección como en la recidiva de una forma congénita. Los síntomas más comunes en los pacientes con toxoplasmosis ocular son visión borrosa, fotofobia, hipertensión ocular, dolor ocular y ojo rojo. En caso de tratarse de una toxoplasmosis congénita, pueden encontrarse también hidrocefalia, microcefalia, convulsiones, calcificaciones cerebrales, organomegalia, exantema y fiebre.<sup>10,11</sup>

La toxocariasis ocupa el segundo lugar en frecuencia como causa de uveítis posterior infecciosa. Esta larva llega al ojo por la ingestión de huevos eliminados con las heces de cachorros de perros o gatos. Se debe considerar, entre otros diagnósticos diferenciales, una toxocariasis ocular en un paciente de edad pediátrica que acude con eosinofilia, leucocoria y antecedente de contacto con animales. La eosinofilia representa el motivo principal de presunción diagnóstica (60%). Se presenta como leucocoria y hay que hacer el diagnóstico diferencial con retinoblastoma.<sup>12</sup>

Los virus del grupo herpes (1, 2, zóster y citomegalovirus) pueden provocar uveítis unilateral de comienzo agudo, aunque la manifestación más común es la blefarconjuntivitis herpética. El compromiso corneal con una dendrita típica u opacidades corneales debidas a una queratitis herpética previa orientan hacia el diagnóstico. La presencia de atrofia sectorial o redondeada en el iris también hace pensar en una uveítis herpética. Tal vez, el hallazgo más habitual que nos debe hacer pensar en una uveítis herpética es la hipertensión ocular concomitante con el cuadro inflamatorio. Este aumento súbito de la presión intraocular se debe a trabeculitis, que responde al tratamiento con corticoides tópicos.<sup>13</sup>

La tuberculosis es una enfermedad que afecta los ojos en forma muy excepcional. Las manifestaciones de la tuberculosis ocular son la presencia de granulomas en la coroides, de múltiples focos de coroiditis, de vasculitis retinal y de una uveítis anterior granulomatosa. Estos pacientes tienen como regla el antecedente del contacto con personas tuberculosas. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La asociación con

focos de tuberculosis en el pulmón o en otros sectores del organismo se ve en alrededor de la mitad de los casos.<sup>14</sup>

Cuando sospechamos que un paciente presenta un cuadro de inflamación intraocular por sífilis adquirida, debemos incluir su estudio neurológico, dado que la sífilis afecta al ojo en los estadios de latencia tardía o terciarismo, se la considera siempre como neurosífilis y se la trata como tal. La afectación de los ojos se presenta con manifestaciones de lo más diversas, por ello el estudio de esta entidad está incluido en la rutina de todo cuadro de uveítis que no sea característico de alguna entidad. Puede presentar vasculitis retinal, desprendimiento de retina inflamatorio, papilitis, retinitis, uveítis anterior o intermedia, vitreítis, entre otras. En todo paciente en el que sospechamos un cuadro de sífilis, debemos investigar también la presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>15</sup>

TABLA 2. Características de los niños con uveítis crónica y artritis

Característica	Promedio
Femenino/masculino	4,4:1
Media de edad (años) al inicio de la artritis	4
Subtipo de AIJ (% con uveítis)	
Oligoarticular	30
Poliartritis (FR negativo)	15
Artritis psoriásica	10
Poliartritis (FR positivo)	< 1
Artritis sistémica	< 1
Artritis relacionada con enteritis	< 1*
Serología (%)	
FR positivo	< 1
FAN positivo	80

AIJ: artritis idiopática juvenil; FR: factor reumatoideo;

FAN: factor antinúcleo.

\* Uveítis anterior: 7,8%.

### ¿Qué enfermedades reumatológicas se deberían tener en cuenta para el diagnóstico diferencial?

Las enfermedades inflamatorias oculares comprenden una de las complicaciones más devastadoras de las enfermedades reumáticas, especialmente en la AIJ. La actividad de la uveítis no es paralela a la de la artritis y no se relaciona con los reactantes de fase aguda. El pronóstico es peor cuando aparece antes que la artritis, en los pacientes con factor antinúcleo (FAN) negativo y cuando se observa una respuesta inicial inflamatoria grave e inflamación crónica.<sup>16</sup>

### Uveítis anterior crónica en artritis idiopática juvenil

La uveítis anterior crónica (UAC) (en el inicio, asintomática) es la complicación ocular más común de la AIJ oligoarticular, principalmente de comienzo insidioso, anterior, no granulomatosa, que afecta el iris y el cuerpo ciliar (iridociclitis). Es más frecuente en niñas pequeñas con FAN positivo (Tabla 2). La mitad de los pacientes podrán referir algún síntoma atribuible (dolor, ojo rojo, cefalea, fotofobia) en el curso de la enfermedad. En casi la mitad de los pacientes, la uveítis ocurre justo antes, poco después o al momento del diagnóstico de la artritis. Menos del 10% aparece antes de la artritis y se detecta en una evaluación oftalmológica de rutina. El compromiso suele ser bilateral en el 80% de los casos. Pueden aparecer complicaciones, como sinequias, queratopatía en banda, cataratas o glaucoma. El subtipo de AIJ, la edad y la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) determinarán la frecuencia de los controles oftalmológicos<sup>16</sup> (Tabla 3).

### Uveítis anterior aguda

La uveítis anterior aguda (UAA) (sintomática) es característica de las enfermedades asociadas al antígeno HLAB27, tales como las artritis

TABLA 3. Pautas para la evaluación oftalmológica en niños con artritis idiopática juvenil

Riesgo	Tipo	FAN	Edad de aparición (en años)	Evaluación
Alto	Oligo o poliarticular	+	≤ 7	Cada 3-4 meses
Moderado	Oligo o poliarticular	+	> 7	Cada 6 meses
	Oligo o poliarticular	-	Cualquiera	
Bajo	Sistémica	+ o -	Cualquiera	Cada 12 meses

Modificado de Petty RE.<sup>16</sup>

FAN: factor antinúcleo.

relacionada con entesitis (*enthesitis-related arthritis*; ERA, por sus siglas en inglés). Difiere, en muchos aspectos, de la uveítis crónica (UC); puede ocurrir sin evidencia de artritis o compromiso sistémico, y este tipo, probablemente, es el más común y requiere un control evolutivo minucioso para buscar "inflamación articular oculta". Se asocia fuertemente a HLAB2 y a las ERA (Tabla 1). Es más frecuente en niños, unilateral, sintomática (ojo rojo, dolor, fotofobia) y, hasta la evaluación oftalmológica, se puede confundir con una infección, alergia o la presencia de un cuerpo extraño. En la evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura, se pueden observar células y *flare* en la cámara anterior del ojo. El hecho de que el niño presente síntomas y signos hace que la identificación sea más sencilla; el inicio del tratamiento, más temprano, y con un pronóstico visual, excelente. Las razones por las cuales las manifestaciones clínicas son diferentes entre la uveítis aguda y la crónica son desconocidas. Es raro que el tracto uveal posterior (coroides) esté afectado clínicamente. Otras enfermedades diferentes a la AIJ pueden presentar uveítis y artritis: enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reactiva, sarcoidosis, enfermedades de Behcet, Kawasaki y Lyme, lupus eritematoso sistémico y púrpura de Schonlein-Henoch.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

Con respecto a las causas asociadas a uveítis en niños, habría que considerar, en primer término, la toxoplasmosis entre las infecciones, la asociada a artritis idiopática juvenil entre las enfermedades sistémicas y las idiopáticas.

Una historia clínica completa, una exploración con especial énfasis en el sistema músculo-esquelético y columna axial, y pruebas complementarias básicas deben realizarse a todos los pacientes (hemograma, reactantes de fase aguda, serología luética, prueba de Mantoux, ANA, serología para toxoplasmosis, radiografía de tórax). De manera individualizada y, de acuerdo con lo obtenido de la evaluación inicial, junto con el informe oftalmológico (localización anatómica, duración, grado de inflamación y

complicaciones), se puede establecer un listado de posibilidades diagnósticas y, sobre esa base, se elegirán las pruebas más adecuadas para llegar al diagnóstico. Dado el potencial riesgo para la visión, es necesario y esencial su rápido tratamiento. ■

## REFERENCIAS

1. Olitsky SE, Nelson LB. Trastornos de la capa uveal. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson. Tratado de pediatría*. 17.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2004. Págs.2111-3.
2. Puertas Bordallo D, Acebes García MM. Urgencias oftalmológicas en pediatría de atención primaria. *Pediatr Aten Prim* 2001;3(11):59-72.
3. Paroli MP, Spinucci G, Liverani M, Monte R, et al. Uveitis in childhood: an Italian clinical and epidemiological study. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17(4):238-42.
4. Calvo Hernández LM, Bautista Salinas RM, Cervera Segura R, Suárez Cabrera M. Uveítis. Un reto para el internista. *An Med Interna (Madrid)* 2008;25(3):141-8.
5. Guly CM, Forrester JV. Investigation and management of uveitis. *BMJ* 2010;341:c4976.
6. Fumagalli L. Faceta del pediatra. Vivencias de un pediatra personal. *Ludovica Pediatr* 2009;11(4):100-3.
7. Blanco O. Papel del pediatra general. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(2):106-12.
8. Schejter V, Halac A, Lejarraga H, Greco C, et al. El clínico pediatra en la alta complejidad. Un trabajo de campo. *Arch Argent Pediatr* 2004;102(6):451-60.
9. Grupo de Trabajo de Medicina Interna. El pediatra internista. Un nuevo perfil para un viejo rol. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(2):141-2.
10. Dodds EM. Toxoplasmosis ocular. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003;78(10):531-42.
11. Toledo González Y, Soto García M, Chiang Rodríguez C, Rúa Martínez R, et al. Comportamiento clínico-epidemiológico de la toxoplasmosis ocular. *Rev Cubana Ophthalmol* 2011;24(1):15-29.
12. Rocha Cabrera P, Lozano López V, Losada Castillo MJ, Alemán Valls R, et al. Manejo de la uveítis por *Toxocara Canis*. *Arch Soc Canar Ophthalmol* 2015;26:42-8.
13. Wensing B, Relvas LM, Caspers LE, Valentincic NV, et al. Comparison of rubella virus- and herpes virus-associated anterior uveitis: clinical manifestations and visual prognosis. *Ophthalmology* 2011;118(10):1905-10.
14. De Benedetti ME, Carranza B, Gotuzzo E, Rolando I. Tuberculosis ocular. *Rev Chil Infect* 2007;24(4):284-95.
15. Tenorio G, Ramírez Sánchez V, Sánchez CJ, Guido Jiménez MA. Sífilis ocular. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2009;72(3):149-54.
16. Petty RE, Rosenbaum JT. Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. En Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB, eds. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011. Págs.305-14.



## Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: entre la teoría y la realidad

### *Prevention of allergic diseases in childhood: from theory to reality*

Comité Nacional de Alergia

#### RESUMEN

Las enfermedades alérgicas tienen una prevalencia creciente de modo universal y ocasionan alto impacto sanitario. La investigación está dirigida al estudio de los factores etiológicos y de riesgo de estas enfermedades, que pueden ser potencialmente modificados con estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria. Muchas de esas medidas no tienen un efecto comprobado de manera definitiva, dado que se realizan en un contexto controlado diferente a lo que ocurre en la vida real.

Este documento tiene por objetivo revisar las evidencias más actuales sobre prevención de las enfermedades alérgicas considerando las certezas y cuestiones por resolver, y está especialmente centrado en las medidas ambientales, dietéticas, farmacológicas e inmunológicas para los distintos niveles preventivos.

Es imperativo un mejor conocimiento de genes y factores ambientales responsables de las enfermedades alérgicas para optimizar las medidas preventivas que permitan revertir la creciente prevalencia de estas enfermedades en la infancia.

**Palabras clave:** *alergia, prevención, asma, control ambiental, inmunoterapia.*

#### ABSTRACT

Allergic diseases have an increasing worldwide prevalence and a great impact on the health related costs.

The research is focused on the study of etiological and risk factors of allergic diseases that can

potentially be modified with primary, secondary and tertiary prevention strategies. Many of these measures do not have a definitively proven effect taking place in a controlled context different to what happens in real life.

This paper aims to review the latest evidence on prevention of allergic diseases considering certainties and unresolved issues and focuses mainly on environmental, dietary, pharmacological and immunological preventive strategies for different levels of prevention.

It is imperative to have a better understanding of genetic and environmental factors that cause allergic diseases to optimize preventive measures that are effective in reversing the increasing trend in the prevalence of allergic illnesses in childhood.

**Key words:** *allergy, prevention, asthma, environmental control, immunotherapy.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.277>

#### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas constituyen las patologías crónicas más frecuentes en la edad pediátrica, con elevados costos sanitarios para el diagnóstico y tratamiento y afectación de la calidad de vida.<sup>1</sup> En Latinoamérica, aproximadamente el

---

### Comité Nacional de Alergia Documento de toma de posición

#### Documento desarrollado en el marco del 50° aniversario del Comité Nacional de Alergia de la Sociedad Argentina de Pediatría

**Correspondencia:**  
Dr. Ricardo J. Saranz,  
rsaranz@arnet.com.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 2-11-2015  
Aceptado: 9-11-2015

Ricardo J. Saranz, Alejandro Lozano, Gloria Bandín, Andrea I. Mariño, Raúl V. Boudet, María P. Sarraquigne, María E. Cáceres, Víctor C. Skrie, César M. Bozzola, Karina López, María E. Gervasoni, Betina Menéndez Porfilio, Claudio Agüero, Fabio Orellano, Laura V. Sasia, Patricia Pendino.

**Colaboradores:** Elsa Mindel, Roque G. Arnolt, Jorge García, Antonio Sánchez Segovia, Julio Orellana, Aldo Cavallo, Irene Aráoz, Norberto Procopio, Horacio González, Nilda Daguerre, Marcela García, Adolfo Blanco, Renée Claeys, Dante Maldonado, Juan M. Suárez García, Mariana Díaz Gálvez.

20% de los niños y adolescentes padece alguna patología de origen alérgico y se observa una tendencia creciente en su prevalencia.<sup>2</sup>

Las patologías alérgicas, principalmente el asma, por su condición poligénica y multiplicidad de factores de riesgo (*Tabla 1*), plantean un desafío particular para su prevención.<sup>3</sup> Por lo general, las evidencias nos aportan conclusiones sobre intervenciones únicas en condiciones controladas, que no siempre tienen el mismo resultado en la vida real, en un contexto etiopatogénico multifacético.<sup>4,5</sup>

Estas son las primeras guías nacionales de recomendaciones para la prevención del asma y otras enfermedades alérgicas que se basan, principalmente, en guías clínicas desarrolladas por sociedades científicas internacionales, artículos originales y de revisión, y tienen los siguientes objetivos:

- Definir los propósitos de la prevención y sus distintos niveles.
- Determinar la importancia de las medidas de prevención en el desarrollo de las enfermedades alérgicas y el fundamento que justifica su implementación.
- Describir la utilidad de cada medida preventiva.

