



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

- 210 La comunicación del error a los pacientes y padres y el pedido de disculpas
J. M. Ceriani Cernadas

Artículos originales

- 212 El agotamiento emocional está asociado con factores estresantes relacionados con el trabajo: Estudio multicéntrico y transversal en hospitales públicos de Malasia
E. J. Khoo, et al.
- 220 Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños con enfermedad renal crónica y trasplante renal
P. Coccia, et al.
- 227 Meningitis por *Haemophilus influenzae b*: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico
Á. Gentile, et al.
- 234 Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años
M. del Pino, et al.
- 241 Propiedades psicométricas de las escalas de gravedad de obstrucción bronquial en pediatría. Revisión sistemática y metaanálisis
S. Luarte-Martínez, et al.
- 249 Efecto aditivo de las células madre mesenquimales y del defibrótido en un modelo de trombosis arterial en ratas
D. Dilli, et al.
- 257 Perfil de la demanda espontánea de niños de hasta 30 días de vida en un hospital pediátrico de alta complejidad
S. Arbio, et al.
- 262 Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos
M. V. Forclaz, et al.
- 267 Evaluación neuropsicológica en niños y adolescentes con fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia y su relación con los niveles de fenilalanina plasmática
M. B. González García, et al.

Comunicaciones breves

- 274 Portación nasal de *Staphylococcus aureus* y sus perfiles de resistencia a antibióticos en niños que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China
Z. Gong, et al.

- 277 Aplicación precoz de presión positiva continua en el tratamiento de la infección respiratoria aguda baja moderada-grave en pacientes menores de 2 años
L. Figueroa, et al.

- 282 Hidatidosis en niños: experiencia en un hospital de alta complejidad fuera del área endémica
G. Berberian, et al.

Actualización

- 287 Enfermedad hepática y dislipemia como manifestación de deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D). Aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento. Actualización
L. Bay, et al.

Presentación de casos clínicos (versión electrónica)
e146-e186

Educación médica

- 294 Errores en la prescripción de medicación durante la realización de reanimaciones y otras urgencias pediátricas simuladas
D. Enriquez, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 300 Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Resumen ejecutivo
Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)
- 304 Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. Resumen
Comité de Crecimiento y Desarrollo
- 304 Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica. Resumen
Comité Nacional de Endocrinología

Correo de la SAP (versión electrónica)

e187 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

e195 La pericarditis en el lactante
R. Kreutzer, et al.

Cartas al editor (versión electrónica)

e216

- 226 Obituario Dr. Eduardo Kreutzer

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Jorge Lisardo Cabana

Vicepresidenta 1°

Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 2°

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Secretaria General

Dra. María Eugenia Cobas

Tesorero

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Pro-Tesorera

Dra. María Guinot

Secretario de

Educación Continua

Dr. Fernando Claudio Ferrero

Secretaria de

Actas y Reglamentos

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dr. Héctor Leonardo Pedicino

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Carlos Gustavo Wahren

Secretaria de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dra. Verónica Sabrina Giubergia

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Claudia María Palladino

Vocal 1°

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Vocal 2°

Dra. Judit Mabel Kupervaser

Vocal 3°

Dr. Luis Díaz Dellacasa

Coordinación Técnica

Dra. Mariana Rodríguez Ponte

**Director del Consejo de
Publicaciones y Biblioteca:**

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editor

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dr. Fernando Ferrero

Dra. Hebe González Pena

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Ernesto Alda (Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dr. Elena Cisaruk de Lanzotti (Instituto del Niño, Rosario, Santa Fe)

Dr. Mario A. del Barco (Hospital Público Materno Infantil, Salta)

Dr. Horacio Federico González (Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires)

Dr. Jorge Murno (Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires)

Dr. Héctor Pedicino (Hospital Italiano, Córdoba)

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. Carlos Castillo Durán (Chile)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Horacio Repetto

Dr. Carlos Wahren

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

**Integrante de la Red SciELO y del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.
Indizada en Medline, en Index Medicus Latinoamericano versión Lilacs - CD,
en Science Citation Index Expanded (SCIE) y en Active Embase Journals.**

Reglamento de Publicaciones: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.

Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

Los trabajos y opiniones que se publican en *Archivos* son de exclusiva responsabilidad de los autores. Todos los derechos reservados. Los contenidos de los avisos de publicidad son responsabilidad exclusiva del anunciante.

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

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

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

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 400. Instituciones: \$ 1200.

Para exterior: Países limítrofes: USD 70; resto de América Latina: USD 80; otros países: USD 100 (franqueo incluido).

Forma de pago:

- Giro postal o bancario a nombre de: **Sociedad Argentina de Pediatría no a la orden.**
- Débito automático por tarjeta de crédito.
- Pago *on line* en: <http://www.sap.org.ar>

Editorial

- 210 **La comunicación del error a los pacientes y padres y el pedido de disculpas**
José M. Ceriani Cernadas

Artículos originales

- 212 **El agotamiento emocional está asociado con factores estresantes relacionados con el trabajo: Estudio multicéntrico y transversal en hospitales públicos de Malasia**
Erwin J. Khoo, Sami Aldubai, Kurubaran Ganasegeran, Bernice X. E. Lee, Nurul A. Zakaria y Kah K. Tan
- 220 **Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños con enfermedad renal crónica y trasplante renal**
Paula Coccia, Juliana Blazquez, Maritza Contreras, Verónica Ferraris, Claudia Raddavero, Lidia Ghezzi, Julio Busaniche, Gonzalo Beneitez, Andrea Kozak y Jorge Ferraris
- 227 **Meningitis por *Haemophilus influenzae b*: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico**
Ángela Gentile, Ana C. Martínez, María del V. Juárez, María F. Lución, Candela Burgo, María P. Della Latta, Solana Rapaport, Viviana Romanin y Marisa Turco
- 234 **Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años**
Mariana del Pino, Alicia B. Orden, María A. Arenas y Virginia Fano
- 241 **Propiedades psicométricas de las escalas de gravedad de obstrucción bronquial en pediatría. Revisión sistemática y metaanálisis**
Soledad Luarte-Martínez, Iván Rodríguez-Núñez, Paula Astudillo y Carlos Manterola
- 249 **Efecto aditivo de las células madre mesenquimales y del defibrótido en un modelo de trombosis arterial en ratas**
Dilek Dilli, Emine Kılıç, Nihat Yumuşak, Serdar Beken, Duygu Uçkan Çetinkaya, Ramazan Karabulut y Aysegül Zenciroğlu
- 257 **Perfil de la demanda espontánea de niños de hasta 30 días de vida en un hospital pediátrico de alta complejidad**
Soledad Arbio, Nicolás Brunner, Eugenio Pierro, Susana Rodríguez y Diana Fariña
- 262 **Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos**
María V. Forclaz, Eduardo Moratto, Alicia Pennisi, Silvina Falco, Graciela Olsen, Patricia Rodríguez, Regina Papazian e Ignacio Bergadá
- 267 **Evaluación neuropsicológica en niños y adolescentes con fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia y su relación con los niveles de fenilalanina plasmática**
María B. González García, Pablo Conde-Guzon, Carlos Alcalde Martín, María J. Conde-Guzon y Roberto Velasco Zúñiga