### LA “MARCHA ATÓPICA”: MITOS Y REALIDADES

La frecuente asociación entre las diversas patologías alérgicas y la observación de una

manifestación clínica escalonada entre ellas permiten establecer lo que se denomina “marcha atópica”.<sup>6</sup> Es la expresión de la historia natural de las enfermedades alérgicas, caracterizada por una típica secuencia de progresión de síntomas clínicos, en que unos se tornan más prevalentes y otros involucionan. En general, signos clínicos de dermatitis atópica y alergia alimentaria preceden el desarrollo de asma y rinitis, lo que sugiere que son el “punto de partida” de la enfermedad alérgica<sup>6</sup> (*Figura 1*). Estas entidades clínicas tienen en común algunas expresiones fenotípicas como IgE elevada, eosinofilia tisular y periférica, citoquinas Th2 y similares alérgenos desencadenantes, aunque solo comparten expresiones genotípicas en forma parcial.

Esta secuencia evolutiva se observa en la práctica médica pediátrica, aunque no siempre tiene una correlación tan lineal como la planteada en la especulación teórica.<sup>7</sup> Reconocer la causalidad de la “marcha atópica” permitirá intervenciones con medidas preventivas tendientes a evitar el desarrollo de otros fenotipos evolutivos de enfermedad alérgica.<sup>8</sup>

### GENÉTICA, MEDIOAMBIENTE Y EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

El conocimiento del genoma no siempre explica la expresión fenotípica de las enfermedades. Un ejemplo es el claro vínculo epidemiológico entre asma y rinitis: el 80% de

TABLA 1: Factores de riesgo para el desarrollo de asma

Clasificación	Factores de riesgo
<i>Factores relacionados con el huésped</i>	Sexo masculino Historia familiar Constitución genética Atopia Función pulmonar deficiente Obesidad Sedentarismo Rinitis
<i>Factores perinatales</i>	Nacimiento por cesárea Bajo peso al nacer Hábito de fumar materno
<i>Factores ambientales</i>	Exposición al humo del cigarrillo Exposición a alérgenos Polución ambiental intra- y extradomiciliaria Falta de lactancia materna Infecciones (rinovirus, virus sincicial respiratorio, coqueluche) Medioambiente urbano
<i>Otros</i>	Factores dietarios Uso de antibióticos Uso de paracetamol

los niños con asma padecen rinitis y el 40% de los niños con rinitis presentan síntomas de asma,<sup>9</sup> pero los estudios genéticos muestran una coincidencia del 1,75% en los genes conocidos para ambas enfermedades.<sup>10</sup>

La epigenética se refiere al mecanismo bioquímico de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y modificación postraduccional de las histonas inducidos por factores ambientales exógenos (estímulos antigénicos y aspectos socioculturales) que modulan y modifican la expresión genética y contribuyen al desarrollo de la enfermedad alérgica.<sup>11</sup> Por lo tanto, la epigenética es el resultado de una compleja interacción gen-medioambiente que permite explicar los diferentes fenotipos que variarán de acuerdo con el estímulo antigénico, dosis y edad en que suceda.<sup>12</sup> El reconocimiento preciso del vínculo entre gen y ambiente como modulador del fenotipo alérgico permitirá optimizar el uso de las medidas de prevención.

*Lo que se sabe:*

- La “marcha atópica” representa el modelo de la evolución natural de las enfermedades alérgicas y surge de la observación clínico-epidemiológica.
- La interacción genética-ambiente es necesaria para el desarrollo de la enfermedad alérgica.

*Lo que se necesita saber:*

- Los mecanismos precisos por los cuales la epigenética contribuye a la génesis de las alergias.

## NIVELES DE PREVENCIÓN: DEFINICIÓN Y OBJETIVOS

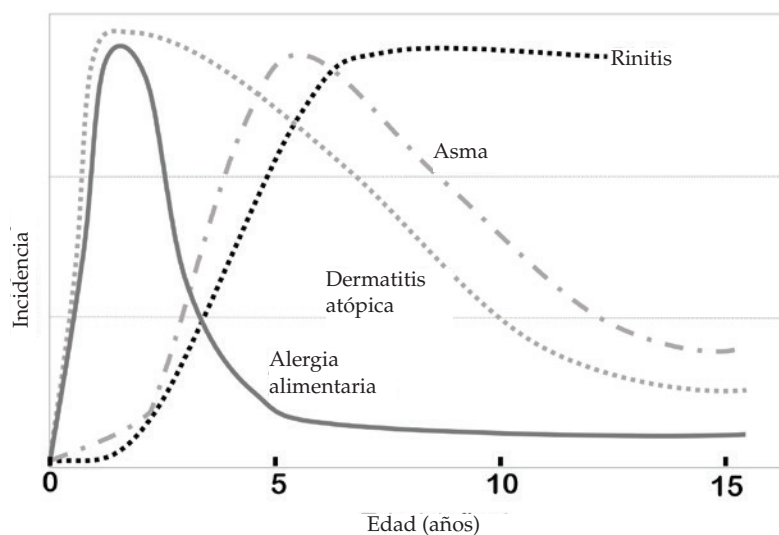
Las medidas de prevención están destinadas a limitar la aparición de nuevos casos de sensibilización alérgica y evitar la aparición de enfermedades alérgicas, que incluyen su progresión y gravedad sintomática.<sup>13</sup> Deben dirigirse a los pacientes de alto riesgo, definidos como individuos que presentan un antecedente alérgico familiar en primer grado.<sup>14</sup>

Se definen tres niveles de prevención<sup>14</sup> (Figura 2):

**Prevención primaria:** Conjunto de medidas preventivas destinadas a la población aun sana pero con riesgo de enfermedad. Incluye intervenciones perinatales para implementar antes de cualquier evidencia de sensibilización atópica y deben ser aplicables a toda la población, libres de riesgo y de bajo costo.

**Prevención secundaria:** Son las estrategias tendientes a evitar el desarrollo de una enfermedad alérgica en un paciente previamente sensibilizado pero que aún no tiene un fenotipo alérgico definitivo. Deben llevarse a cabo en los primeros años de la vida.

FIGURA 1: Evolución de la “marcha atópica”



**Prevención terciaria:** Se relaciona con el tratamiento de la enfermedad para controlar los síntomas y evitar su progresión y deterioro.

Los objetivos generales son los siguientes:<sup>13</sup>

- Disminuir la incidencia de sensibilización y de enfermedades alérgicas.
- Reducir el desarrollo de nuevas manifestaciones de atopia en individuos previamente enfermos.
- Disminuir la gravedad y proporción de pacientes graves y aumentar las posibilidades de remisión.
- Mejorar la calidad de vida.

**ROL DEL MICROBIOMA**

El microbioma es el conjunto de microorganismos y sus genomas que componen la microbiota de los diferentes compartimientos corporales, que generan una interacción beneficiosa con el huésped y modulan el sistema inmune y las respuestas inflamatorias.<sup>15</sup> Está constituido, principalmente, por bacterias intestinales y del aparato respiratorio con predominancia de lactobacilos y bifidobacterias, simbióticas con el organismo humano, que producen una inmunodesviación Th1 y estímulo de células T reguladoras, lo que podría prevenir el desarrollo de la enfermedad alérgica.<sup>15-17</sup>

La regulación del sistema inmune depende, entre otros factores, de un microbioma adecuado tempranamente instalado. Un desequilibrio

en la estructura y la función de la microbiota podría contribuir a una mayor predisposición de enfermedades inflamatorias, como asma y otras alergias. En ese contexto, el uso de pro- y prebióticos y otras medidas higiénico-dietéticas podrían modular favorablemente el microbioma y contribuir a su homeostasis y a la prevención de las enfermedades de origen alérgico.<sup>17</sup>

*Lo que se sabe:*

- Las medidas de prevención deben focalizarse en los primeros años de la vida.
- Un microbioma simbiótico estimula un perfil inmunológico que contribuye a la prevención de enfermedades alérgicas.

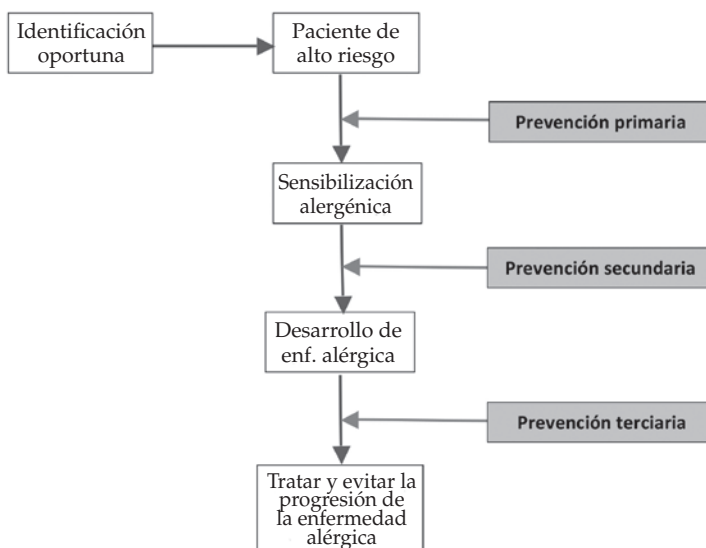
*Lo que se necesita saber:*

- Determinar marcadores predictores tempranos de atopia.
- Los mecanismos de tolerancia inmunológica implicados en la prevención de las enfermedades alérgicas.

**MEDIDAS DE PREVENCIÓN MEDIOAMBIENTALES**

Uno de los factores responsables de la mayor prevalencia de enfermedades alérgicas es el aumento de la contaminación ambiental.<sup>11</sup> La polución ambiental proveniente del polvo, humo o aerosoles líquidos producidos por vehículos y fábricas, la ceniza residual liberada durante la combustión de aceites de bajo grado y la exposición al bisfenol A inducen una polarización

FIGURA 2: Niveles de prevención de las enfermedades alérgicas





de la respuesta inmune hacia Th2<sup>18</sup> y, en células epiteliales, estos compuestos activan genes proinflamatorios que pueden contribuir al desarrollo de diferentes fenotipos alérgicos.<sup>11</sup>

### **Humo del tabaco**

La exposición al humo del tabaco durante el embarazo y en los primeros años de vida tiene impacto sobre la morbilidad respiratoria y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas.<sup>19</sup> Induce cambios en el crecimiento pulmonar, hiperreactividad de las vías respiratorias, deterioro de la adaptación inmune a los patógenos virales, disminución del desarrollo del sistema inmune pulmonar y cambios inmunológicos que favorecen el desarrollo de la enfermedad alérgica.<sup>20</sup> Además, la inducción de estrés oxidativo y las modificaciones en la colonización bacteriana de las mucosas provocan mayor penetración de alérgenos.<sup>21</sup>

La exposición posnatal inmediata se asocia con sibilancias en lactantes y aumento de la prevalencia de asma, independientemente del efecto de la exposición durante la gestación.<sup>19</sup> La evitación del humo del tabaco es imperativa en los tres niveles de prevención. Se sugiere no fumar y evitar su exposición durante el embarazo y en la infancia con la mayor fuerza de recomendación.<sup>4,5,14</sup>

### **Control ambiental de ácaros del polvo doméstico**

La reducción de la exposición a alérgenos del medioambiente hogareño incluye estrategias, como uso de aspiradoras con filtros HEPA (*High Efficiency Particle Arrestance*) y doble bolsa de recolección, fundas impermeables a alérgenos para colchones y almohadas, remoción y/o lavado de peluches, medidas para controlar los hongos ambientales del interior, evitación de los animales domésticos y erradicación de cucarachas.<sup>22</sup>

Existen controversias acerca de la eficacia de las medidas de evitación de ácaros en la prevención primaria y secundaria. La evidencia de la asociación lineal entre la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico, la sensibilización y el desarrollo de asma no es unánime.<sup>22,23-25</sup> Los resultados surgen de protocolos de estudios con diferente metodología y difícil comparación, y con insuficiente período de seguimiento, lo que imposibilita la evaluación de la perdurabilidad del efecto y conlleva la

falta de control de factores de confusión y, en la práctica, la dificultad de aplicación a toda la población de riesgo.<sup>26</sup>

Los estudios intervencionistas también arrojaron resultados diferentes e, incluso, paradójales, con aumento de la sensibilización a pesar de las medidas de reducción de la exposición.<sup>27,28</sup> En la prevención terciaria, el control de ácaros y alérgenos de cucarachas redujo significativamente la morbilidad del asma.<sup>29</sup> No obstante, si bien, en ambientes controlados, el éxito de la evitación de alérgenos para el control de la enfermedad es posible, en la práctica, la mayoría de las estrategias de evitación no son sustentables en el tiempo, lo que contribuye a reducir su eficacia.<sup>26</sup>

*Lo que se sabe:*

- La exposición ambiental prenatal y perinatal al humo del tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo y la exacerbación de las enfermedades alérgicas.
- No fumar durante el embarazo y evitar la exposición del niño al humo del tabaco tiene la más alta recomendación para la prevención del asma.
- La eficacia de la evitación de ácaros como estrategia para la prevención terciaria es indiscutible, aunque difícil de sostener en el tiempo.

*Lo que se necesita saber:*

- La relación entre la sensibilización alérgica y la incidencia de asma.
- La utilidad de la evitación de alérgenos en la prevención primaria y secundaria.

## **MEDIDAS DE PREVENCIÓN HIGIÉNICO-DIETÉTICAS**

### **Lactancia materna**

Los estudios que evalúan el rol de la lactancia en la prevención de enfermedades alérgicas son de difícil interpretación porque sus resultados son contradictorios. Se recomienda la lactancia exclusiva hasta los 4-6 meses, por su efecto prebiótico favorable sobre el microbioma intestinal y el desarrollo inmunológico del lactante.<sup>5,13,14</sup> La mayoría de los estudios le asignan un efecto protector del desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca, dermatitis atópica y contribuye para una menor incidencia de sibilancias en los primeros años de la vida, efecto que puede declinar con el tiempo.<sup>30</sup> La lactancia materna es la dieta de elección más allá de su influencia sobre el desarrollo de alergias.

### Probióticos

Los probióticos son cepas de gérmenes vivos específicos que, administrados a un huésped, proveen un efecto beneficioso para la salud. Modificar la microbiota intestinal con probióticos, administrados pre- y posnatalmente, modula la respuesta inmune con inmunodesviación hacia Th1, con incremento del interferón gamma y, por lo tanto, reduce la inflamación alérgica. Las combinaciones de cepas parecen ser más eficaces.<sup>31</sup> Los probióticos usados en la madre, en la gestación y durante la lactancia y en los primeros años de la vida del niño reducen el riesgo de dermatitis atópica.<sup>32</sup> No tienen el mismo efecto en la prevención de la rinitis y el asma,<sup>33</sup> por lo que se necesitan más evidencias para su recomendación en alergia respiratoria.

### Vitaminas y suplementos dietarios

Su interés como factores protectores para el desarrollo de alergias está en aumento, debido a que su administración se considera no invasiva y de bajo riesgo.