Comunicaciones breves

- 274 **Portación nasal de *Staphylococcus aureus* y sus perfiles de resistencia a antibióticos en niños que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China**
Zongrong Gong, Min Shu, Qing Xia, Shan Tan, Wei Zhou, Yu Zhu y Chaomin Wan
- 277 **Aplicación precoz de presión positiva continua en el tratamiento de la infección respiratoria aguda baja moderada-grave en pacientes menores de 2 años**
Laura Figueroa y Federico Laffaye
- 282 **Hidatidosis en niños: experiencia en un hospital de alta complejidad fuera del área endémica**
Griselda Berberian, M. Teresa Rosanova, Laura Inda, Claudia Sarkis, Horacio Questa, Patricia Paulin, Marina Costa y Moira Taicz

Actualización

- 287 **Enfermedad hepática y dislipemia como manifestación de deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D). Aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento. Actualización**
Luisa Bay, Cristina Cañero Velasco, Mirta Ciocca, Andrea Cotti, Miriam Cuarterolo, Alejandro Fainboim, Eduardo Fassio, Marcela Galoppo, Federico Piñero y Paula Rozenfeld

Presentación de casos clínicos (versión electrónica)

e146-e186

Educación médica

- 294 **Errores en la prescripción de medicación durante la realización de reanimaciones y otras urgencias pediátricas simuladas**
Diego Enriquez, Raúl Gómez Traverso, Silvina Brizuela y Edgardo Szyld

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 300 **Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Resumen ejecutivo**
Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)
- 304 **Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. Resumen**
Comité de Crecimiento y Desarrollo
- 304 **Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica. Resumen**
Comité Nacional de Endocrinología

Correo de la SAP (versión electrónica)

- e187 **Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e195 **La pericarditis en el lactante**
Rodolfo Kreutzer, Benjamín Paz e Ignacio Díaz Bobillo

Cartas al editor (versión electrónica)

- e216

- 226 **Obituario Dr. Eduardo Kreutzer**

Editorial (full text in e-version)

- 210** **Disclosing errors to patients and parents, and apologizing**
José M. Ceriani Cernadas

Original articles (full text in e-version)

- 212** **Emotional exhaustion is associated with work related stressors: a cross-sectional multicenter study in Malaysian public hospitals**
Erwin J. Khoo, Sami Aldubai, Kurubaran Ganasegeran, Bernice X. E. Lee, Nurul A. Zakaria and Kah K. Tan

- 220** **High prevalence of vitamin D deficiency among children with chronic kidney disease and kidney transplant**
Paula Coccia, Juliana Blazquez, Maritza Contreras, Verónica Ferraris, Claudia Raddavero, Lidia Ghezzi, Julio Busaniche, Gonzalo Beneitez, Andrea Kozak and Jorge Ferraris

- 227** **Haemophilus influenzae type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital**
Ángela Gentile, Ana C. Martínez, María del V. Juárez, María F. Lución, Candela Burgo, María P. Della Latta, Solana Rapaport, Viviana Romanin and Marisa Turco

- 234** **Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age**
Mariana del Pino, Alicia B. Orden, María A. Arenas and Virginia Fano

- 241** **Psychometric properties of scales used for grading the severity of bronchial obstruction in pediatrics: A systematic review and meta-analysis**
Soledad Luarte-Martínez, Iván Rodríguez-Núñez, Paula Astudillo and Carlos Manterola

- 249** **Additive effect of mesenchymal stem cells and defibrotide in an arterial rat thrombosis model**
Dilek Dilli, Emine Kılıç, Nihat Yumuşak, Serdar Beken, Duygu Uçkan Çetinkaya, Ramazan Karabulut and Ayşegül Zenciroğlu

- 257** **Profile of spontaneous demand for services among infants younger than 30 days old at a children's tertiary care hospital**
Soledad Arbio, Nicolás Brunner, Eugenio Pierro, Susana Rodríguez and Diana Fariña

- 262** **Salivary and serum cortisol levels in newborn infants**
María V. Forclaz, Eduardo Moratto, Alicia Pennisi, Silvina Falco, Graciela Olsen, Patricia Rodríguez, Regina Papazian and Ignacio Bergadá

- 267** **Neuropsychological assessment among children and adolescents with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia and its relationship with plasma phenylalanine levels**
María B. González García, Pablo Conde-Guzon, Carlos Alcalde Martín, María J. Conde-Guzon and Roberto Velasco Zúñiga

Brief reports (full text in e-version)

- 274** **Staphylococcus aureus nasal carriage and its antibiotic resistance profiles in children in high altitude areas of Southwestern China**
Zongrong Gong, Min Shu, Qing Xia, Shan Tan, Wei Zhou, Yu Zhu and Chaomin Wan

- 277** **Early use of continuous positive airway pressure in the treatment of moderate to severe acute lower respiratory tract infections among patients younger than 2 years old**
Laura Figueroa and Federico Laffaye

- 282** **Echinococcosis in children: Experience in a tertiary care hospital outside the endemic area**
Griselda Berberian, M. Teresa Rosanova, Laura Inda, Claudia Sarkis, Horacio Questa, Patricia Paulin, Marina Costa and Moira Taic

Review (full text in e-version)

- 287** **Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update**
Luisa Bay, Cristina Cañero Velasco, Mirta Ciocca, Andrea Cotti, Miriam Cuarterolo, Alejandro Fainboim, Eduardo Fassio, Marcela Galoppo, Federico Piñero and Paula Rozenfeld

Case reports

e146-e186

Medical education

- 294** **Mistakes in drug prescription during simulated pediatric resuscitations and other urgency procedures**
Diego Enriquez, Raúl Gómez Traverso, Silvina Brizuela and Edgardo Szyl

Sociedad Argentina de Pediatría Commissions, Committees and Working Groups

- 300** **Recommendation for therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Executive summary**
Therapeutic hypothermia working group, Committee on fetal and neonatal studies

- 304** **Guide for monitoring children's development in pediatric practice. Abstract**
Committee on growth and development

- 304** **Intrauterine growth restriction: endocrinological perspective. Abstract**
National Committee of endocrinology

Selected papers from current literature

e187 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e195** **Pericarditis in infants**
Rodolfo Kreutzer, Benjamín Paz and Ignacio Díaz Bobillo

Letters to the Editor

e216

- 226** **Obituary Eduardo Kreutzer, M.D.**

La comunicación del error a los pacientes y padres y el pedido de disculpas

Disclosing errors to patients and parents, and apologizing

El modelo médico tradicional en la cultura de los errores que suceden en el cuidado de la salud, se caracteriza por el ocultamiento del error, el oprobio y medidas punitivas a quienes lo cometen. Estos frecuentes aspectos y las falencias que aún hoy ocurren en la seguridad del paciente principalmente se presentan porque todavía no se logró el imprescindible cambio de cultura.¹ La actitud de ocultar el error a pacientes y padres no respeta los principios éticos de nuestra profesión, al no ser honestos con nuestros pacientes al no decir la verdad. Entre los desafíos actuales en la seguridad del paciente, este es un complejo problema y aún hoy, un alto porcentaje de profesionales le oculta los errores a pacientes o padres.

No obstante, en instituciones en las que se realizaron muchos esfuerzos para cambiar la cultura tradicional y se sembraron medidas que todos cumplían (incluso las autoridades), se está logrando reducir el ocultamiento de los errores. Múltiples iniciativas, programas especiales y publicaciones contribuyen a generar un cambio en la actitud de los médicos que sin duda somos reacios a comunicar un error a los pacientes o padres de recién nacidos y niños.²⁻⁵

Varios motivos justifican comunicar los errores cometidos, creo que el más importante es que respeta el derecho inalienable que todo ser humano tiene de saber sobre su salud o la de sus hijos y el resultado del tratamiento realizado. Es así que múltiples encuestas señalan que la inmensa mayoría de la gente desea que cuando se ha cometido un error, reciba una información explícita de como ocurrió y cuales fueron sus consecuencias.

El Dr. Gallagher y col., publicaron una encuesta realizada a más de 2600 médicos para conocer cuántos comunicaban los errores a sus pacientes y cómo lo hacían.³ Solo el 42% mencionó la palabra error y hubo significativa diferencia en la información según la especialidad: 58% de los médicos clínicos expresaron que hubo un error contra 19% de las disciplinas quirúrgicas. El gran impacto de este estudio llevó a que el *New York Times*, publicara un editorial titulado "Cuando los doctores ocultan los errores médicos" ("*When Doctors hide medical errors*") en donde mencionaban los datos publicados y señalaban las consecuencias que esta actitud no honesta podría provocar, ya que perjudicaba tanto a los pacientes como a la profesión médica.

Las causas que llevan a la no comunicación del error son varias; en primer lugar, como señalamos, es la persistencia de la cultura tradicional de ocultamiento, que en nuestro país ocurre en la enorme mayoría de las instituciones médicas.

Esta conducta se asocia a factores presentes en los médicos, tales como miedo al juicio, a las medidas punitivas, al daño de su reputación y a la pérdida de confianza del paciente. En la práctica, suele surgir una actitud defensiva que lleva a no aceptar el error cometido. Esta situación es compleja y perjudicial en el médico porque mientras no acepte su falibilidad, y que puede cometer errores como todo ser humano, no podrá comunicarlos ni aprender de ellos. La falta de actitud crítica en nuestra profesión, lamentablemente frecuente, es uno de los aspectos negativos que más impide ejercer correctamente la medicina ya que mantiene el aura y la falsa creencia de que somos infalibles.

Otro aspecto a señalar es que muchos profesionales suponen que el error cometido no trascenderá y por lo tanto, el paciente no se enterará. Este razonamiento es sin duda equivocado ya que por diversos factores los pacientes, padres o familiares se van a enterar. Esto se debe a situaciones en donde los pacientes o padres preguntarán que pasó, por ejemplo, si hay un cambio de tratamiento, si se los traslada a cuidados especiales o intensivos y si hay modificaciones en el cuadro clínico. A esto se suma el hecho que en los cuidados médicos actuales sea habitual que se trabaje en equipo con otros profesionales y personal que realiza diversas tareas. A través de ellos el error puede trascender y llegar al paciente o familiares y eso suele ocasionar complicaciones al profesional involucrado al haber perdido la confianza que tenían en él.

El temor al juicio es causa muy frecuente de ocultamiento del error y se observa usualmente cuando ocurren en el quirófano, en obstetricia y en los errores de diagnóstico, en especial cuando han producido daño. Sin embargo, el motivo más importante de juicio ocurre cuando el médico ocultó el error. Hay múltiples encuestas publicadas que señalan que las demandas judiciales disminuyen marcadamente cuando se comunicaban los errores. En contra de lo que muchos suponen, el factor más importante en las decisiones de la gente para demandar no es la negligencia, es una deficiente comunicación con ellos que lleva al ocultamiento del error cometido. Los juicios frecuentemente resultan cuando ante un evento adverso inesperado los médicos actúan sin empatía, son reacios a dar explicaciones y no mencionan honestamente lo sucedido. La falta de honestidad es lo que más enojo produce en los pacientes e inevitablemente les ocasiona la pérdida total de la confianza, que es uno de los principales factores que motivan las demandas.

En cuanto a la comunicación en pediatría, diversos estudios observaron que más del 95% de los padres desean que se les informe del error cometido, haya o no producido daño real o potencial, y además suelen solicitar que también se les den información a sus niños cuando tienen edad para comprender.

En el Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires esta conducta se instaló desde hace varios años y en la gran mayoría de las veces los padres, luego de superar el impacto inicial, agradecen que se les hayan comunicado el error con todos los detalles de cómo ocurrió. No ha existido ninguna demanda legal desde que se comenzó a informar el error a los padres hace más de 15 años.

Otro aspecto de suma importancia es el pedido de disculpas luego de la comunicación del error. Esta actitud, impensable hasta no hace mucho tiempo, ha ido creciendo paulatinamente pero aún es poco frecuente y es de desear que se vaya expandiendo en los médicos.⁶⁻⁸ Las disculpas ayudan a mitigar el impacto que significa comunicar un error a los padres y permiten que no ocultemos la emoción y conmoción que nos produce lo que ha sucedido. De por sí, solo manifestar nuestras emociones resulta de un enorme valor porque de esa forma estamos mostrando los sentimientos por lo ocurrido, lo cual incrementa la humanización del mensaje que transmitimos y asimismo, produce en los padres una reacción positiva al valorar nuestra sinceridad y ver que nosotros también estamos muy afectados.

Cuando informamos un error que produjo un evento adverso muy grave en un niño, ante el llanto o desesperación de los padres, es conveniente acompañarlos con el silencio, ya que las palabras suelen estar de más. Acá también las emociones juegan un rol esencial al expresar nuestros sentimientos sin necesidad de hablar. Eventualmente, puede ser apropiado emplear el lenguaje no hablado, por ejemplo, colocar la mano en el hombro de la madre o el padre.

Finalmente, deseo señalar una estrategia que puede ayudar mucho a mejorar la cultura de seguridad desde varios aspectos, incluyendo la comunicación y el pedir disculpas. Se trata de considerar a los pacientes y padres como socios para mejorar la calidad de atención e incrementar la relación médico-paciente. Esto nació en EE.UU. mediante un programa denominado "Asociación con los pacientes" (*Partnership for Patients*, <http://www.healthcare.gov/center/programs/partnership/resources/index.html>)

Básicamente, esto implica transmitir a los pacientes la mayor información adecuada para que puedan participar en su propio cuidado o en el de sus hijos.^{9,10} Esto ha producido evidentes cambios, en especial en la pediatría ya que los padres son cuidadores natos de sus hijos y al contar con el apoyo de los médicos se estimulan notablemente y están más tranquilos. Varias observaciones encontraron

que los padres detectan los errores antes que los enfermeros y otros profesionales. Un estudio reciente mostró que casi el 60% de los padres reportaron errores durante la hospitalización.⁹

Esta estrategia tendrá beneficios importantes tanto para los padres como para los médicos y enfermeras/os que cambiarán su forma habitual de actuar por sí solos y los llevará a relacionarse más apropiadamente con los pacientes y padres. Si los consideramos "socios", la comunicación con ellos mejorará sensiblemente desde todo punto de vista.

Los efectos de esta asociación se extienden luego del alta ya que se dan recomendaciones necesarias para evitar complicaciones prevenibles durante la transición posterior a la hospitalización.

Como corolario, los aspectos acá tratados manifiestan la necesidad de una actitud diferente en los médicos luego de cometer un error. Es incorrecto mantener una posición de ocultamiento y deshonestidad¹² y tengamos en cuenta que la comunicación de un error es un imperativo ético ineludible. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.210>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.210>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. La comunicación del error a los pacientes y padres y el pedido de disculpas. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):210-211.