Metaanálisis recientes sugieren que el déficit de vitaminas A, C y D durante el embarazo y el primer año de vida se relaciona con un aumento de alergias, y un adecuado aporte de estas vitaminas, zinc, magnesio y ácidos grasos poliinsaturados durante estas etapas reduciría el riesgo por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes.<sup>34,35</sup> El adecuado aporte de vitamina D3 favorece el desarrollo pulmonar, promueve mecanismos antimicrobianos y reduce el perfil de citoquinas proinflamatorias, lo que contribuye a una disminución del riesgo de asma.<sup>35</sup> Los resultados de la suplementación con ácido fólico para la prevención de enfermedades alérgicas no han sido concluyentes.<sup>34</sup>

### Edad de introducción de alimentos sólidos

Una restricción dietaria especial luego de los 4 meses en niños con alto riesgo alérgico no es útil en la prevención de la alergia alimentaria y puede contribuir a un mayor riesgo de sensibilización y al desarrollo de enfermedades alérgicas.<sup>5</sup>

### Uso de hidrolizados parciales y extensos

La alimentación con hidrolizados parciales y/o extensos de proteínas de la leche de vaca no es adecuada para la prevención de alergias en reemplazo de la leche materna.<sup>5,14</sup> Existen recomendaciones para el uso de hidrolizados en niños con alto riesgo alérgico, como reemplazo de fórmulas lácteas con proteínas enteras, durante

los primeros 4-6 meses de la vida y cuando la alimentación con leche materna no fuera posible.<sup>36</sup> Las fórmulas de hidrolizados de proteínas de la leche de vaca o a base de soja no son útiles para prevenir la alergia alimentaria.<sup>37</sup> Además, algunos niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca pueden ser también alérgicos a las proteínas de la soja, por lo que no se recomienda su uso como fórmula de reemplazo.<sup>38</sup>

### Dieta materna durante el embarazo y la lactancia

No es necesaria una dieta de restricción de alérgenos alimentarios para embarazadas y madres en etapa de amamantamiento. Solo debieran evitarse aquellos alimentos que hubieren ocasionado reacciones alérgicas comprobadas en la madre.<sup>5,13,14</sup>

*Lo que se sabe:*

- En lactantes de alto riesgo alérgico, la lactancia materna exclusiva, durante no menos de 4 meses, se asocia con una reducción del riesgo de alergia alimentaria y dermatitis atópica.
- El uso prenatal y posnatal inmediato de probióticos puede reducir el riesgo de eccema atópico.
- Una dieta materna libre de alimentos alergénicos durante el embarazo y la lactancia no es necesaria.

*Lo que se necesita saber:*

- Cuáles cepas probióticas son las más útiles para recomendar su administración en forma preventiva.
- Estar al tanto de las evidencias para la recomendación preventiva de vitaminas y suplementos dietarios.

### MEDIDAS DE PREVENCIÓN FARMACOLÓGICAS

La mayor parte de las medidas farmacológicas han sido asignadas a la prevención secundaria y terciaria.

Los corticoides intranasales (CIN) son el tratamiento de primera elección en la rinitis alérgica. Es altamente frecuente la coexistencia de rinitis y asma.<sup>9</sup> La mejoría de los síntomas nasales con CIN favorece el control del asma en niños con ambas enfermedades.<sup>39</sup> Sin embargo, en pacientes que solo manifiestan rinitis, su uso no evita la progresión al asma, por lo que no son sugeridos para esa finalidad.<sup>39</sup>

Los antihistamínicos tienen evidencias débiles para la prevención del desarrollo de asma. El ketotifeno administrado por 12 meses redujo la

incidencia de asma en lactantes con dermatitis atópica y antecedentes familiares de alergia e IgE sérica elevada.<sup>40</sup> La cetirizina suministrada por 18 meses en lactantes con dermatitis atópica y/o historia familiar de alergia o asma redujo la posibilidad de desarrollo de asma en niños sensibles a ácaros y gramíneas, efecto que se mantuvo hasta los 36 meses.<sup>41</sup> No obstante, no está comprobado que la indicación en los primeros años de la vida de estos antihistamínicos tenga una influencia sostenida y definitiva para una menor prevalencia de asma, por lo que no se recomienda su administración prolongada con ese objetivo.<sup>39</sup>

El concepto de intervención temprana en asma describe la importancia que tiene el diagnóstico y el tratamiento precoz para evitar la inflamación crónica con remodelación de la vía aérea.<sup>42</sup> En el estudio *Prevention of Early Asthma*

*in Kids* (PEAK),<sup>43</sup> la administración inhalatoria de fluticasona por 24 meses en niños de entre 2 y 3 años con sibilancias y alto riesgo asmático logró reducir la sintomatología y mejorar la función pulmonar. No obstante, luego de la suspensión del tratamiento, el efecto no se mantuvo, por lo que los esteroides inhalatorios no modificaron la evolución natural de las sibilancias en niños preescolares.<sup>43</sup>

En la prevención terciaria, en niños con diagnóstico de asma persistente, los esteroides inhalatorios son de primera elección, puesto que mejoran los síntomas y los parámetros funcionales respiratorios, previenen exacerbaciones y disminuyen el uso de medicación de rescate, pero no existen certezas de un efecto preventivo sobre la progresión de la enfermedad y de la remodelación de la vía aérea.<sup>44</sup>

El uso de corticoides inhalatorios iniciados

TABLA 2: Estudios que demuestran el efecto de la inmunoterapia con alérgenos para la prevención del desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica

Autor	Pacientes (n) (Edad)	Diagnóstico inicial	Alérgenos	Tiempo de inmunoterapia	Resultados
Marogna M. et al. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> , 2008. <sup>52</sup>	ITSL: 144. GC: 72. (5-17 años). Estudio RCA.	Rinitis estacional y perenne.	<i>Phleum pratense</i> , <i>Betula verrucosa</i> , <i>D. pteronyssinus</i> .	3 años.	Menor ocurrencia de asma en el grupo con ITSL vs. el GC.
Jacobsen L. et al. <i>Allergy</i> , 2007. <sup>54</sup>	ITSC: 103. GC: 102. (6-14 años). Estudio RCA.	Rinoconjuntivitis alérgica estacional.	<i>Phleum pratense</i> , <i>Betula verrucosa</i> .	3 años y 7 años post-ITSC.	Los niños del GC tuvieron 2,5 veces más riesgo de desarrollo de asma vs. el grupo con ITSC.
Grembale R. et al. <i>AJRCCM</i> , 2000. <sup>55</sup>	ITSC: 22. GCP: 22. (10-38 años). Estudio DCPC.	Rinitis alérgica perenne.	<i>D. pteronyssinus</i> .	2 años.	El 9% de pacientes con placebo desarrollaron asma y ninguno del grupo con ITSC.
Novembre E. et al. <i>JACI</i> , 2004. <sup>56</sup>	ITSL: 54. GC: 59. (5-14 años). Estudio RCA.	Rinitis alérgica estacional.	<i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Festuca pratensis</i> , <i>Phleum pratense</i> y <i>Poa pratensis</i> .	3 años.	Los niños del GC tuvieron 3,8 veces más riesgo de asma vs. el grupo con ITSL.

ITSL: inmunoterapia sublingual; ITSC: inmunoterapia subcutánea; RCA: aleatorizado con grupo control abierto; DCPC: doble ciego con grupo control con placebo; GC: grupo control; GCP: grupo control con placebo.

durante la fase aguda de bronquiolitis en menores de 2 años no demostró un efecto beneficioso para la prevención de sibilancias posbronquiolitis.<sup>45</sup>

*Lo que se sabe:*

- No se recomienda la administración prolongada de antihistamínicos para la prevención del asma.
- La terapia antiinflamatoria con esteroides inhalados puede contribuir al control del asma, pero no modifican su curso natural.

*Lo que se necesita saber:*

- Se deben desarrollar nuevas estrategias terapéuticas farmacológicas que, aplicadas en niños de alto riesgo atópico, puedan modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica.

## INTERVENCIÓN INMUNOLÓGICA

### Inmunoterapia alérgeno específica

La inmunoterapia alérgeno específica subcutánea (ITSC) y sublingual (ITSL), utilizadas en el tratamiento de la alergia respiratoria, producen una mejoría significativa de los síntomas y del consumo de medicación,<sup>46</sup>

efecto que permanece luego de la suspensión y tiene un rol preventivo secundario de nuevas sensibilizaciones y de la progresión clínica de la rinitis al asma.<sup>9,47</sup>

El efecto preventivo del desarrollo de nuevas sensibilizaciones fue demostrado tanto para la modalidad subcutánea<sup>48,51</sup> como sublingual.<sup>52</sup> Los cambios inmunológicos provocados por la inmunoterapia se han observado desde los primeros años de la vida. En una reciente investigación, la ITSL utilizada en niños preescolares demostró ser una alternativa segura, que produjo un aumento del anticuerpo bloqueador IgG y una estimulación de la IL-10, que indujo la tolerancia alérgeno específica.<sup>53</sup>

La ITSC con alérgenos puede prevenir el desarrollo de asma en niños con rinoconjuntivitis, con efecto clínico sostenido a largo plazo.<sup>54</sup> Luego de dos años de tratamiento con inmunoterapia con ácaros, se observó una mejoría de la hiperreactividad bronquial inespecífica a la metacolina en niños y adultos jóvenes con rinitis alérgica.<sup>55</sup>

TABLA 3: Estado del arte de las medidas higiénico-dietéticas en la prevención de las enfermedades alérgicas

Estrategia	Teoría	Realidad científica
<b>Prolongación de la lactancia materna</b>	La leche materna protege contra las alergias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Es la alimentación natural y prioritaria en el lactante.</li> <li>▶ Tiene efecto preventivo en la dermatitis atópica y alergia por alimentos.</li> <li>▶ Tiene escaso impacto en la prevención de la alergia respiratoria.</li> </ul>
<b>Fórmulas con hidrolizados de proteínas de la leche de vaca</b>	Previenen la alergia a la leche de vaca y otras alergias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Reducen la incidencia de alergia a la leche de vaca, dermatitis atópica y asma en niños de alto riesgo.</li> <li>▶ No tienen efecto preventivo administradas después de los 6 meses.</li> <li>▶ Son útiles en la alergia a leche de vaca.</li> </ul>
<b>Probióticos</b>	Su efecto inmunomodulador puede reducir las alergias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Previenen y mejoran la dermatitis atópica en niños.</li> <li>▶ No tienen impacto sobre la sensibilización y el desarrollo de enfermedad alérgica respiratoria.</li> </ul>
<b>Retardo en la inclusión de alimentos sólidos</b>	La introducción temprana de alimentos sólidos favorece el desarrollo de alergias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ No hay evidencia de que el retraso de la inclusión de alimentos sólidos luego de los 6-8 meses sea útil en la prevención de la alergia a los alimentos.</li> </ul>
<b>Dieta materna durante el embarazo y la lactancia</b>	Los alérgenos alimentarios pueden sensibilizar al niño.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Se sugiere una dieta balanceada.</li> <li>▶ No se recomienda ninguna dieta especial, salvo si la madre o el niño son alérgicos.</li> </ul>



La ITSL podría tener efectos similares. En un estudio en niños con rinoconjuntivitis sensibles a pólenes de gramíneas, la ITSL redujo la incidencia de asma<sup>56</sup> y un ensayo abierto con pólenes y ácaros de 3 años de duración demostró su capacidad para reducir la hiperreactividad bronquial inespecífica y el comienzo de nuevas sensibilizaciones y de asma persistente<sup>51</sup> (Tabla 2).

Por su capacidad preventiva, la inmunoterapia es la única modalidad terapéutica capaz de modificar la evolución natural de las enfermedades alérgicas en la infancia.<sup>47</sup> Dado que los cambios funcionales respiratorios y la sensibilización a alérgenos en niños con asma ocurren en los primeros años de la vida y que la rinitis es un factor de riesgo para el desarrollo de asma,<sup>9</sup> se refuerza la recomendación de la inmunoterapia con alérgenos en la infancia tan pronto como la indicación clínica lo justifique.

### Inmunomoduladores biológicos

Está bien documentada la eficacia del omalizumab para el tratamiento del asma alérgica grave no controlada en niños mayores de seis años.<sup>44</sup> Por su potencial capacidad de unirse a la IgE circulante y evitar su unión a los receptores específicos de mastocitos, se podría inferir un

rol preventivo de nuevas sensibilizaciones y de prevención del desarrollo de asma en la rinitis. No obstante, ese efecto no ha sido aún demostrado. Otros agentes biológicos inmunomoduladores no han sido evaluados con fines preventivos.

*Lo que se sabe:*

- La ITSC e ITSL con alérgenos han demostrado eficacia para el tratamiento de la rinitis y el asma.
- Ambas modalidades de inmunoterapia pueden prevenir el desarrollo de asma y mejorar la hiperreactividad bronquial en niños con rinitis.

*Lo que se necesita saber:*

- Establecer el rol definitivo de la inmunoterapia para la prevención de nuevas sensibilizaciones.
- Estudiar la utilidad de la inmunoterapia alérgeno específica en la prevención primaria.
- Evaluar el efecto de nuevos agentes biológicos sobre la evolución natural de la enfermedad alérgica.

### CONCLUSIONES

La prevención de las enfermedades es un objetivo permanente del accionar médico. Se ha evaluado la utilidad de las diferentes medidas en distintos niveles de prevención de las

Tabla 4: Estado del arte de las medidas ambientales, farmacológicas e inmunológicas en la prevención de las enfermedades alérgicas

Estrategia	Teoría	Realidad científica
<b>Evitación de alérgenos intradomiciliarios</b>	La exposición a alérgenos favorece la sensibilización y el desarrollo de asma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Puede contribuir a la reducción del riesgo de sensibilización, pero no de asma en la infancia.</li> <li>► Tiene un efecto demostrado en la prevención terciaria, pero es de difícil aplicación en la vida real.</li> </ul>
<b>Evitación del humo del tabaco y polutantes</b>	La exposición al humo del tabaco y polutantes favorece la sensibilización y el desarrollo de sibilancias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► La evitación es fundamental para la salud y reduce el desarrollo de sensibilización alérgica, sibilancias y síntomas de asma.</li> </ul>
<b>Prevención farmacológica</b>	Puede modificar la evolución natural de las enfermedades alérgicas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► La cetirizina y el ketotifeno pueden prevenir el desarrollo de sibilancias en niños con dermatitis atópica, pero sin efecto sostenido.</li> <li>► Los esteroides por vía inhalatoria no modifican la evolución natural de las sibilancias en la infancia.</li> </ul>
<b>Inmunoterapia con alérgenos (ITA)</b>	Puede modificar la evolución natural de las enfermedades alérgicas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>► La ITA previene el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica.</li> <li>► La ITA puede prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones.</li> </ul>

ITA: Inmunoterapia con alérgenos.

enfermedades alérgicas con efectos promisorios.