REFERENCIAS

- Berry JC, Davis JT, Bartman T, et al. Improved safety culture and teamwork climate are associated with decreases in patient harm and hospital mortality across a hospital system. *J Patient Saf* 2016 Jan 7; [Epub ahead of print].
- Gallagher TH, Levinson W. Disclosing Harmful Medical Errors to Patients A Time for Professional Action. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1819-24.
- Gallagher TH, Garbutt JM, Waterman AD, et al. Choosing Your Words Carefully How Physicians Would Disclose Harmful Medical Errors to Patients. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1585-93.
- Loren DJ, Klein EJ, Garbutt J, et al. Medical Error Disclosure Among Pediatricians Choosing Carefully What We Might Say to Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(10):922-7.
- Moffatt -Bruce SD, Ferdinand FD, Fann JI. Patient Safety: Disclosure of Medical Errors and Risk Mitigation. *Ann Thorac Surg* 2016;102(2):358-62.
- Leape LL. Understanding the power of apology: how saying "I'm sorry" helps heal patients and caregivers. Focus on Patient Safety: A Newsletter From the National Patient Safety Foundation. 2005;8(4):1-3.
- Lazare A. Apology in Medical Practice An Emerging Clinical Skill. *JAMA* 2006;296(11):1401-4.
- Feinmann J. You can say sorry. *BMJ* 2009;339:b3057.
- Godlee F. Patients are ready for partnership. *BMJ* 2008; 337:a2431.
- Ceriani Cernadas JM. Participación de los pacientes y los padres en la prevención de los errores en medicina. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):97-8.
- Khan A, Furtak SL, Melvin P, et al. Parent-Reported Errors and Adverse Events in Hospitalized Children. *JAMA Pediatr* 2016;170(4):e154608.
- Kachalia AN. Improving patient safety through transparency. *N Engl J Med* 2013;369(18):1677-9.

Disclosing errors to patients and parents, and apologizing

The traditional medical approach to dealing with healthcare-related errors is characterized by error concealment, opprobrium and punitive measures against those who commit them. These common issues and shortcomings, still being faced today regarding patient safety, are mainly related to the fact that this fundamental cultural change is difficult to achieve.¹ The attitude of hiding an error to patients and parents does not uphold the ethical principles of our profession, since by not telling them the truth we are not being honest to our patients. Among the current challenges related to patient safety, this is a complex problem, and even today, many healthcare professionals are still concealing errors to patients or parents.

However, in those institutions that strove to have the traditional culture changed by creating measures to which everybody is held accountable (including the authorities), error concealment is being reduced. Multiple initiatives, special programs and publications contribute to bringing about a change in the attitude of physicians who undoubtedly are reluctant to disclose an error to patients and children's parents.²⁻⁵

Several reasons justify reporting the mistakes made and I believe that the most important reason is that it respects the inalienable right of every man and woman to know about their health or that of their children's, and about the outcome of the treatment performed. Many surveys have shown that the vast majority of people wish that when an error has been made, they receive explicit information about how it happened and what its consequences were.

Dr. Gallagher et al., published a survey submitted to over 2600 physicians to find out how many disclosed errors to patients and how they did so.³ Only 42% would actually use the word "error," and there was a significant difference in the information provided based on the specialty: 58% of internists versus 19% of physicians from surgical disciplines endorsed the need to disclose serious errors to patients. The huge impact of this study led the *New York Times* to publish an editorial entitled "When Doctors Hide Medical Errors" where published data was mentioned and the consequences that this unfair attitude could cause were described, as it had a negative impact on patients and the medical profession alike.

Causes that lead to not reporting an error are several. In the first place, as we pointed out before, there is the persistence of the traditional culture of secrecy and denial which, in our country, occurs in most of medical institutions. This behavior is related to factors present in physicians such as

fear of legal liability, punitive measures, damage to reputation and loss of patient's confidence. In practice, a defensive attitude might develop leading to the denial of the error. This situation is complex and harmful for physicians because, as long as they do not accept their fallibility, and that they may make mistakes like every human being, they will not be able to communicate these errors nor learn from them. The lack of self-criticism in our profession is one of the negative aspects that prevents physicians from practicing good medicine because it maintains the aura and does not whittle away the false belief that we are infallible.

Another aspect to be considered is that many healthcare professionals assume that the error made will not leak out and, therefore, the patient will never know what happened. This speculation is undoubtedly wrong; chances are that sooner or later parents or relatives will eventually find the error out. This is due to situations where patients or parents will ask what happened, for example, if a change in treatment is required, if the patient is transferred to a special or intensive care unit and if changes in symptomatology occur. Additionally, at present, healthcare is provided by a multidisciplinary team involving a wide range of health professionals. An error may inadvertently be disclosed to patients or to their relatives by a team member causing problems to the health professional involved since it will result in violation of trust and loss of confidence.

Medical errors are frequently hidden up and concealed because of fear of malpractice liability. This attitude is generally observed when errors occur in the operating room, in obstetrics and in diagnosis, especially if they have inflicted harm.

However, the most important cause of litigation is when an error is intentionally concealed by the health professional involved. There are several surveys published pointing out that the number of lawsuits significantly decreases when errors are reported. Contrary to what many assume, the most important factor when people make the decision to bring a lawsuit to court is not negligence, but a poor physician-patient communication leading to error concealment. When physicians are dealing with an unexpected adverse event, their lack of empathy, being reluctant to give an explanation or not being honest when describing what happened might trigger a lawsuit. The lack of an open and honest communication fuels anger among patients, inevitably causing a loss of confidence, which is one of the main factors motivating malpractice claims.

Regarding communication in the field of Pediatrics, several studies have shown that over 95% of parents want to be informed about a medical error, whether it has caused actual or potential harm. Besides, they frequently request their children receive the appropriate information when they are at the right age to understand.

This approach has been in place for many years at the Department of Pediatrics at Hospital Italiano de Buenos Aires. Most of the times, once parents have overcome the initial impact of having an error disclosed to them, they express gratitude for the honest and detailed information they have been provided. There have been no legal actions taken since errors started being reported to parents over 15 years ago.

Another important aspect to be considered is to apologize after disclosing an error. This attitude, unthinkable until not long ago, has been steadily increasing but it is not as frequent; the hope is that it becomes more and more popular among physicians.⁶⁻⁸ Apologies help mitigate the impact of disclosing an error to parents and allow us not to hide the feeling and shock related to what has happened. Expressing our emotions is extremely valuable; we are disclosing feelings of what has occurred and consequently, the humanization of the message we convey is enhanced. Likewise, it produces a positive reaction in parents who appreciate our openness and transparency, and acknowledge we are also distressed for what happened.

When reporting an error that caused a severe adverse event in a child, faced with the crying or despair of the parents, we should remain silent; many times, words are worthless. In this setting, emotions also play a critical role by expressing our feelings without the need of speaking. It might be appropriate to use non-verbal acknowledgement; for instance, to put the hand on the mother's or father's shoulder.

Finally, I would like to underscore a strategy that can really improve the culture of safety including communication and apologizing. It is all about developing effective partnerships with patients and parents to improve the quality of care and to optimize the physician-patient relationship. This originated in USA by means of a program called Partnership for Patients, (<http://www.healthcare.gov/center/programs/partnership/resources/index.html>).

Basically, it implies to share with patients the most adequate and greatest amount of information so that they can take part in their own care or in that of their children's.^{9,10} This approach has resulted in evident changes, especially in pediatrics, since parents are true caretakers of their children and when being supported by physicians they are remarkably encouraged and

relieved. Different observations have shown that parents detect errors before nurses and other healthcare professionals do. A recent study revealed that almost 60% of parents reported errors during their children's hospitalization.¹¹

This strategy will have significant benefits for parents as well as for physicians and nurses who will change their attitude of working alone and will relate more appropriately with patients and parents. If we consider them our "partners," communication with them will significantly improve.

The effects of this partnership go beyond hospital discharge. Necessary recommendations are provided to prevent complications from occurring during the post-discharge transition period.

In closing, issues described in this article show that physicians should hold a different attitude after making a mistake. Concealment and dishonesty are morally wrong;¹² we should bear in mind that error-reporting is an unavoidable ethical obligation to us all.

José M. Ceriani-Cernadas, M.D.
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.210>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Disclosing errors to patients and parents, and apologizing. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):210-211.

REFERENCES

- Berry JC, Davis JT, Bartman T, et al. Improved safety culture and teamwork climate are associated with decreases in patient harm and hospital mortality across a hospital system. *J Patient Saf* 2016 Jan 7; [Epub ahead of print].
- Gallagher TH, Levinson W. Disclosing Harmful Medical Errors to Patients A Time for Professional Action. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1819-24.
- Gallagher TH, Garbutt JM, Waterman AD, et al. Choosing Your Words Carefully How Physicians Would Disclose Harmful Medical Errors to Patients. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1585-93.
- Loren DJ, Klein EJ, Garbutt J, et al. Medical Error Disclosure Among Pediatricians Choosing Carefully What We Might Say to Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(10):922-7.
- Moffatt -Bruce SD, Ferdinand FD, Fann JI. Patient Safety: Disclosure of Medical Errors and Risk Mitigation. *Ann Thorac Surg* 2016;102(2):358-62.
- Leape LL. Understanding the power of apology: how saying "I'm sorry" helps heal patients and caregivers. Focus on Patient Safety: A Newsletter From the National Patient Safety Foundation. 2005;8(4):1-3.
- Lazare A. Apology in Medical Practice An Emerging Clinical Skill. *JAMA* 2006;296(11):1401-4.
- Feinmann J. You can say sorry. *BMJ* 2009;339:b3057.
- Godlee F. Patients are ready for partnership. *BMJ* 2008;337:a2431.
- Ceriani Cernadas JM. Participación de los pacientes y los padres en la prevención de los errores en medicina. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):97-8.
- Khan A, Furtak SL, Melvin P, et al. Parent-Reported Errors and Adverse Events in Hospitalized Children. *JAMA Pediatr* 2016;170(4):e154608.
- Kachalia AN. Improving patient safety through transparency. *N Engl J Med* 2013;369(18):1677-9.

El agotamiento emocional está asociado con factores estresantes relacionados con el trabajo: Estudio multicéntrico y transversal en hospitales públicos de Malasia

Emotional exhaustion is associated with work related stressors: a cross-sectional multicenter study in Malaysian public hospitals

Dr. Erwin J. Khoo^a, Dr. Sami Aldubai^b, Dr. Kurubaran Ganasegeran^c,
Estud. Bernice X. E. Lee^d, Estud. Nurul A. Zakaria^d y Dr. Kah K. Tan^e

RESUMEN

Introducción. El agotamiento emocional es un componente importante del síndrome de *burnout* (desgaste profesional). El *burnout* es común entre los médicos. Afecta su salud física y mental, su rendimiento y la calidad de la atención que brindan. Este estudio tuvo como propósito investigar el nivel y los factores asociados con el agotamiento emocional en los médicos pediatras, en Malasia.

Población y métodos. En este estudio multicéntrico y transversal se utilizó un cuestionario autoadministrado, que incluía preguntas acerca de las características sociodemográficas y laborales, el agotamiento emocional, la escala de estrés percibido y las fuentes laborales de estrés. Con el software SPSS, se llevaron a cabo análisis descriptivos, univariantes y multivariantes.

Resultados. Un total de 197 médicos de los departamentos de pediatría de ocho hospitales respondieron el cuestionario. El 25,4% y el 24,4% de los médicos informaron, respectivamente, agotamiento emocional alto y moderado. En el análisis bivalente, 29 de las 38 opciones correspondientes a fuentes de estrés mostraron una asociación importante con el agotamiento emocional ($p < 0,05$). En el análisis multivariante, los predictores importantes de agotamiento emocional fueron: puntajes más altos en la escala del estrés percibido, abordaje de problemas psicosociales de los pacientes, falta de cortesía en las interacciones con colegas/subordinados, falta de reconocimiento de parte de los superiores, falta de incentivos y promociones, trabajo bajo presión del tiempo y necesidad de cumplir con los plazos, y establecimiento de metas inaccesibles o autoimposición de ese tipo de metas ($p < 0,05$). La fuente de estrés mencionada con mayor frecuencia fue el trato con padres difíciles (80,2%).
Conclusiones. El agotamiento emocional está asociado con fuentes de estrés en el entorno laboral pero no con factores sociodemográficos.
Palabras clave: síndrome de *burnout*, profesional, pediatría, estrés, entorno laboral.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.212>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.212>

Cómo citar: Khoo EJ, Aldubai S, Ganasegeran K, et al. El agotamiento emocional está asociado con factores estresantes relacionados con el trabajo: Estudio multicéntrico y transversal en hospitales públicos de Malasia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):212-219.

- Departamento de Pediatría, Universidad Médica Internacional, Malasia.
- Facultad de Medicina, SEGI University, Selangor, Malasia.
- Centro de Investigación Clínica, Hospital Seberang Jaya, Penang, Malasia.
- Facultad de Medicina, Universidad Médica Internacional, Malasia.
- Departamento de Pediatría, Hospital Tuanku Ja'afar, Seremban, Malasia.

Correspondencia:
Dr. Erwin J. Khoo:
jjayuan_khoo@imu.edu.my

Financiamiento:
Los fondos para este estudio y para los incentivos en efectivo que se entregaron a los sujetos como muestra de agradecimiento provienen de una beca para investigación de la Universidad Médica Internacional (CSc/Sem6(36)2014).

Conflicto de intereses:
En el momento de la presentación, Tan Kah Kee era el director del Departamento de Pediatría en el hospital Tuanku Ja'afar Seremban.

Recibido: 13-6-2016
Aceptado: 24-10-2016

INTRODUCCIÓN

El *burnout*, una afección relacionada con el agotamiento emocional que afecta a los profesionales que están en contacto con la gente,¹ es un riesgo profesional importante en los servicios clínicos de los hospitales.

Se sabe que el *burnout* es un problema serio en los departamentos de pediatría.²⁻⁶ Hay muchos factores supuestos, como el estrés que generan los cuidados intensivos neonatales,⁷ los adolescentes desafiantes, los conflictos por la custodia de los menores, el abuso de menores⁸ y la frecuente necesidad de interactuar y comunicarse cuidadosamente con los pacientes y sus preocupadas familias. Los subespecialistas que trabajan en pediatría también presentan un nivel de estrés que genera gran inquietud.⁹⁻¹¹ Si bien muchos estudios publicados han descrito la prevalencia del *burnout* en los contextos de pediatría, hasta donde sabemos, los factores que contribuyen al *burnout* no se han documentado.

Este tipo de desasosiego moral puede llevar a una atención profesional de calidad deficiente, una mala relación entre el médico y el paciente, menor empatía,¹² más errores médicos o errores más frecuentes,¹³ insatisfacción con el trabajo, desgaste profesional, conflictos entre colegas,¹⁴ consumo de drogas¹⁵ e, incluso, suicidio (o intento de suicidio).¹⁶⁻¹⁷ Estos factores pueden comprometer la eficacia del sistema de atención de la salud y exponer a los médicos a demandas judiciales.

Dado que los niños continúan siendo uno de los grupos de pacientes más vulnerables en los hospitales,¹⁸ es imprescindible que se tomen medidas que permitan administrar una atención pediátrica óptima para garantizar que estos profesionales de la salud estén en condiciones funcionales de ofrecer la mejor calidad de atención a los niños.