No obstante, algunos resultados contradictorios obtenidos por investigaciones realizadas en grupos poblacionales disímiles obligan a desarrollar protocolos que permitan establecer la utilidad definitiva de las diversas estrategias preventivas planteadas en este documento (Tablas 3 y 4).

Un mayor entendimiento de los factores genéticos y ambientales que condicionan las enfermedades alérgicas y una mejor identificación de niños con riesgo alérgico antes de que ocurra la sensibilización o los primeros síntomas permitirá optimizar el uso de las medidas preventivas para revertir la tendencia epidemiológica creciente experimentada en las últimas décadas en este grupo de enfermedades. ■

## REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Neumonología, Comité de Otorrinolaringología Filial Córdoba. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(1):67-81.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
3. Saranz RJ, Bustos GJ. Intervención temprana en las enfermedades alérgicas. En Paris Mancilla E, Sánchez I, Beltramino D, Copto García A, eds. *Meneghello Pediatría*. 6.<sup>ta</sup> ed. Buenos Aires: Panamericana; 2013. Págs.998-9.
4. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2015;386(9998):1075-85.
5. Nieto A, Wahn U, Bufe A, Eigenmann P, et al. Allergy and asthma prevention 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(6):516-33.
6. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(2):99-106.
7. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014;69(1):17-27.
8. Fouzas S, Brand PL. Predicting persistence of asthma in preschool wheezers: crystal balls or muddy waters? *Paediatr Respir Rev* 2013;14(1):46-52.
9. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A. Relación entre rinitis y asma: ¿está todo dicho? *Rev Fac Cienc Méd Córdoba* 2014;71(2):111-21.
10. Boulay ME, Morin A, Laprise C, Boulet LP. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(5):449-54.
11. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):15-24.
12. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):379-92.
13. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(Suppl 16):4-5,9-32.
14. Asher I, Baena-Cagnani C, Boner A, Canonica GW, et al. World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135(1):83-92.
15. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6):1465-78.
16. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):43-53.
17. Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, Carroll MP, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax* 2015;70(1):74-81.
18. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):736-42.
19. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129(4):735-44.
20. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58(10):1053-8.
21. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63(2):172-6.
22. Huiyan W, Yuhe G, Juan W, Junyan Z, et al. The importance of allergen avoidance in high risk Infants and sensitized patients: a meta-analysis study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(6):525-34.
23. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):946-52.
24. Custovic A. To what extent is allergen exposure a risk factor for the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):54-62.
25. Van Schayck OC, Maas T, Kaper J, Knottnerus AJ, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1323-8.
26. Tovey ER, Marks GB. It's time to rethink mite allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(4):723-7.e6.
27. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(5):329-36.
28. Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, Matthews S, et al. Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002;32(6):843-9.
29. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351(11):1068-80.
30. Munblit D, Boyle RJ, Warner JO. Factors affecting breast milk composition and potential consequences for development of the allergic phenotype. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):583-601.
31. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):4.
32. Cuello-García CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):952-61.
33. Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, Huang JL. Probiotics for allergic diseases: realities and myths. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(6):900-19.
34. Moreno-Macias H, Romieu I. Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1237-44.

35. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA, et al. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):114-25.
36. Von Berg, A. The role of hydrolysates for allergy prevention-pro. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(8):720-3.
37. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003664.
38. Tzifi F, Grammeniatis V, Papadopoulos M. Soy- and rice-based formula and infant allergic to cow's milk. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14(1):38-46.
39. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466-76.
40. Likura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68(3):233-6.
41. Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):929-37.
42. Szefer SJ. Advances in pediatric asthma in 2012: moving toward asthma prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):36-46.
43. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
44. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67(8):976-97.
45. Blom DJ, Ermers M, Bont L, van Woensel JB, et al. WITHDRAWN: Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004881.
46. Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, et al. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(1):22-8.
47. Comité Nacional de Alergia. Inmunoterapia con alérgenos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias de la infancia. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):258-65.
48. Des-Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):450-3.
49. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392-7.
50. Inal A, Altunas DU, Yilmaz M, Karacok GB, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(2):85-91.
51. Purrello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295-302.
52. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):206-11.
53. Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(8):788-95.
54. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943-8.
55. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2048-52.
56. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):851-7.

## Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Se trata de una beba, derivada desde Reconquista, provincia de Santa Fe, a los 44 días de vida.

Antecedentes: recién nacida de término, peso adecuado para su edad gestacional, parto eutócico y serología materna positiva para toxoplasmosis.

Motivo de consulta: lesiones nodulares y máculas de 18 días de evolución, que comienzan en cuero cabelludo y se fueron generalizando en las semanas posteriores. La familia consultó en el lugar de origen por presentar la beba 2 hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Fue tratada con clindamicina por 1 día y vancomicina más gentamicina por 5 días, sin cambios clínicos.

Al ingreso, presenta buen aspecto general con signos vitales conservados, eutrófica, con lesiones nodulares rojo-violáceas, duro-elásticas, móviles, indoloras, generalizadas, de 1 a 2 cm de diámetro (Figura 1). Sin hepatoesplenomegalia ni linfadenopatías.

Se realizan análisis bioquímicos que informan GB 46,2K/uL (N18%/ L56%/ M24%/ E2%/ B0%), GR 3,78M/ul, Hb 11,8 gr/dl, Hto 33,3%, plaquetas 312 000 K/ul, BT 2 mg/dl, BD 0,67 mg/dl, GOT 48,2 UI/L, LDH 1652 UI/L y serologías para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH (TORCH) negativas. Se amplían los estudios complementarios con ecografía abdominal, radiografías de huesos largos y cráneo, sin hallazgos anormales.

FIGURA 1. Lesiones nodulares generalizadas



### ¿Cuál es su diagnóstico?

- Piodermitis con sepsis a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.
- Infecciones congénitas del grupo TORCH.
- Neuroblastoma.
- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Leucemia cutis.

Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>



N ENGL J MED 2015;373:1497-506

## Administración temprana de budesonide inhalado para la prevención de displasia broncopulmonar

Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia

Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, et al.

### Resumen

**Antecedentes:** Los glucocorticoides reducen la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) en prematuros extremos, pero ellos pueden padecer compromisos en el desarrollo cerebral. Los efectos de los glucocorticoides inhalados en estos prematuros no son claros.

**Métodos:** Se asignaron en forma aleatoria 863 prematuros (edad gestacional 23 a 27 semanas y 6 días) a recibir bien temprano (en las 24 horas después del nacimiento) budesonide inhalado o placebo hasta que no requirieran oxígeno suplementario con apoyo de presión positiva y hasta que alcanzaran las 32 semanas de edad postmenstrual. La variable primaria de resultado fue muerte o DBP, confirmada por los criterios habituales a las 36 semanas.

**Resultados:** Un total de 175 de 437 neonatos se asignaron a budesonide ya que tenían datos adecuados (40,0%), comparados con 194 de 419 neonatos asignados a placebo con datos adecuados (46,3%). La presencia de muerte o DBP (RR, estratificados acorde a la edad gestacional, 0,86; 95% intervalo de confianza [IC], 0,75 a 1,00; P= 0,05). La incidencia de DBP fue de 27,8% en el grupo budesonide versus 38% en el grupo placebo (RR, estratificado acorde a la edad gestacional, 0,74; 95% IC, 0,60 a 0,91; P= 0,004); la muerte ocurrió en 16,9% y 13,6% de los pacientes, respectivamente (RR, estratificado acorde a la edad gestacional, 1,24; 95% IC, 0,91 a 1,69; P= 0,17). La proporción de prematuros que requirieron cierre quirúrgico del *ductus arteriosus* fue más bajo en el grupo budesonide que en el grupo placebo (RR, estratificado acorde a la edad gestacional, 0,55; 95% IC, 0,36 a 0,83; P= 0,004), y la proporción de neonatos que requirieron reintubación (RR, estratificado acorde a la edad gestacional, 0,58; 95% IC, 0,35 a 0,96; P= 0,03). Las tasas de otros trastornos neonatales y eventos adversos fueron similares en los dos grupos.

**Conclusiones:** En prematuros, la incidencia de DBP fue más baja en aquellos que recibieron budesonide inhalado tempranamente versus los que recibieron placebo, pero la ventaja puede haber sido adquirida a expensas del aumento de la mortalidad.

### Comentario

Aun con los importantes avances en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en prematuros, la displasia broncopulmonar (DBP) continua siendo frecuente; muy en especial en los prematuros extremadamente pequeños y probablemente asociado al marcado aumento de su supervivencia. La DBP incrementa la mortalidad y las secuelas pulmonares a mediano y largo plazo.

Muchas estrategias se implementaron para su prevención pero en general han fracasado o sus efectos no fueron significativos. Los corticoides sistémicos comenzaron a emplearse en la década del 80<sup>1</sup> y si bien demostraron algunos efectos beneficiosos, sus potencialmente graves secuelas neurológicas a largo plazo, en especial parálisis cerebral,<sup>2</sup> y la inhibición del desarrollo de los tabiques alveolares,<sup>3</sup> motivó desde hace unos años que ya no debían recomendarse. Su uso sigue siendo experimental y solo se pueden indicar en un curso muy breve en las formas más graves y con consentimiento de los padres.<sup>3</sup>

En años recientes aumentaron los estudios del empleo de esteroides inhalados pero sus resultados no han demostrado ser claramente beneficiosos, aun cuando hay investigaciones que apoyan su uso.<sup>4</sup>

En el presente estudio aleatorizado multicéntrico, evaluaron en una extensa cohorte de prematuros extremadamente pequeños (entre 23 y 27,6 semanas) el efecto de la administración desde las primeras 24 horas de budesonide versus placebo. La variable principal de resultado fue muerte o DBP a las 36 semanas postmenstruales. Se observó una menor incidencia de DBP, significativa en el límite (P= 0,05), en los asignados a budesonide. Sin embargo, este grupo presentó una mayor mortalidad pero sin significado estadístico. Los autores presuponen que la menor tasa de DBP podría en cierto modo deberse a esa mayor mortalidad. Asimismo, señalan que el estudio continúa con la evaluación neurológica entre los 18 y 24 meses de edad corregida, elemento indispensable antes de recomendar budesonide.

Este estudio es el más destacado y con mayor número de pacientes hasta hoy. Aun cuando sus

resultados son auspiciosos, todavía no ha podido aclarar en forma sólida el valor de los corticoides inhalados en la prevención de la DBP. Se necesitarán nuevos ensayos clínicos para poder confirmar su utilidad y determinar posibles riesgos.

Dr. José M. Ceriani Cernadas  
Servicio de Neonatología  
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled Trial of Dexamethasone in Respirator-Dependent Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 1985;75(1):106-11.
2. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, et al. Outcomes at School Age after Postnatal Dexamethasone Therapy for Lung Disease of Prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1304-13.
3. Mariani G, Bancalari E. Displasia broncopulmonar. En: Ceriani Cernadas JM (Ed). *Neonatología Práctica*. 4ta ed. Buenos Aires: Panamericana, 2009.
4. Wu SY, Chen CM, Kuo YT, Yeh TF. Budesonide Therapy in Preterm Infants to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *NeoReviews* 2012;13(8):e467-75.

---

PEDIATRICS 2015;136(4):635-41

### Fuente de infección por pertussis en lactantes en EE.UU.

Sources of Infant Pertussis Infection in the United States

Tami H. Skoff, Cynthia Kenyon, Noelle Cocoros, et al.

#### Resumen

**Introducción:** La coqueluche está pobremente controlada, presentando las mayores tasas de morbilidad y mortalidad en lactantes. A pesar de que la fuente de coqueluche en lactantes es frecuentemente desconocida, cuando se identifica, las madres son históricamente el reservorio de transmisión. A pesar de una elevada tasa de cobertura de vacunación, la incidencia de la enfermedad se incrementa. Examinamos si la fuente de la infección ha cambiado en los EEUU a la luz de la cambiante epidemiología.

**Métodos:** Los casos menores de un año de edad fueron identificados en lugares con Pesquisa Mejorada de Pertussis entre el 1° de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2013. La fuente de infección (FDI) fue identificada durante la entrevista al paciente y fue definida como aquel

caso sospechoso de coqueluche en contacto con el caso 7 a 20 días antes del comienzo de la tos en el lactante.

**Resultados:** Un total de 1306 casos fueron identificados; 24% eran menores de 2 meses de edad. Una FDI fue identificada en 569 casos. En los lactantes de 0 a 1 mes de edad era más fácil que tuvieran una fuente de contagio identificable que los de 2 a 11 meses de edad (54,1% vs 40,2%, respectivamente;  $P < 0,0001$ ). Más del 66% de las FDI fueron familiares directos, más frecuentemente hermanos (35,5%), madres (20,6%), y padres (10,0%); las madres predominaron hasta la transición a hermanos en 2008. La edad promedio de la FDI fue 14 años (rango: 0-74 años); la edad mediana de los hermanos fue 8 años.

**Conclusión:** En contraste con estudios previos, nuestros datos sugieren que la fuente de infección más común para lactantes actualmente son sus hermanos. Mientras que el monitoreo continuo de las FDI puede optimizar las estrategias de prevención de la coqueluche, las recomendaciones para vacunar durante el embarazo directamente incrementarán la protección de los lactantes, independientemente de la FDI.

#### Comentario

*Bordetella pertussis*, patógeno humano obligado es un cocobacilo gramnegativo, no esporulado, inmóvil y aerobio.

Elabora exotoxinas que penetran en la célula del huésped causando los signos y síntomas propios de la enfermedad. La unión al epitelio respiratorio, la aparición de lesiones locales y la absorción sistémica de toxinas depende de la alteración y desaparición de los mecanismos de defensa del huésped (cilios y neutrófilos). En realidad la bacteria no atraviesa las capas epiteliales, es la toxina patógena la que ingresa al torrente sanguíneo y produce efectos locales y/o sistémicos propios de esta patología.

En la Argentina, se ha verificado un aumento de casos y brotes de la enfermedad desde 2004. En 2011, se registraron 6052 casos sospechosos de los cuales 1293 fueron confirmados.

Durante ese año se notificaron al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles 70 casos fatales asociados a tos convulsa.

El grupo de edad más afectado fue el de lactantes menores de dos meses, que representó el 74,36% del total de los fallecidos notificados hasta la fecha indicada. Todos los casos sin esquema de vacunación

completo para la edad o no vacunados. En el año 2012 se introduce en forma obligatoria la vacunación de las mujeres embarazadas a partir de la semana 20, y en el año 2014 se decidió revacunar con dTpa en embarazos posteriores si transcurrieron 3 años o más del último embarazo en que fue vacunada.

Desde 2014 hasta la actualidad, se observó una reducción de la mortalidad absoluta en todos los grupos etarios a predominio de los menores de 2 meses.

En este trabajo se plantea una pregunta fundamental, ¿de quien se contagian los niños en especial los menores de 6 meses cuya evolución es la más crítica? En la literatura hay sobrada evidencia del rol de los padres y fundamentalmente la madre en la transmisión. Por ello todas las estrategias apuntan a la vacunación de este grupo, sin embargo este artículo asimismo, plantea además la importancia de los hermanos. El 35,5% reconoce un hermano como trasmisor de la enfermedad siendo el promedio de edad 8 años (etapa escolar).