El objetivo de este estudio multicéntrico fue determinar la prevalencia del agotamiento emocional en los pediatras (desde los médicos residentes hasta los especialistas) y averiguar cuáles son los factores asociados. Nuestra hipótesis fue que el agotamiento emocional está vinculado con distintos factores del entorno laboral. Si estos factores pueden evitarse o atenuarse, podría mejorarse la calidad de atención médica que se brinda a los niños y podrían superarse algunas de las percepciones negativas de la pediatría como carrera.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Contexto y población del estudio

La atención pediátrica en Malasia es principalmente responsabilidad del Ministerio de Salud. Se implementa un sistema universal de atención de la salud que coexiste con el sistema privado, utilizado, más que nada, para procedimientos pediátricos optativos. En 2014, la población de Malasia era de 29,9 millones de personas aproximadamente; el 25% eran menores de 14 años,¹⁹ y la cantidad de pediatras matriculados en el país desde 2001 era de 748, lo que equivale a un pediatra cada 10 000 niños.²⁰

La mayor parte de la atención aguda de la salud infantil secundaria en el país se cubre en 53 hospitales públicos que cuentan con pediatras. Estos hospitales aceptan niños menores de 12 años y, en el caso de algunas enfermedades infantiles crónicas, hasta los 18 años. La tasa de mortalidad infantil es de 6/1000 recién nacidos vivos, comparable con la de países europeos.¹⁹

Este estudio multicéntrico transversal se llevó a cabo en ocho hospitales públicos de Malasia. Se utilizó una estrategia deliberada de casos característicos y variación máxima para asegurar la selección de una muestra representativa a nivel nacional de departamentos de pediatría en hospitales públicos. Este tipo de estrategia de muestreo se centró en (1) la distribución geográfica y la densidad de población del país (un hospital de la región del norte de Malasia Occidental; un hospital de Malasia Oriental; dos hospitales de la región del sur de Malasia

Occidental; y cuatro hospitales de la región central de Malasia Occidental en donde las poblaciones son las más densas del país); (2) sus hospitales estatales de atención especializada por derivación designados; (3) el número de camas de hospital, y (4) hospitales con capacitación de graduados que están haciendo la residencia. Incluimos en el estudio multicéntrico transversal a todos los médicos dependientes del Ministerio de Salud que había en esos departamentos de pediatría, es decir, todos los residentes, médicos y especialistas en pediatría. Se excluyeron aquellos sujetos con menos de dos meses de experiencia activa en pediatría clínica y aquellos que no tuvieran contacto con pacientes pediátricos. También se excluyó a aquellos médicos vinculados al hospital que fueran empleados por una universidad o un centro académico (no dependientes del Ministerio de Salud).

Gestión de la encuesta

Mediante cartas oficiales, se invitó a participar a los directores de los departamentos de los ocho hospitales que se incorporaron a la muestra. Se obtuvo el respaldo de organizaciones nacionales en la especialidad, y se incluyeron cartas de presentación en correos específicos. Se identificó a un pediatra de cada hospital, al que, en una charla telefónica, se le explicaron el objetivo y el procedimiento del estudio. Los cuestionarios con el consentimiento, instrucciones sencillas y una hoja informativa se enviaron por correo privado al pediatra seleccionado junto con un sobre con el franqueo pago para enviar la respuesta, excepto en el caso de los cuatro hospitales de la región central de Malasia Occidental. Luego, el pediatra seleccionado distribuyó el formulario de consentimiento y los cuestionarios a todos los médicos del departamento durante las siguientes sesiones, en las que se reunieron todos los médicos: sesiones anatomoclínicas, encuentros para el traspaso del turno y reuniones departamentales. Se entregaron a todos los participantes, de manera escrita y oral, las instrucciones habituales para completar la encuesta e indicaciones sobre la recopilación anónima de los datos. Todos los participantes firmaron un formulario de consentimiento en el momento en que se distribuyó el cuestionario. Se les pidió que ingresaran su número de registro en el Consejo Médico de Malasia. Este número se ingresó en la base de datos del registro para verificar la validez de los respondedores. Inmediatamente al finalizar cada sesión, se recopilaban las encuestas ya completas,

y al cabo de cuatro semanas fueron enviadas de regreso a los autores por correo privado. En los departamentos de pediatría de la región central de Malasia Occidental se usó un método directo, y dos coautores distribuyeron y recogieron las encuestas personalmente. Responder a la encuesta era opcional. No obstante, a fin de alentar la participación, se entregó a los médicos un incentivo en efectivo de MYR 5 (USD 1,20) al terminar la encuesta, como muestra de agradecimiento.

Instrumentos

Se utilizó un cuestionario autoadministrado que estaba compuesto de cuatro partes. La primera parte incluía preguntas sobre las características sociodemográficas y laborales (sexo, edad, origen étnico, estado civil, cargo, título universitario, cantidad promedio de llamadas por mes y tiempo de experiencia laboral). El resto de las partes incluían la subescala de agotamiento emocional (AE), las fuentes de estrés laboral percibidas y la escala de 10 puntos de estrés percibido (EEP-10), previamente validadas en un entorno local.²¹⁻²⁴

Medimos el agotamiento emocional utilizando la subescala de AE del cuestionario validado Maslach Burnout Inventory, en su versión para servicios humanos (MBI-HSS). La subescala AE consiste de 9 enunciados que los entrevistados calificaron con una escala Likert de 7 puntos (de 0 [nunca] a 6 [a diario]) según la frecuencia con que experimentaban esos sentimientos. Un puntaje más alto indicó un AE mayor y, por ende, un nivel más alto de *burnout* emocional.²¹ Este instrumento se validó en muchos estudios anteriores. El coeficiente alfa de Cronbach de la subescala de AE informado aquí fue de 0,93. La estructura factorial de la bibliografía arrojó un factor para los nueve enunciados de la subescala de AE. En este estudio, el análisis factorial exploratorio del AE arrojó un factor con un valor dado mayor que 1 (6,3). La solución unifactorial fue responsable del 69,692% de la varianza.

Las fuentes percibidas de estrés laboral se evaluaron usando 38 opciones reunidas a través de una revisión bibliográfica. Se preguntó a los encuestados: ¿Cree que el siguiente aspecto es para usted una fuente de estrés? Para cada opción,

TABLA 1: Características sociodemográficas de los respondedores y su asociación con el agotamiento emocional (n= 197)

Características	N (%)	Media (DE)	Valor p
Sexo			
Masculino	54 (27,4)	19,9 (12,2)	0,328
Femenino	143 (72,6)	18,0 (11,4)	
Edad			
Menores de 30 años	121 (61,4)	17,7 (11,1)	0,210
30 años o más	76 (38,6)	19,9 (12,4)	
Origen étnico			
Malasio	93 (47,2)	19,4 (11,3)	0,126
Chino	76 (38,6)	19,0 (11,0)	
Indio	28 (14,2)	14,4 (13,7)	
Estado civil			
Soltero	94 (47,7)	18,0 (10,8)	0,570
Casado/en concubinato	103 (52,3)	19,0 (12,4)	
Cargo			
Residente	74 (37,6)	18,5 (11,1)	0,741
Médico	93 (47,2)	18,1 (11,9)	
Especialista en pediatría	30 (15,2)	20,0 (12,5)	
Graduado en la universidad			
En el extranjero	80 (40,6)	16,9 (10,1)	0,092
En el país	117 (59,4)	19,6 (12,5)	
Promedio de guardias por mes			
4 o menos	68 (34,5)	17,5 (10,7)	0,374
5 o más	129 (65,5)	19,0 (12,1)	
Tiempo de experiencia en pediatría			
Menos de 2 años	122 (61,9)	17,3 (10,9)	0,074
2 años o más	75 (38,1)	20,5 (12,6)	

había dos respuestas posibles: Sí o No. Algunos ejemplos de las fuentes de estrés incluidas en este estudio son temor a cometer errores médicos, exceso de trabajo durante las guardias y horarios prolongados de trabajo, compromisos y obligaciones familiares y entorno laboral hostil. Estas preguntas no se analizaron colectivamente sino de manera individual. El coeficiente alfa de Cronbach correspondiente fue 0,874.

El estrés percibido se midió con la escala EEP-10, que permite evaluar el grado de estrés percibido por cada persona.²² Se pidió a los participantes que respondieran a cada pregunta en una escala Likert de 5 puntos (de 0 [nunca] a 4 [muy frecuentemente]) para indicar con qué frecuencia se habían sentido estresados durante el mes anterior. Los puntajes se extendían de 0 a 40, donde los más altos indicaban un mayor

TABLA 2: Asociación entre el agotamiento emocional y las fuentes percibidas de estrés laboral entre los respondedores (n= 197)

Fuentes de estrés laboral	Media del agotamiento emocional (DE)		valor p
	Sí	No	
Atención de niños con cuadros agudos en cuidados intensivos	19,7 (11,0)	16,0 (12,7)	0,051
Atención de niños con cuadros crónicos	21,1 (11,9)	16,2 (10,9)	0,003
Salas repletas de pacientes	20,7 (11,4)	13,4 (10,7)	<0,001
Trato con padres difíciles	19,3 (11,5)	15,5 (11,7)	0,072
Abordaje de temas éticos, como desafíos de la etapa final de la vida	20,5 (11,8)	15,5 (10,8)	0,003
Abordaje de problemas psicosociales de los pacientes	21,0 (11,4)	15,8 (11,3)	0,002
Procedimientos complicados en niños	21,0 (11,0)	16,7 (12,2)	0,048
Falta de cortesía en las interacciones con colegas/ subordinados	20,6 (11,4)	15,6 (11,4)	0,003
Relaciones afectivas	21,0 (11,8)	17,4 (11,4)	0,051
Compromisos y obligaciones familiares	20,6 (11,8)	16,8 (11,2)	0,020
Temor a contraer infecciones	22,2 (12,2)	17,2 (11,2)	0,010
Temor a cometer errores médicos	21,5 (11,7)	13,8 (9,8)	<0,001
Temor a tener problemas legales relacionados con el ejercicio de la medicina	20,6 (11,8)	13,6 (9,7)	<0,001
Sensación de que el nivel de conocimiento no es suficiente para satisfacer las demandas laborales	19,7 (11,2)	15,5 (12,3)	0,034
Sensación de que el salario es insuficiente	21,8 (11,4)	16,0 (11,2)	<0,001
Dudas respecto de la orientación de su carrera profesional	22,3 (11,3)	15,3 (11,0)	<0,001
Sensación de inseguridad durante el trabajo	23,6 (12,4)	17,4 (11,2)	0,008
Dificultades económicas	21,9 (13,0)	17,6 (11,1)	0,059
Pena o culpa por la muerte de un paciente o por resultados no satisfactorios	18,7 (12,0)	18,4 (11,4)	0,862
Entorno laboral hostil	22,8 (10,6)	17,1 (11,6)	0,002
Insuficiencia de fondos o tiempo protegido para la investigación	19,6 (12,2)	17,9 (11,3)	0,351
Insuficiencia de tiempo protegido para la educación o la capacitación médica continuas	20,8 (10,8)	16,3 (12,1)	0,007
Participación en el programa de mentor-discípulo	20,8 (11,6)	18,0 (11,6)	0,017
Falta de agradecimiento de los pacientes o sus padres	22,4 (14,0)	17,3 (10,5)	0,021
Falta de reconocimiento de sus supervisores	22,3 (11,3)	15,9 (11,2)	<0,001
Falta de instalaciones, como una estación de trabajo o un espacio para los médicos de guardia	20,6 (12,0)	17,0 (11,2)	0,031
Falta de incentivos y promociones	21,9 (12,0)	15,8 (10,6)	<0,001
Falta de oportunidades de capacitación profesional	20,0 (11,3)	17,1 (11,8)	0,074
Falta de recursos cuando los equipos están defectuosos	20,1 (11,6)	15,3 (11,0)	0,006
Barrera idiomática con los pacientes	20,7 (12,0)	17,4 (11,3)	0,072
Conflictos entre enfermeras y médicos	21,4 (11,4)	16,4 (11,4)	0,003
Problemas de salud física o mental	23,9 (12,7)	17,1 (10,8)	0,003
Establecimiento de metas inaccesibles o autoimposición de ese tipo de metas	21,7 (12,1)	17,5 (11,3)	0,004
Trabajo bajo presión del tiempo y necesidad de cumplir con los plazos	22,9 (11,3)	14,2 (10,3)	<0,001
Trámites burocráticos y administrativos innecesarios	20,3 (12,0)	15,8 (10,5)	0,006
Vida personal y familiar afectada por las exigencias laborales/ falta de equilibrio entre la carrera y la familia	21,3 (11,6)	14,2 (10,4)	<0,001
Exceso de trabajo durante las guardias y horarios prolongados de trabajo	20,5 (11,2)	15,0 (11,6)	0,002
Subordinados/colegas incompetentes	19,6 (11,6)	17,6 (11,6)	0,229

grado de estrés percibido.²³ La versión malasia de la EEP-10 fue una medida validada del estrés en la población malasia con propiedades psicométricas satisfactorias y un coeficiente alfa de Cronbach de 0,71.^{22,23} El coeficiente alfa de Cronbach de la escala de estrés percibido utilizada en este estudio era de 0,843.

Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación y su financiación fueron registrados y aprobados por la Comisión Conjunta en Investigación y Ética de la Universidad Médica Internacional (CSc/Sem6(36)2014) y el Comité de Ética en la Investigación Clínica del Ministerio de Salud de Malasia (NMRR-15-144-24112). Los fondos para este estudio, incluidos los incentivos en efectivo que se entregaron como muestra de agradecimiento, provienen de una beca para investigación de la Universidad Médica Internacional (CSc/Sem6(36)2014). Se dio a los participantes una breve explicación de los objetivos del estudio, se les garantizó la confidencialidad y se obtuvo su consentimiento.

Análisis estadístico

El análisis de los datos de este estudio se realizó con el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS), versión 16.0. Se hizo un análisis descriptivo de todas las variables del estudio. Para obtener el puntaje total correspondiente al AE se sumaron los 9 puntos de la subescala de AE. Para obtener el puntaje total correspondiente a la EEP se sumaron los 10 puntos de la EEP. Se evaluó la normalidad para cada variable continua. El puntaje total para el AE se categorizó en bajo, moderado y alto para obtener las frecuencias. Para

validar la subescala de AE se llevaron a cabo un análisis de confiabilidad y un análisis factorial exploratorio. Para comparar la media del puntaje de agotamiento emocional correspondiente a todas las variables sociodemográficas y fuentes de estrés, se emplearon una prueba *t* y un análisis de varianza (ANOVA). La correlación entre la EEP y el AE se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson. Para obtener los predictores más importantes del agotamiento emocional se usó la regresión lineal múltiple. Se verificaron la colinealidad y otras suposiciones, y se estableció un valor de $p < 0,05$ como el nivel de significación.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Ciento noventa y siete participantes devolvieron los cuestionarios completos (tasa de respuesta del 65%). Los participantes que respondieron fueron predominantemente mujeres (72,6%), casados (52,3%), malasios (47,2%), menores de 30 años (61,4%) y graduados en el extranjero (59,4%). La mayoría eran médicos (47,2%) y contaban con una experiencia laboral inferior a dos años (61,9%) (Tabla 1).