No debemos olvidar que en Argentina se vacuna a los 11 años de edad con lo cual el tema de los contactos escolares en gran parte estaría considerado. Sin embargo, surge una incertidumbre, ¿las coberturas de vacunación de todos estos grupos son las adecuadas? ¿El porcentaje alcanzado permite que esta estrategia tenga buena efectividad? Se requieren estudios locales para responder a ésta y otras preguntas sobre el tema.

Dra. Angela Gentile  
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez  
Buenos Aires

1. Swamy GK, Wheeler SM. Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(9):1107-14.
2. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31(4):618-25.
3. Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine* 2015;33(47):6413-9.
4. Romanin V, Agostinho V, Califano G, Sagradini S, et al. Situación epidemiológica de coqueluche y estrategias para su control. Argentina, 2002-2011. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):413-20.
5. Gentile A, Romanin VS, Juárez M del V, Lución MF, et al. Epidemiología de Bordetella pertussis en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):26-32.

PEDIATRICS VOLUME 136, NUMBER 4,  
OCTOBER 2015

### Experiencias tempranas en la carrera de pediatras que efectuaron o no un programa de postgrado

Early Career Experiences of Pediatricians Pursuing or Not Pursuing Fellowship Training

Bobbi J. Byrne, Shesha K. Katakam,  
Mary Pat Frintner, William L. Cull

#### Resumen

**Introducción y objetivos:** La elección del camino a seguir en su carrera puede ser una decisión difícil para los residentes que contemplan su formación en una subespecialidad. Este estudio compara las experiencias en el inicio de su carrera posterior a la residencia, de pediatras que optaron por una beca de perfeccionamiento o no.

**Métodos.** Analizamos datos nacionales ponderados de pediatras, 8 a 10 años después de completar su residencia (n=842). El ambiente laboral, el balance entre vida profesional y personal, y la satisfacción personal fueron comparados en pediatras que realizaron un programa o beca de perfeccionamiento, universitario o no, y aquellos que no lo hicieron (generalistas). A través de regresión lineal y logística se examinó el efecto independiente de la beca de posgrado controlando las diferencias demográficas.

**Resultados:** El 39% de los pediatras (328/842) efectuaron una beca de perfeccionamiento en una disciplina pediátrica. En este grupo fue menos frecuente que dedicaran tiempo al cuidado directo del paciente y más frecuentemente participaban en actividades de aprendizaje en su ámbito laboral. También fue más frecuente que este grupo reportara ingresos  $\geq$  U\$ 150,000, aunque no se encontraron diferencias cuando se consideró exclusivamente a pediatras con empleos de tiempo completo. En los pediatras generalistas se observó que trabajaban menos de 50 horas semanales, tenían horarios flexibles y se mostraban satisfechos con el tiempo dedicado a sus hijos. Los pediatras de ambos grupos consideraron a su trabajo gratificante y se mostraron satisfechos con sus vidas.

**Conclusión:** A pesar que los residentes necesitan considerar importantes diferencias en la profesión y vida personal al evaluar si efectuar o no una beca de perfeccionamiento en



una disciplina pediátrica, tanto los que optaron por esa actividad como los pediatras generalistas alcanzaron satisfacción personal y profesional.

### Comentario

*Existen determinantes socioculturales que provocan cambios generacionales en el ejercicio profesional en cuanto a elección de especialidades y ofertas laborales. Conocer los motivos por los cuales un residente decide realizar residencia en pediatría básica o una subespecialidad dentro de la pediatría, así como el momento en el que ocurre esta decisión y el perfil que los caracteriza, es de utilidad para optimizar las propuestas educativas y las estrategias de formación. Este artículo describe los resultados hallados de una cohorte del estudio PLACES (Estudio sobre la vida del pediatra y su carrera) de la Academia Americana de Pediatría. Los resultados obtenidos son similares a los publicados por otros autores en estudios similares. Se describe una feminización de la pediatría situación presente también en nuestro país. Existen trabajos que tratan de describir y analizar tanto el ejercicio como la satisfacción profesional en la búsqueda de determinar diferentes perfiles. Los médicos que eligen becas en subespecialidades están más interesados en utilizar su tiempo de trabajo en investigación, gestión e intercambio con colegas para aumentar su conocimiento. Los pediatras generales utilizan más su tiempo en la tarea asistencial, en trabajos de menos de 50 h semanales y priorizan el tiempo compartido con la familia. Ambos grupos están conformes con la calidad en la formación y en su estilo de vida. Este estudio refleja la importancia de contar con trabajos similares en nuestro país que brinden información sobre las carreras de pediatría y sus subespecialidades; analizar las mismas definiendo los perfiles y los determinantes que condicionan las elecciones para, en función de las necesidades sanitarias y la evidencia hallada, optimizar la oferta de programas educativos.*

Dra. Claudia María Palladino  
Secretaria de Filiales y Regiones CD SAP  
Directora Provincial Materno Infantil Catamarca

1. Freed GL, Dunham KM, Jones MD Jr., McGuinness GA, et al. General pediatrics resident perspectives on training decisions and career choice. *Pediatrics* 2009;123 (Suppl 1):S26-30.
2. Frintner MP, Cull WL. Pediatric training and career intentions, 2003-2009. *Pediatrics* 2012;129(3):522-8.
3. Borracci RA, Pittaluga RD, Manente D, Giorgi MA, et al. Expectativas de los estudiantes de medicina de la Universidad de Buenos Aires sobre su práctica profesional. *Medicina (B Aires)* 2009;69(6):607-11.

4. Llera J, Durante E. Correlación entre el clima educacional y el síndrome de desgaste profesional en los programas de residencia de un hospital universitario. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):6-11.

---

PEDIATRICS 2016;137(1):1-9

### Expansión de volumen precoz y evolución del síndrome urémico hemolítico

Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome

Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al.

#### Resumen

**Introducción:** El síndrome urémico hemolítico asociado con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (SUH-STEC) es una enfermedad aguda grave sin tratamiento específico, excepto cuidados de soporte. El manejo de líquidos se concentra en prevenir la sobrecarga de líquidos en los pacientes, los cuales habitualmente están oligo-anúricos. La hemoconcentración inicial se encuentra asociada con enfermedad grave, pero los beneficios de la expansión de volumen luego del inicio del síndrome urémico hemolítico no ha sido explorada.

**Métodos:** Todos los niños con SUH-STEC derivados a nuestro centro entre 2012 y 2014 recibieron hidratación endovenosa enfocada en conseguir una expansión de volumen precoz (+10% del peso) para restaurar el volumen intravascular y reducir el daño tisular isquémico o hipóxico. Las medidas de resultado a corto y largo plazo de estos pacientes fueron comparadas con aquellas de 38 pacientes históricos derivados a nuestro centro durante los años inmediatamente anteriores, cuando el aporte hídrico era rutinariamente restringido.

**Resultados:** Los pacientes que recibieron infusión de líquidos precozmente mostraron un incremento medio del peso corporal de 12,5% (vs. 0%), tuvieron medidas de resultado a corto plazo significativamente mejores con menor tasa de compromiso del sistema nervioso central (7,9% vs. 23,7%, P= 0,06), tuvieron menor necesidad de terapia de reemplazo renal (26,3% vs. 57,9%, P= 0,01) o cuidados de soporte intensivo (2,0 vs. 8,5 días, P= 0,02), y requirieron menos días de hospitalización (9,0 vs. 12,0 días, P= 0,03). Las medidas de resultado de largo plazo también mejoraron significativamente en términos de secuelas renales y extra-renales (13,2% vs. 53,5%, P= 0,01).



**Conclusión:** Los pacientes con SUH-STE $C$  se beneficiaron con la expansión de volumen precoz. Se especula que la infusión de líquidos precoz y generosa puede reducir la formación de trombos y el daño isquémico de órganos, teniendo así efectos positivos en la evolución de la enfermedad tanto a corto como a largo plazo.

### Comentario

El síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea (SUH D+) es una de las principales causas de lesión renal aguda en pediatría. Durante la fase diarreica, las pérdidas gastrointestinales pueden causar depleción del volumen intravascular agregando un componente pre-renal a la falla renal intrínseca propia de la enfermedad. En nuestra experiencia, más de un tercio de los niños con SUH D+ presentan deshidratación al momento del diagnóstico, hallazgo asociado a afección renal más grave (mayor duración del período oligoanúrico y mayor frecuencia de necesidad de diálisis).<sup>1</sup> De manera interesante, en dos estudios prospectivos se demostró que la administración endovenosa de solución fisiológica durante la fase prodrómica reduce la incidencia de formas oligoanúricas de la enfermedad, que como es sabido, presentan peor pronóstico que aquellas con diuresis conservada.<sup>2,3</sup> En este estudio, con la misma base fisiopatológica descrita, Ardissino y colaboradores evaluaron el efecto de la administración generosa de volumen en niños con SUH D+ ya instalado.<sup>4</sup> Para tal fin, compararon la evolución de 38 pacientes atendidos entre 2012 y 2014, quienes recibieron infusión de solución fisiológica al ingreso, con un grupo histórico no seleccionado que había sido tratado sistemáticamente con restricción hídrica. Como resultado, observaron que el primer grupo tuvo menor requerimiento de diálisis y menor compromiso neurológico; y, como era esperable, mejor pronóstico renal y extrarrenal alejado. Si bien el diseño de este estudio no es el mejor para evaluar una intervención terapéutica, sería antiético realizar una investigación en la que se expusiera a restricción hídrica a niños deshidratados. Los resultados son alentadores y refuerzan el antiguo pero vigente concepto de restaurar la volemia en niños deshidratados aún en presencia de lesión renal. Sin embargo, es necesario remarcar que este abordaje terapéutico deberá realizarse en forma individualizada según el estado de hidratación del paciente, que en ocasiones es difícil de determinar por la presencia de capilaritis y edema, y con suma precaución dado el riesgo de producir hipervolemia, especialmente en centros que carecen de capacidad para realizar diálisis de urgencia.

Dr. Alejandro Balestracci

Unidad de Nefrología  
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

1. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(8):1407–10.
2. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, et al. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005;115(6):e673–80.
3. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(10):884–9.
4. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2016;137(1):1–9.

---

LANCET 2015; 386: 1041-48

---

### Objetivos de saturación de oxígeno en lactantes con bronquiolititis (BIDS): un estudio de equivalencia, aleatorizado, doble ciego

Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised, equivalence trial

Cunningham S, Rodriguez A, Adams T, Boyd KA, et al.

### Resumen

**Introducción:** La Academia Americana de Pediatría recomienda un objetivo de saturación de oxígeno de 90% para niños con bronquiolititis, consistente con lo recomendado en ese sentido por la Organización Mundial de la Salud para niños con infección respiratoria baja. No existe evidencia que apoye este umbral. Nuestro objetivo fue evaluar si un objetivo de 90% para el manejo del aporte de oxígeno fue equivalente a un objetivo de 94% o mayor, en niños hospitalizados por bronquiolititis viral.

**Métodos:** Desarrollamos un ensayo clínico de equivalencia, controlado y aleatorizado, de grupos paralelos, incluyendo niños de 6 a 12 meses de edad con bronquiolititis diagnosticada por médico, hospitalizados en 8 hospitales del Reino Unido (*the Bronchiolitis of Infancy Discharge Study [BIDS]*). Una computadora central asignó aleatoriamente (1:1) a los lactantes en bloques de tamaño variable (cuatro a seis), y sin

estratificación, a ser conectados a un oxímetro estándar (los pacientes fueron tratados con oxígeno si la saturación de pulso [ $SpO_2$ ] <94%) o a un oxímetro modificado (marcaba un valor de 90% como 94%, por lo tanto no se administraba oxígeno hasta  $SpO_2$  <90%). La asignación de grupos fue enmascarada a todos los padres, el personal de planta y los asesores. La medida de resultado primaria fue tiempo para resolver los tos (límites pre-especificados de equivalencia de más o menos 2 días) en la población de intención de tratamiento. El estudio fue registrado en el ISRCTN, número ISRCTN28405428.

**Hallazgos:** Entre el 3 de octubre y 30 de marzo de 2012, y entre el 1° de octubre y 29 de marzo de 2013, asignamos aleatoriamente a 308 lactantes a oxímetros estándar y 307 lactantes a oxímetros modificados. La tos se resolvió en 15,0 días (media) en ambos grupos (IC 95% de la diferencia: -1 a 2) y por lo tanto los umbrales de oxígeno fueron equivalentes. Registramos 35 eventos adversos graves en 32 lactantes en el grupo oxímetro estándar y 25 en 24 lactantes en el grupo de oxímetro modificado. En el grupo oxímetro estándar, 8 lactantes fueron transferidos a unidades de cuidado intensivo, 23 fueron rehospitalizados y 1 tuvo hospitalización prolongada. En el grupo de oxímetro modificado 12 requirieron cuidados intensivos y 12 fueron rehospitalizados. Los eventos adversos registrados no difirieron significativamente.

**Interpretación:** El manejo de lactantes con bronquiolitis utilizando un objetivo de saturación de oxígeno de 90% es tan seguro y clínicamente efectivo como uno de 94% o mayor. Investigaciones posteriores deberán evaluar los beneficios y riesgos de diferentes objetivos de saturación en infecciones respiratorias agudas en niños mayores, particularmente en países en desarrollo donde los recursos escasean.

## Comentario

*La bronquiolitis es la infección respiratoria aguda más frecuente en los lactantes. Aun hoy no tiene un tratamiento específico, siendo la mayoría solo de sostén. El oxígeno es el único medicamento con probada eficacia como broncodilatador, vasodilatador y además disminuye el trabajo respiratorio.<sup>1</sup>*

*Las diferentes guías recomiendan suplementar con oxígeno a pacientes con saturaciones entre 90 y 94%, pero no se observa concordancia entre las mismas. Mientras que la Academia Americana de Pediatría recomienda la utilización de oxígeno suplementario en niños con oximetría de pulso ( $SpO_2$ ) menor de 90%, las guías SIGN*

*del Reino Unido establecen este valor en 94%.<sup>2,3</sup>*

*La Sociedad Argentina de Pediatría, actualmente recomienda que los pacientes hospitalizados reciban oxigenoterapia para mantener una  $SpO_2$  > 94%. Para su suspensión, se sugiere registros estables por encima de este valor. Agrega además que en pacientes sin factores de riesgo y con evolución clínica favorable, podría considerarse su suspensión con saturaciones entre 92% y 94%.<sup>1</sup>*

*El siguiente artículo propone demostrar que una  $SpO_2$  ≥ 90% sería equivalente a una  $SpO_2$  de 94% para el manejo de pacientes con bronquiolitis. Para tal fin Cunningham y col, realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado. Todos los pacientes con  $SpO_2$  menor de 94% eran ingresados en el hospital. En uno de los grupos fue utilizado un oxímetro artificialmente modificado, por lo que en realidad presentaban una  $SpO_2$  menor de 90%.*

*Encontraron que el tiempo de resolución de la tos como resultado primario fue similar en ambos grupos. Como era de esperar en el grupo de  $SpO_2$  modificada menos niños necesitaron oxígeno, y los que lo necesitaron fue por menor tiempo y recibieron el alta más temprano. Sorpresivamente estos niños se alimentaron adecuadamente y volvieron a la "normalidad" antes que el grupo control. También se observó en este grupo menor tasa de readmisión.*

*Este estudio demuestra que saturaciones de 90% son tan aceptables y seguras como saturaciones de 94% para el manejo de lactantes con bronquiolitis sin factores de riesgo. Si bien hay aspectos no evaluados como la evolución neurocognitiva a largo plazo, ni diferencias en el acceso a la atención que puede aparecer en países en vías de desarrollo, induce a plantear modificaciones en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.*

Dra. Hilda Giugno

Servicio de Neumonología

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

1. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología, Comité de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2015. [Consulta: 15 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/Subcom.Abram.pdf>
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474-502.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006:1-41.

PEDIATRIC PULMONOLOGY 2015; 50:1025-32

**Eficacia de la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía congénita: un estudio de casos y controles**

Efficacy of palivizumab prophylaxis among infants with congenital heart disease: a case control study

Pzyurt A, et al.

**Resumen**

**Introducción:** Se ha reportado consistentemente que la profilaxis del VSR con palivizumab reduce el riesgo de hospitalización relacionada con infección por VSR en niños con enfermedad cardíaca sintomática. Este estudio fue diseñado para investigar la eficacia de la profilaxis con palivizumab en niños con cardiopatía congénita (CC) en Turquía.

**Métodos:** Se incluyó un total de 91 lactantes con CC que habían recibido profilaxis con palivizumab y 96 lactantes con CC sin profilaxis (0-12 meses: 52; 12-24 meses: 44) en este estudio retrospectivo, de casos y controles, desarrollado en un solo centro. Se evaluaron las características de los pacientes, el ambiente domiciliario y las IRAB.

**Resultados:** Las tasas de infección respiratoria aguda baja (IRAB) ( $P < 0,001$ ), IRAB complicada ( $P = 0,006$ ), hospitalización relacionada con IRAB ( $P < 0,001$ ) e internación en UCI ( $P = 0,008$ ) fueron significativamente mayores en los pacientes sin profilaxis que en los controles. La hospitalización relacionada a IRAB se asoció significativamente con peso  $<$  percentilo 10 (OR: 5,78, IC95%: 1,37-24,4,  $P < 0,001$ ) y anomalía cromosómica (OR 4,01, IC95%: 1,01-16,45,  $P < 0,001$ ) en pacientes con profilaxis, y con hermano  $< 11$  años de edad (OR: 3,38, IC95%: 1,21-9,46,  $P < 0,001$ ) e insuficiencia cardíaca congestiva (OR: 8,63, IC95%: 2,81-26,6,  $P < 0,001$ ) en los controles.

**Conclusión:** Nuestros hallazgos muestran tasas de IRAB, IRAB complicada, hospitalización debida a IRAB y admisión a UCI significativamente menores en lactantes con CC que recibieron profilaxis con palivizumab.

**Comentario**

Los niños  $< 2$  años con cardiopatías congénitas (CC) y compromiso hemodinámico significativo son más susceptibles a las infecciones respiratorias agudas (IRA) que la población infantil en general.<sup>1,2</sup> Las IRA causadas por el virus sincicial respiratorio (VSR)

muestran mayor morbilidad que las IRA causadas por otros virus. Desde hace más de una década se demostró la efectividad del anticuerpo monoclonal palivizumab para prevenir las internaciones por VSR en niños con CC.<sup>3</sup> El uso expandido de palivizumab está limitado por el alto costo del fármaco. El reconocimiento de la magnitud de este problema sanitario en cada país es necesario para el diseño de programas preventivos con uso racional de los recursos.

Los autores de este estudio realizado en Turquía evaluaron, en forma retrospectiva, los resultados del uso de palivizumab en niños  $< 1$  año con CC. Utilizando un control histórico sin palivizumab, los autores compararon la prevalencia de IRA, la tasa de internación por IRA y la carga de morbimortalidad asociada a la misma, encontrando reducción de todas ellas con el uso de palivizumab. La tasa de internación por IRA en el grupo control ( $n = 52$ ) fue de 35% (18/52; VSR: 6/18), frente al 10% (9/91; VSR: 3/9) en el grupo con palivizumab ( $n = 91$ );  $p < 0,001$ . No se hallaron diferencias en la duración de la internación y en los días de ventilación mecánica. La desnutrición y las anomalías cromosómicas fueron factores de riesgo en la población de estudio.

En Argentina, en un estudio realizado en el Hospital Garrahan, previo a la disponibilidad de palivizumab, la tasa de internación por IRA en niños con CC ( $n = 71$ ) fue de 31% (22/71; VSR: 15/22).<sup>4</sup> A partir de 2010 se dispone de palivizumab para los niños  $< 1$  año con CC e inestabilidad hemodinámica. Los datos de 2014 y de 2015 muestran una tasa de internación por IRA en estos niños ( $n = 51$ ) de 21% (11/51; VSR: 3/11).<sup>5</sup>

La efectividad clínica del palivizumab ha sido ampliamente demostrada en países con diferentes tasas iniciales de IRA por VSR. Quedan en pie preguntas que hacen a un mejor ajuste de las recomendaciones vigentes y que deben ser respondidas con investigaciones realizadas en cada territorio explorado.

Dra. Gabriela Bauer

Pediatra. Jefa de Clínica del

Consultorio de Seguimiento de RN de Alto Riesgo. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

1. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126(6):e1453-60.
2. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory

- syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126(2):212-9.
3. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
  4. Andres S, Bauer G, Rodríguez S, Novali L, et al. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr (Rio J)* 2012;88(3):246-52.
  5. Datos no publicados. Consultorio de seguimiento de recién nacidos de alto riesgo. Área de Neonatología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".



## Archivos hace 75 años

Departamento de Salud Pública de la Provincia de Santa Fe  
Clínica del Niño

---

### El sulfatiazol en las enterocolitis disenteriformes

por los doctores

**Francisco J. Menchaca**  
Director de la Clínica del Niño

**Luis Moyano Centeno**  
Médico de la Clínica

**Nicolás Albarracín**  
Médico agregado al Servicio

Dentro de la medicina infantil y a través de los años transcurridos, la importancia concedida a la infección como factor de diarrea, ha variado de acuerdo a las ideas etiopatogénicas que hacían suyas los pediatras más avezados de cada época.

En la actual, el origen infeccioso del trastorno diarreico parece rehabilitarse después de haber estado desplazado algún tiempo, por el concepto del daño nutritivo o alimenticio.

La enterocolitis disenteriforme o folicular, constituye en nuestro país un síndrome diarreico con sintomatología más o menos característica y al cual se atribuye casi unánimemente una etiología infecciosa. En los libros argentinos de medicina infantil se encuentran conceptos bastante concretos al respecto. Navarro nos dice en el capítulo XXV de "El Lactante" "La enterocolitis que estudiamos en este capítulo es, sin ninguna duda, de naturaleza infecciosa, así lo demuestran su sintomatología y su evolución" En el tratado del Prof. Garrahan leemos "La enterocolitis es un proceso infeccioso de intestino que se denomina así por su localización"

Son excepcionales, como sabemos, las enterocolitis disenteriformes debidas a estados diatésicos, alérgicos, hemorragíparos, etc.

La reacción disenteriforme del intestino ante la infección se manifiesta, bien sabido es, no sólo cuando ésta se localiza "in situ", sino también cuando ella tiene como punto de partida otra región del organismo. En esta última circunstancia se la denomina infección "parenteral", que parece jugar el papel etiopatogénico más impor-

tante, ya que según la mayoría de los observadores constituye la causa del 60 al 80 % de los trastornos diarreicos infantiles.

La infección auténticamente enteral se ha visto, por lo tanto, reducida a límites muy estrechos. Dentro de ellos, la disentería bacilar es la que ha merecido importancia mayor. La tifoidea y paratifoidea son menos consideradas.

El rol que otros gérmenes intestinales (estreptococo, estafilococo, bacilo coli, proteus, piociánicos, etc.), tienen en la determinación de la enteritis, motivó controversias médicas aun no terminadas, debido a que diversos factores de daño alimenticio, constitución o diátesis, anomalías orgánicas y agentes infecciosos (enterales y parenterales) se intrincaban en forma tal que hacían difícil establecer la responsabilidad etiológica de cada uno de ellos.

En los últimos años transcurridos los progresos habidos en la técnica bacteriológica, así como en la asistencia del niño enfermo, han permitido nuevamente destacar el valor que tienen ciertos gérmenes patógenos en el determinismo de las enteritis y enterocolitis. Para citar una investigación que a este respecto ha sido una de las más proficuas, mencionaremos la realizada por el Prof. Hormaeche con Surraco, Peluffo y Aleppo, de la escuela de Montevideo.

El Prof. Valdés, de Córdoba, con su colaborador Sosa Gallardo, trabajando asimismo, en trastornos por Shiga y Flexner, han comprobado la acción beneficiosa que en estos procesos tiene el sulfamintiazol ("Día Médico", febrero 24 de 1941)

Estos conceptos y observaciones despertaron en nosotros, pediatras prácticos, que no disponemos de laboratorio especializado, el deseo de usar el Sulfatiazol y sus derivados en las enterocolitis disenteriformes concurrentes a la Clínica del Niño, así como a nuestros consultorios particulares, respaldados por la excelente tolerancia que para tal droga habíamos apreciado en las neumopatías y estafilococcias de los lactantes y niños mayores.

La composición de lugar que nos hicimos para justificar nuestra conducta terapéutica fué la siguiente. Si la enterocolitis a tratar tuviera origen bacilar (Shiga, Flexner, etc.), el trabajo de Valdés y Sosa autorizaba el empleo de Sulfatiazol, si no tenía tal origen, los demás agentes patógenos intestinales, el estreptococo fecalis, el estafilococo, el coli, el proteus, el aerobacter aerogenes, etc., aunque de rol etiológico discutido, eran también gérmenes que estaban dentro de la acción del medicamento elegido (observaciones de Helmutz, Larson, Herrel y Brown, citados por Bernardi en el "Día Médico")

— 434 —

de enero 27 de 1941). Si la infección no era enteral, sino de origen parenteral (circunstancia la más probable), o sea ocasionada por una rinofaringitis, o una amigdalitis, tráqueobronquitis, piuria, otitis, sinusitis, etc., para citar las de mayor frecuencia, también estábamos dentro del radio de actividad de la quimioterapia a emplearse, pues todos esos procesos constituyen indicaciones para ésta.

Teniendo como base estas consideraciones, decidimos emplear el Sulfatiazol en las enterocolitis disenteriformes, sin seleccionar, mediante examen bacteriológico, las disenterías bacilares de las que no lo eran.

A continuación resumimos nuestras veinte observaciones:

Dora R. Edad 14 meses. 9 febrero 1941. Desde hace un mes tiene diarrea, que se hace mucosanguinolenta en los últimos 6 días. Como alimentación, ha tomado leche de vaca diluída con agua de arroz, sopas puré de verduras, manzana, etc. Peso. 5.100 grs. Grave estado general, facies tóxica, profunda distrofia (atrofia?) Se pone a leche de madre, suero fisiológico, hemoterapia; acetato de desoxicorticoesterona.

10 de febrero 1941 Continúan las deposiciones mucosanguinolentas. Se agregan 40 grs de Pectina Agar con Dextro Malto en leche descremada, a la ración de leche de mujer. Igual medicación.

12 de febrero 1941 La temperatura ha subido a 38,8° Se constata neumopatía en base pulmonar derecha. Sulfatiazol cuatro dosis de 0,25 grs.

13 de febrero 1941 Mejor estado general. Buen apetito. Tres deposiciones con moco, sin sangre. Se aumenta la Pectina Agar

14 de febrero 1941 Hoy tres deposiciones buenas. Sigue mejor

15 de febrero 1941 Continúa el buen pañal. A pedido de los padres, es retirado.

*Observación 2.*—Toribio O. Edad 9 meses.

22 de enero 1941 Desde hace 3 días diarrea con moco, pus y sangre. Toma leche de vaca al medio. Peso 5.300 grs. Buen estado general. Discreta distrofia. No hay sintomatología tóxica. Temperatura 38° Dieta hídrica. Sulfatiazol cuatro dosis de 0,25 grs.

23 de enero 1941 Se reinició la alimentación con 40 grs de leche de pecho por ración. Hoy tiene al fin del día, 4 deposiciones con moco y sangre.

24 de enero 1941: Hoy ha tenido 3 deposiciones sin sangre, aunque con mucosidad. Se agregan 50 grs. de Babeurre con hidratos de carbono en cada ración.

— 435

25 de enero 1941 Hoy dos deposiciones buenas. Peso. 5.400 grs. Se disminuye el Sulfatiazol a dos dosis de 0.25 grs. Se aumenta el Babeurre.

27 de enero 1941. Continúa bien. Peso: 5.500 grs.

*Observación 3.*—Argentina P Edad 2 años.

25 de enero 1941 Desde hace 3 días tiene enterocolitis (10 a 15 deposiciones diarias) Buen estado general y nutritivo. Se indica mucílago de arroz y manzana. Sulfatiazol 1,50 grs. en las 24 horas, repartidos en varias dosis.

26 de enero 1941: Cinco deposiciones con estrías sanguinolentas.

27 de enero 1941 Cuatro deposiciones buenas, sin sangre. Se agrega leche con caseinato de calcio.

29 de enero 1941 Continúa bien

*Observación 4.*—Bautista B. Edad 2 años.

28 de enero 1941 Enterocolitis desde hace dos días. Buen estado general. No hay síntomas tóxicos. Sulfato de sodio a pequeñas dosis Tanalbina. Manzana. Agua de arroz, mucílago de arroz, sopa de arroz.

30 de enero 1941 Ha continuado con 8 ó 9 deposiciones mucosanguinolentas. Se inicia el tratamiento con Sulfatiazol, 4 comprimidos de 0,50 grs.

31 de enero 1941. Ayer ha tenido 3 deposiciones con algo de moco y pus, pero sin sangre.

1 de febrero 1941. Ayer tuvo 3 deposiciones sin moco, ni sangre. Se continúa el Sulfatiazol.

3 de febrero 1941 Ayer y hoy, una deposición buena: Desde ayer ha tomado dos veces al día 50 grs. de leche con 175 grs. de mucílago de arroz, dos bananas, sopa, pan, etc.

6 de febrero 1941 Ha seguido bien.

*Observación 5.*—Dora V Edad: 16 meses.

1 de febrero 1941 Desde hace 10 días tiene enterocolitis con moco, pus y sangre en las 9 ó 10 deposiciones diarias que hace. Buen estado general y nutritivo. En estos últimos días se ha alimentado con leche de pecho, babeurre y manzanas. Se indica Sulfaminotiazol: 1,50 gramos al día. Se continúa con la misma alimentación.

3 de febrero 1941 Mejorada Una sola deposición buena, sin sangre. Mejor apetito.

4 de febrero 1941: Sigue bien.



— 436 —

*Observación 6.*—Daniel R. Edad 1 año.

1 de febrero 1941 Desde hace 10 días tiene diarrea mucosanguinolenta. Buen estado general y nutritivo. Después de varias horas de dieta hídrica se indica Babeurre compuesto. Sulfatiazol 1 gr diario, repartido en 4 dosis.

3 de febrero 1941 Muy mejorado. Hoy una deposición más consistente, sin sangre, ni mucosidad.

5 de febrero Sigue bien

*Observación 7.*—Myriam V Edad 2 años, 8 meses.

2 de febrero 1941 Desde ayer tiene 6 ó 7 deposiciones mucopósangüolentas. Temperatura 38° No hay sintomatología tóxica. Se indican 5 comprimidos de 0,50 grs. de Sulfatiazol en las 24 horas. Hasta mañana té con sacarina. Mañana tomará cocimiento de arroz, sopa de arroz y manzana.

3 de febrero 1941 Bastante mejor Temperatura 36,5° Hoy ha tenido 3 deposiciones blandas, sin sangre, ni moco. Se continúa con igual medicación y alimentos.

4 de febrero 1941 Hoy una deposición formada. Se disminuye el Sulfatiazol a 2 grs. en las 24 horas. Se agregan 60 grs. de leche de vaca a dos raciones del cocimiento de arroz.

5 de febrero 1941 Una deposición buena. Se aumenta a 100 grs. la leche de vaca de cada ración. Sulfatiazol, 3 dosis de 0,50 grs.

7 de febrero 1941 Ha continuado bien. Se suspende la medicación.

*Observación 8.*—Ramona T Edad 6 meses.

Enfermedad actual Se inicia hace 8 días con diarrea. Se le indica dieta hídrica y posterior realimentación con Babeurre. A los cinco días de evolución se reagrava, tiene vómitos, fiebre y diarrea mucosanguinolenta (15 a 20 deposiciones diarias)

7 de febrero 1941: Niño distrófico con grave estado general, síntomas evidentes de intoxicación y deshidratación, vómitos y diarrea enterocolítica. Temperatura 38° Desde hace tres días toma leche de pecho y agua "a piacere" Se comienza con Sulfaminotiazol, 1 gr diario.

8 de febrero 1941 Ha mejorado. Ha tenido dos deposiciones aún con estrías sanguinolentas. Temperatura 36,3° Sin vómitos, ni facies tóxica. Mejor apetito. Se aumenta la ración de pecho.

10 de febrero 1941 Persiste la mejoría del estado general. Una

deposición pastosa, sin sangre. Se complementa la ración de pecho con Babeurre compuesto.

12 de febrero 1941: Sigue mejorando.

*Observación 9.*—Ana María B. Edad 6 meses.

12 de febrero 1941 Desde hace 4 días diarrea mucosanguinolenta, hasta 10 deposiciones diarias. Buen estado general. No hay fiebre. Estado nutritivo satisfactorio. Peso 6.300 grs. Se indica 1 gr de Sulfatiazol al día, continuándose con el Babeurre que tenía como alimento.

13 de febrero 1941 Muy mejorado. Hoy una deposición sin sangre, ni moco. Por faltar Babeurre en la Gota de Leche, se da leche en polvo. Continúa con Sulfatiazol.

15 de febrero 1941 Sigue bien.

*Observación 10.*—María P Edad 15 meses.

22 de febrero 1941 Desde hace 2 días dicen que tiene alrededor de 20 deposiciones mucosanguinolentas en las 24 horas. Sin fiebre. Estado nutritivo bueno. No hay síntomas tóxicos. Dieta hídrica. Realimentación con mucílago de arroz y manzana rallada. Sulfatiazol, 1 gramo al día.

23 de enero 1941 Ha tenido 8 deposiciones con estrías de sangre. Se agrega babeurre compuesto.

24 de enero 1941 Ninguna deposición.

25 de enero 1941 Anoche una deposición normal

*Observación 11.*—Evelina N Edad 1 año, 10 meses.

25 de febrero 1941 Desde hace 8 días tiene 10 a 15 deposiciones diarias, según la madre. En los dos últimos días han aparecido mucha sangre en las deyecciones. Buen estado general y nutritivo. Se indica dieta de manzanas, sopa de arroz y diluciones de Larosán por no poderse conseguir Babeurre.

27 de febrero 1941 Continúa con igual estado. Hasta 15 deposiciones mucosanguinolentas por día. No hay fiebre. Estado general bueno. Se comienza a dar Sulfaminotiazol, a razón de 2,50 grs. en las 24 horas.

1 de febrero 1941 Bastante mejorado. Ayer 6 deposiciones teñidas con algo de sangre.

3 de marzo 1941 Ayer ha tenido 3 deposiciones buenas, sin sangre. Hoy, hasta la hora en que se hace el presente examen (11 horas), no ha movido el vientre.

5 de marzo 1941 Sigue bien.

— 438 —

*Observación 12.*—Alberto N Edad 2 años, 10 meses.

26 de febrero 1941 Enterocolitis desde hace dos días. Buen estado general y nutritivo. Temperatura. 36,5° Se indica sulfato de sodio en bebida. Manzanas y cocimiento de arroz.

6 de marzo 1941 Después de 7 días de evolución, ha desaparecido la sangre de las deposiciones. Ha tenido como régimen dietético cocimiento de arroz, sopa de arroz, manzanas, dulce de membrillo, pan, té.

1 de marzo 1941 Ayer, después de haber estado 12 días privado de leche de vaca en su régimen, la madre agregó 4 cucharas de este alimento a dos raciones del mucílago de arroz. Por la tarde aparecieron nuevamente las deposiciones mucosanguinolentas, con marcado tenesmo.

12 de marzo 1941 La madre lo ha tenido con dieta hídrica hasta que lo trae hoy a la consulta. Peso 15 kilos. Se indican 6 dosis de 0,50 grs. de Sulfarsenol.

13 de marzo 1941 Ayer tuvo por la tarde una deposición mucosa, sin sangre. La que ha tenido hoy por la mañana es amarilla, sin moco, ni sangre.

14 de marzo 1941 Hoy tiene una deposición buena. Ayer tomó una ración de 60 grs. de leche con 150 grs. de agua de arroz, además de sopa, puré de papas y manzanas.

17 de marzo 1941 Todos estos días ha continuado bien. El día 15 la madre tuvo cólicos intestinales con deposiciones mucosanguinolentas que mejoraron con las pastillas de Sulfatiazol que decidió tomar por su cuenta.

*Observación 13.*—Juan Carlos D. Edad 3 meses.

11 de marzo 1941 Hace 15 días empieza su enfermedad actual con vómitos y diarrea que la madre atribuye a la leche de vaca, diluída al medio, con que lo alimenta. En estos dos últimos días las deposiciones se hacen mucosanguinolentas. Niño distrófico, con discreto estado tóxico. Temperatura: 37,2° No encontramos en nuestro examen foco de infección parenteral alguno. Sulfatiazol a razón de 0,20 grs. por kilo de peso. Suero fisiológico. Analépticos. Leche de pecho y babeurre.

12 de marzo 1941 Mejor estado general. Hoy 4 deposiciones con moco, sin sangre. Discreto tenesmo.

13 de marzo 1941 Hoy 4 deposiciones sin moco, ni sangre.

14 de marzo 1941: Hoy 2 deposiciones buenas. Sigue bien.

*Observación 14.*—Martha S. Edad 7 meses.

Desde ayer diarrea, resfrío y catarro bronquial. Toma pecho exclusivamente. Temperatura 36,5° Ha tenido tres deposiciones muco-pio-



sanguinolentas. Niña eutrófica con estado general muy poco afectado. Se prescriben 4 comprimidos de 0,50 grs. de Sulfatiazol en las 24 horas.

13 de marzo 1941 Hoy 5 deposiciones con poco moco, sin sangre. Buen estado general.

13 de marzo 1941 Tiene hoy 3 deposiciones dispépticas, sin moco, ni sangre. Continúa evolucionando su bronquitis. Sulfatiazol 0,50 grs. tres veces al día.

15 de marzo 1941: Hoy tres deposiciones buenas. Se suspende el Sulfatiazol.

*Observación 15.*—Antonio M. Edad 10 años.

13 de marzo 1941: Desde hace 12 días tiene enterocolitis. El estado general no se encuentra afectado. Buen estado nutritivo. Se indican 2 comprimidos de 0,50 grs. de Sulfatiazol, 4 veces al día. Alimentación manzana, cocimiento de arroz, sopa de arroz, jalea de membrillo, etc.

14 de marzo 1941 Hoy ha tenido por la mañana una deposición diarreica, con un poco de sangre. Esta tarde tomará, además de la alimentación indicada, 70 grs. de leche con té.

15 de marzo 1941. Ayer tuvo una deposición sin moco, pero con una estría sanguinolenta. Se indican dos raciones diarias de 100 grs. de leche de vaca con té.

16 de marzo 1941 Ayer una deposición buena. Se indica agregar carne y aumentar la leche de vaca.

17 de marzo 1941 Ayer no ha tenido deposición alguna. Hoy una, buena.

*Observación 16.*—Piedad B. Edad 16 meses.

13 de marzo 1941 Diarrea desde hace 8 días. Las deposiciones se hacen enterocolíticas al tercer día de enfermedad. Estos días ha tomado como alimentos manzana, babeurre compuesto y sopa de arroz. Estado general bueno, discreta distrofia. Peso 7.400 grs. Se da un gramo y medio de Sulfatiazol repartido en las 24 horas.

14 de marzo 1941 Hoy dos deposiciones de aspecto normal.

15 de marzo 1941 Ha continuado con buenas deposiciones. Se sigue atendiendo su distrofia.

*Observación 17.*—Nidia D. Edad 5 meses y medio.

14 de marzo 1941 Desde ayer enterocolitis. Hoy ha tenido 7 deposiciones mucosanguinolentas. Ha tomado leche de pecho y tres raciones de 70 grs. de babeurre con hidratos de carbono. Peso 7 700 grs. Estado general poco afectado. Se indican 0,25 grs. de Sulfatiazol cada 3 horas (6 dosis) Leche de pecho y té con sacarina.

15 de marzo 1941 Hoy ha tenido 6 deposiciones sin moco y sin sangre.



— 440

17 de marzo 1941 Ha continuado con igual número de deposiciones, aunque de buen aspecto. Desde ayer toma 3 raciones complementarias de Babeurre.

18 de marzo 1941 Peso 7 780 grs. Seis deposiciones de buena consistencia. Buen apetito y estado general. Se aumenta a 13 grs. la ración de Babeurre. Sulfatiazol tres dosis de 0,25 grs.

20 de marzo 1941 Tiene 5 deposiciones de aspecto normal.

*Observación 18.*—María C. Edad 1 año, 4 meses.

17 de marzo 1941 Desde hace 3 días diarrea mucosanguinolenta. Buen estado general y nutritivo. Peso 11 kilos. Se indican cuatro dosis de Sulfatiazol de 0,50 grs. Manzanas, sopa de arroz, cocimiento de arroz, etc.

18 de marzo 1941 No ha tenido ninguna deposición. Se agrega a la tarde una ración de 30 grs. de leche de vaca al cocimiento de arroz.

19 de marzo 1941 No ha tenido ninguna deposición. Se indican dos raciones de 50 grs. de leche con cocimiento de arroz, sopa de sémola, puré de papas, etc.

22 de marzo 1941 Ha continuado bien a pesar de tomar raciones con 2 partes de leche por 1 de agua de arroz.

*Observación 19.*—Teresita H. Edad 1 año, 5 meses.

28 de marzo 1941 Desde hace 2 días tiene diarrea, por lo que se la pone a dieta hídrica y luego se realimenta con manzana, sopa de arroz, cocimiento de arroz, etc. Peso 8.950 grs. Buen estado general. Discreta distrofia.

30 de marzo 1941 La madre, por propia determinación, decide ayer darle 3 cucharas de leche de vaca en tres raciones de agua de arroz.

31 de marzo 1941 La niña ha tenido esta mañana 4 deposiciones mucosanguinopurulentas, con tenesmo. Se indica Sulfatiazol 1.75 grs. al día. Se suspende la leche de vaca.

1 de abril 1941 Hoy a la mañana no ha tenido deposición. Ante la mejoría, se decide agregar 2 raciones de 15 grs. de polvo de leche en 170 grs. de agua de arroz.

2 de marzo 1941 Ayer por la tarde tuvo 2 deposiciones buenas. Hoy una también buena. Se indican 3 raciones de 20 grs. de polvo de leche en 200 grs. de agua de arroz.

4 de marzo 1941 Ha continuado bien.

*Observación 20.*—Manuel M. Edad 4 meses.

1 de marzo 1941 Desde hace 10 días tiene diarrea. Hace 6 días al apreciar moco y sangre en la deposición, consulta al médico, quien

le prescribe leche de pecho, suero fisiológico, hemoterapia, etc., A pesar de esto continúa con 7 u 8 deposiciones diarias, enterocolíticas. Distrofia avanzada. Grave estado general. Peso 2.660 grs. Facies tóxica. Se indica Tiasulfasol a razón de 4 dosis de 0,125 grs. Cortina 3 c c Suero fisiológico. Leche materna exclusiva.

2 de marzo 1941 Hoy ha tenido 2 deposiciones sin sangre, con algo de moco. Ha aumentado el apetito.

3 de marzo 1941 Hoy dos deposiciones mucosas. Se agrega 15 grs. de Babeurre compuesto a cada ración de pecho.

4 de marzo 1941 En la fecha tiene dos deposiciones buenas. Se aumenta a 30 grs. la ración de Babeurre.

9 de marzo 1941 Ha seguido bien. Satisfactorio aumento de peso.

#### RESULTADOS

Resumimos los resultados en el siguiente cuadro

Número	Nombre	Edad	Peso	Días de enfermedad	Estado nutricional	Síntomas Tóxicos	Días necesarios para regularizar las deposic.
1	Dora R.	14 meses	5 100	30	Atrofia	Sí	2
2	Toribio O.	9 meses	5 300	3	Distrofia leve	No	4
3	Argentina P	2 años		3	Eutrofia	No	2
4	Bautista B.	2 años		3	>	No	2
5	Dora V	16 meses		10	>	No	2
6	Daniel R.	1 año		10	>	No	1
7	Myriam V	2 años y 8 meses		2	>	No	2
8	Ramona T	6 meses	5.380	8	Distrofia	Sí	3
9	Ana B.	6 meses	6 300	4	Eutrofia	No	1
10	María P	15 meses		2	>	No	2
11	Evelina N.	1 año y 10 meses		8	>	No	6
12	Alberto N	2 años y 10 meses	15 kgs.	7	>	No	2
13	Juan C. D.	3 meses	3 250	15	Distrofia	Sí	2
14	Martha S.	7 meses		1	Eutrofia	No	3
15	Antonio M.	10 años		12	>	No	3
16	Piedad B.	16 meses	7 400	8	Distrofia leve	No	1
17	Nidia D.	5 meses y medio	7 700	1	Eutrofia	No	2
18	María C.	1 año y 4 meses	11 kgs.	3	Eutrofia	No	1
19	Teresita H.	1 año y 5 meses	8 950	4	Distrofia leve	No	2
20	Manuel M.	4 meses	2 660	6	Distrofia avanzada	Sí	3

— 442 —

Los niños no pesados corresponden, en su mayoría, a los atendidos a domicilio.

La mortalidad general puede decirse que fué casi nula, pues salvo el atrófico de la observación 1 que, curado de su enterocolitis, fué retirado por los padres para fallecer a los 10 días de una neumopatía intercurrente, los demás sobrevivieron todos.

El promedio de días necesarios para la mejoría de la enterocolitis es de 2,3. Creemos que esta cifra permite calificar como satisfactorio el resultado obtenido con la quimioterapia utilizada, acostumbrados a ver en la enterocolitis una afección de evolución un tanto prolongada que obliga, generalmente, a mantener una alimentación insuficiente, con los inconvenientes que esto trae aparejado para la nutrición del enfermo.

#### DOSIS UTILIZADAS

La dosis diaria que hemos empleado en la mayoría de los casos ha sido alrededor de 0,20 grs. por kilo de peso. En algunos sólo se empleó 0,15 grs. La dosis total diaria se fraccionó en varias tomas al día.

En nuestras observaciones hemos empleado el Sulfatiazol Squibb (2-sulfanilil-aminotiazol), el Cibazol (Sulfoaminotiazol) y el Tiasulfazol (2-paramino-benzol-sulfonamido-tiazol)

Queremos dejar expresa constancia, en lo que se refiere a tratamiento, que deliberadamente hemos evitado el empleo de todo anti-diarreico (salvo en la Observación I, donde se usó la Pectina en la mezcla dietética)

#### COMENTARIOS

De los resultados consignados más arriba, parece desprenderse una eficacia cierta del Sulfatiazol y derivados en las enterocolitis disenteriformes. Para interpretar mejor tales resultados creemos oportunas algunas consideraciones respecto de los enfermitos tratados.

La mayor parte de ellos ofrecía un estado nutritivo satisfactorio. Puntualizamos esta circunstancia, pues bien sabemos el valor que para el pronóstico tiene la mayor o menor habida en la nutrición del enfermito

Los menos de los casos que hemos presentado, mostraron acentuados síntomas tóxicos. Está demás decir que cuando ellos existieron se administró la terapia correspondiente, además del Sulfatiazol.

La tolerancia que hemos podido apreciar para esta droga por parte de nuestros enfermitos, ha sido excelente. Coincidimos así, con la opinión de los autores americanos. Carrol, entre otros, destaca la buena tolerancia observada en los niños. Benjamín Carey, en el Children's Hospital de Michigan, en 154 niños cuyas neumonías fueron tratadas con Sulfatiazol no encuentra vómitos, ni náuseas, en ninguno de ellos, sólo hubo "rashes" en el 0.5 %, fiebre en el 0.1 % y 0 %, en lo que respecta a hematuria, leucopenia o anemia ("Journal of Pediatric", febrero 1941)

Todas estas consideraciones y los resultados obtenidos en nuestra experiencia hacen que creamos que para el médico general y para el pediatra práctico que deben asistir enterocolitis, las cuales demoran, muchas veces, en curar con la medicación de rutina, y con un régimen dietético con el que generalmente no se alcanzan a llenar las necesidades calóricas, para esos médicos, pensamos, el Sulfatiazol significa una ayuda terapéutica considerable

El aporte del laboratorio para especificar etiologías es, sin ningún género de dudas, muy valioso. Pero en la mayoría de los casos de asistencia médica infantil, ya sea particularmente o en organizaciones sanitarias, el profesional no dispone de laboratorista especializado en estas cuestiones. Por lo tanto, ante una enterocolitis disenteriforme, el poder disponer de un medicamento como el que nos ocupa, de excelente tolerancia y de demostrada actividad contra gérmenes de rol patológico enteral y parenteral, significa, a nuestro entender, llevar a cabo una terapia racional al par que eficaz

#### CONCLUSIONES

Del tratamiento con Sulfatiazol y derivados, de 20 niños con enterocolitis disenteriformes, podemos deducir que tal droga tuvo una acción netamente favorable y eficaz



**Validez de contenido usando la V de Aiken con intervalos de confianza: aportes a Rodríguez et al.**

*Content validity using Aiken's V with confidence intervals: contributions to Rodríguez et al.*

**Sr. Editor:**

Recientemente, con el objetivo de brindar alternativas ante la escasez de autoinformes para evaluar la actividad física, Rodríguez et al.<sup>1</sup> realizaron la validación del contenido del *Previous Day Physical Activity Recall* (PDPAR) mediante la valoración de sus aspectos semánticos, idiomáticos y contextuales de su traducción por parte de jueces expertos, y si bien reportan un alto grado de acuerdo entre ellos, el índice de validez de contenido (ICV) empleado carece de la rigurosidad necesaria para considerarlo como una medida para determinar si existen o no evidencias de validez de contenido, lo que puede poner en duda las conclusiones de los autores respecto a la calidad de los ítems. En tal sentido, se propone que una alternativa con mayor sustento teórico y empírico es la V de Aiken<sup>2</sup>, pero utilizando además intervalos de confianza (IC).

Brevemente, la V busca cuantificar el acuerdo entre jueces considerando como un indicador importante el promedio de calificaciones ( $\bar{X}$ ), pero toma en cuenta además la calificación mínima posible ( $l$ ) y el rango de calificaciones posibles ( $k = \text{máx} - \text{mín}$ ):

$$V = \frac{\bar{X} - l}{k}$$

El valor de la V puede oscilar entre cero y la unidad, y mientras más próximo se encuentre a esta, se infiere que el acuerdo entre los jueces es mayor, y por tanto, las evidencias de validez de contenido serán mayores. No obstante, como cualquier estadístico, la V está influida por el error muestral, por lo cual es necesario establecer el rango de posibles valores que asumiría el parámetro. Ante esa posibilidad, los IC son una aproximación más útil. Existe un método para construir intervalos de confianza asimétricos para la V,<sup>3</sup> y con esos resultados podría valorarse de forma más precisa el acuerdo entre los jueces.

$$L = \frac{2nkV + z^2 - z\sqrt{4nkV(1-V) + z^2}}{2(nk + z^2)}$$

$$U = \frac{2nkV + z^2 + z\sqrt{4nkV(1-V) + z^2}}{2(nk + z^2)}$$

Donde L y U son los límites inferior y superior del IC para la V, Z es el valor en distribución estándar correspondiente al 90%, 95% o 99%, y n es el número de jueces. Si bien no hay un consenso respecto a qué valor del límite inferior del IC de la V puede ser considerado como aceptable, la evidencia parece indicar que 0,7 sería adecuado,<sup>4</sup> ya que no permite que sea valorado como *representativo* un ítem cuando el acuerdo entre jueces no es lo suficientemente alto. Por ejemplo, si una V es de 0,72, pero su límite inferior es 0,63, se consideraría que ese ítem presenta un contenido poco representativo.

Para realizar el análisis complementario de la V con IC a través de un módulo especializado<sup>5</sup> se cuentan con los datos necesarios: cantidad de jueces (siete), los promedios de calificación para cada ítem (tabla 2, p. 201), y el rango de calificación, que va de *no representativo* (1) hasta *representativo* (4). Por razones de economía de espacio, solo se calculará la V con IC para los valores promedio más frecuentes, y el lector deberá hacer la correspondencia con cada uno de los ítems de la *Tabla 2* del manuscrito<sup>1</sup>.

TABLA 1. Cálculo de las V de Aiken con intervalos de confianza

Valor promedio de la calificación	V	IC 95% V
3,14	0,713	<b>0,499 - 0,861</b>
3,43	0,810	<b>0,601 - 0,924</b>
3,57	0,857	<b>0,653 - 0,950</b>
3,71	0,903	0,709 - 0,973
3,86	0,953	0,775 - 0,992
4,00	1,000	0,845 - 1,000

Según los resultados, los V correspondientes a los promedios 3.14, 3.43, y 3.57 presentan IC que caen por debajo de lo esperado (.70), lo cual indica que si bien el acuerdo entre jueces fue aparentemente bueno, al analizarlo mediante este procedimiento se concluye que dichos ítems necesitarían una revisión adicional. De este modo, los ítems 1, el *Guión de instrucciones* y la *Escala de actividades* presentan indicadores al menos cuestionables en cuanto a su *Equivalencia semántica-idiomática*; y los ítems 24, 26 y 28, en lo que respecta a su *Equivalencia cultural*.

Si bien el contenido de esta carta pueda alejarse temáticamente del foco de la revista, ante el incremento de estudios de validación que comienzan con la valoración del contenido,

estos métodos pueden ser de utilidad ya que brindan resultados más precisos en esta primera etapa, ya que si no se valora de forma apropiada el contenido de los ítems, cualquier proceso posterior se verá afectado, inclusive análisis estadísticos tales como comparación de grupos, correlaciones, etc, y posteriormente la toma de decisiones acerca de la persona evaluada.

Mg. Sergio Alexis Domínguez-Lara  
Instituto de Investigación de Psicología,  
Universidad de San Martín de Porres,  
Lima - Perú.

1. Rodríguez PL, Pérez JJ, García E, Rosa A. Adaptación transcultural de un cuestionario que evalúa la actividad física en niños de 10 y 11 años. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3): 198-204.
2. Aiken LR. Three coefficients for analyzing the reliability and validity of ratings. *Educ Psychol Meas* 1985; 45(1):131-42.
3. Penfield R, Giacobbi Jr. P. Applying a score confidence interval to Aiken's item content-relevance index. *Meas Phys Educ Exerc Sci* 2004; 8(4): 213-25.
4. Charter RA. A breakdown of reliability coefficients by test type and reliability method, and the clinical implications of low reliability. *J Gen Psychol* 2003; 130(3): 290-304.
5. Merino Soto C, Livia Segovia J. Intervalos de confianza asimétricos para el índice la validez de contenido: Un programa Visual Basic para la V de Aiken. *An Psicol* 2009; 25(1): 169-71.

En respuesta

A la atención de D. Mg. Sergio Alexis Domínguez-Lara,

Estimado investigador:

En primer lugar, le agradezco las atenciones que nos ha dispensado con su crítica metodológica al artículo publicado en la revista. Es muy valioso y constructivo que la actividad investigadora se vea sometida a evaluación y valoración por parte de investigadores ajenos a los trabajos que, sin duda, aportan contribuciones que inciden en la mejora progresiva y en la evolución constante de la calidad científica.

Sin embargo, es importante que, todo juicio de valor realizado sobre trabajos de investigación de compañeros ajenos a nuestra influencia se centre, en primer lugar, en destacar los aspectos positivos y agradecer la contribución que se hace, aunque sea modesta, al ámbito del conocimiento de los constructos analizados y estudiados. Usted se lanza de manera directa a lo que, bajo su punto de vista, es deficitario en el trabajo. En este sentido, en relación a los argumentos metodológicos

que usted aporta, aunque los pueda rebatir, son aportaciones que mejoran mi sustento formativo en materia de investigación.

En lo que respecta al artículo, mencionar que el *Previous Day Physical Activity Recall* (PDPAR) ya ha sido validado inicialmente por los autores que la construyeron<sup>1,2</sup> y, posteriormente, hay en la literatura varios trabajos que la adaptan a distintos contextos. Al ser una escala de gran utilidad y versatilidad en el contexto escolar, decidimos llevar a cabo un complejo proceso de adaptación a la cultura española, envolviendo a 7 expertos, y siguiendo las directrices de Beaton et al. (2000)<sup>3</sup>. Se decidió emplear el índice de validez de contenido (IVC), para observar la proporción de grado de acuerdo entre jueces respecto a la validez semántica, idiomática y contextual, en base al estudio de revisión que realizó Alexandre y Coluci (2011), donde se puede observar que es un indicador adecuado para dicha causa;<sup>4</sup> además existen otras publicaciones similares que ya lo han implementado en la literatura científica.<sup>5</sup>

Como se indica en el artículo, la traducción de los 33 apartados de la lista de actividades, más el guión de aplicación, la escala de actividades y la tabla de registro, se llevó a cabo de forma satisfactoria. En prácticamente todos los apartados, la media de las respuestas de los 7 exploradores, valorando de 1 a 4, fue de 4 puntos; y se tuvo en cuenta el criterio de eliminación o revisión si el promedio bajaba de 3 puntos.<sup>4</sup> Cuando se aplicó el IVC, la mayoría de los ítems tanto para su equivalencia semántica/idiomática como cultural mostraron valores de 1.0.

Como bien indica, en 3 casos de los 36 analizados, aplicando de forma rigurosa la V de Aiken con intervalos de confianza (IC), los resultados del IC parecen estar por debajo de los esperados, y podrían ser objeto de una revisión adicional, pese a que el promedio de valoración por parte de los 7 jueces fuera de 3.14, 3.43, y 3.57 (sobre 4). En cualquier caso, es preciso recordar, que tras el proceso de adaptación transcultural se realizó un pre-test con 32 escolares, para observar si los mismos entendían el cuestionario, obteniendo resultados satisfactorios, en cuanto a su comprensión idiomática y cultural, en todos los casos; tan sólo 4 mostraron dificultades con otros procesos ajenos a la comprensión del texto.

Si bien la V de Aiken se presenta como un proceso más dentro de los posibles para la validez del contenido<sup>6</sup>, parece ser interesante para futuras validaciones que se realicen en torno a este tipo de

cuestionarios y será tenida en cuenta, pese a que no se observe un criterio unificado en la literatura internacional en torno a qué prueba utilizar para este tipo de análisis.

*Prof. Pedro Luis Rodríguez García*  
Facultad de Educación.

Universidad de Murcia (España).

Director del Grupo de Investigación AFYDOS.

1. Weston AT, Petosa R, Pate R. Validation of an instrument for measurement of physical activity in youth. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(1):138-43.
2. Trost SG, Ward DS, McGraw B, Pate R. Validity of the Previous Day Physical Activity Recall (PDPAR) in Fifth-Grade Children. *Pediatr Exerc Sci* 1999;11(4):341-8.
3. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(24):3186-91.
4. Alexandre NMC, Coluci MZO. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. *Cien Saude Colet* 2011;16(7):3061-8.
5. São-João TM, Rodrigues RC, Gallani MC, Miura CT, et al. Cultural adaptation of the Brazilian version of the Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire. *Rev Saude Publica* 2013;47(3):479-87.
6. Pedrosa, I., Suárez-Álvarez, J. y García-Cueto, E. Evidencias sobre la validez de contenido: avances teóricos y métodos para su estimación. *Acción Psicol*, 2014;10(2):3-20.