Fuentes de estrés laboral mencionadas por los participantes que respondieron

Las fuentes más habituales de estrés mencionadas fueron trato con padres difíciles (80,2%); sensación de que el nivel de conocimiento no es suficiente para satisfacer las demandas laborales (72,6%); "salas repletas de pacientes" (70,6%); "temor a tener problemas legales relacionados con el ejercicio de la medicina" (70,1%) y atención de niños con cuadros agudos en cuidados intensivos (68,5%).

TABLA 3: Análisis multifactorial: predictores del agotamiento emocional

	B	Beta	p	IC del 95%	
				Inferior	Superior
Puntaje del estrés percibido	1,373	0,574	<,001	1,111	1,635
Trato con padres difíciles	2,999	-0,103	0,073	0,281	6,279
Abordaje de problemas psicosociales de los pacientes	2,907	0,125	0,023	0,399	5,415
Falta de cortesía en las interacciones con colegas/subordinados	2,719	0,115	0,041	0,118	5,321
Falta de reconocimiento de sus supervisores	3,379	0,143	0,019	0,563	6,194
Falta de incentivos y promociones	3,010	0,129	0,032	0,267	5,753
Falta de oportunidades de capacitación profesional	2,727	-0,118	0,055	-5,513	0,059
Trabajo bajo presión del tiempo y necesidad de cumplir con los plazos	4,403	0,190	0,001	1,782	7,024
Establecimiento de metas inaccesibles o autoimposición de ese tipo de metas	3,242	-0,120	0,035	0,232	6,253

B: cálculo de la regresión; Beta: coeficiente estandarizado; IC: intervalo de confianza

Validez factorial y consistencia interna del AE

La validez factorial del AE se examinó mediante un análisis factorial exploratorio, que mostró que la versión en inglés del AE utilizada en este estudio es unifactorial, lo que refuerza la idea de que el AE es un componente. El coeficiente alfa de Cronbach para los 9 puntos del AE fue de 0,93, lo cual indica que la subescala de AE es un instrumento válido y confiable para medir el *burnout* emocional entre los médicos malasio.

El agotamiento emocional y los factores asociados

Mediante el uso de la subescala de AE del MBI-HSS, se sumaron los puntajes brutos y luego se categorizó el AE como bajo (≤ 16), moderado (de 17 a 26) y alto (≥ 27).^{21,24} El AE medio entre los médicos fue de $18,5 \pm 11,6$, y el puntaje para el AE osciló entre 0 y 48.

Cincuenta médicos (25,4%) mostraron un nivel de agotamiento emocional alto, 48 (24,4%), mostraron un nivel moderado y 99 (50,2%), un nivel bajo. Para examinar los factores asociados con el agotamiento emocional en un análisis bivalente, usamos el puntaje total del agotamiento emocional como variable continua. No hubo una asociación importante entre el agotamiento emocional y las variables sociodemográficas ($p > 0,05$) (Tabla 1). Para examinar la asociación entre el agotamiento emocional y las fuentes percibidas de estrés laboral, se comparó la media del puntaje total de agotamiento emocional entre las personas que respondieron Sí y las que respondieron No a cada fuente de estrés. En la Tabla 2 puede observarse que 29 de los 38 puntos mostraron una asociación importante con el agotamiento emocional ($p < 0,05$), con un puntaje medio para el AE más alto entre los que respondieron Sí que entre los que respondieron No. El análisis de correlación de Pearson mostró una correlación positiva y significativa entre la EEP y el agotamiento emocional ($r = 0,625$; $p < 0,001$).

En el análisis multifactorial (Tabla 3), se incluyeron todas las variables que mostraron una asociación importante con el agotamiento emocional. El R^2 ajustado de 0,48 indicó que el modelo explica el 48% de la variabilidad del agotamiento emocional. El modelo total fue significativo ($p < 0,05$). Los estadísticos de colinealidad no muestran colinealidad entre las variables porque los valores de tolerancia y factor de inflación de la varianza se encuentran dentro de los valores recomendados.

DISCUSIÓN

El inventario MBI-HSS estuvo compuesto por tres subescalas: AE, despersonalización y logro personal.¹ Nosotros empleamos la subescala de AE para medir el "burnout emocional" porque es la dimensión de *burnout* más significativa en el MBI. La dimensión AE se refiere a la sensación de estar extenuado y cansado emocional y psicológicamente a causa del trabajo.²⁵ Según consta en la bibliografía, el AE es un elemento fundamental del *burnout* y la dimensión más frecuentemente informada y analizada de las tres subescalas del *burnout*. Maslach et al. informan que cuando las personas dicen de sí mismas que están sufriendo *burnout*, la mayoría de las veces se refieren al agotamiento emocional.²⁶ Además, se ha demostrado que el AE genera despersonalización y cinismo.²⁷

Este es el primer estudio en Malasia en investigar los factores asociados con el agotamiento emocional en el contexto de la pediatría. Dada la frecuencia, la duración y la intensidad emocional de las interacciones clínicas bidireccionales entre los niños y sus cuidadores, los pediatras están en mayor riesgo de *burnout* profesional.²⁸

De los 197 médicos encuestados, el 25,4% mostró un alto nivel de agotamiento emocional. Se informó una tasa similar entre los pediatras de Argentina.²⁹ Las tasas de prevalencia fueron inferiores en Arabia Saudita (34%),⁴ pero más altas en Alemania (10%).²⁸

En este estudio, encontramos que existían asociaciones importantes entre el agotamiento emocional y el estrés percibido, la gestión clínica y los factores relacionados con el entorno laboral. Las cifras informadas de pediatras afectados varían de un país a otro. La mayoría de los estudios se basan sobre la hipótesis de que el *burnout* emocional de los pediatras está asociado con las características demográficas, el entorno laboral y los recursos en los hospitales, la gestión clínica o factores personales.²⁸ Los datos demográficos informados en este estudio no mostraron asociaciones importantes con el agotamiento emocional. Los hallazgos informados recientemente son similares.³⁰ La pediatría, una práctica multidisciplinaria que incluye atención de emergencia e intensiva, pediatría general, neonatología y subespecialidades, genera una carga de trabajo demandante a nivel físico y mental.³¹ Hubo una asociación importante entre los problemas psicosociales del paciente y el agotamiento emocional, que

podría deberse al hecho de que los profesionales deben explicar tediosamente una y otra vez las necesidades de tratamiento de los pacientes, los posibles efectos secundarios, la interrupción de la asistencia a clases y de sus rutinas sociales, y la suspensión de las actividades recreativas, y a que deben aliviar la ansiedad de los cuidadores por asimilar la información sobre el tratamiento.³² Un considerable nivel de estrés laboral genera mayor agotamiento y quita energías para el trabajo diario.³¹ Este estudio mostró una correlación significativa entre el estrés laboral y el agotamiento emocional de los pediatras. Weigl et al., informaron datos parecidos.²⁸

Es necesario mencionar algunas limitaciones de este estudio. En primer lugar, su diseño transversal obstaculiza la posibilidad de establecer una relación causa-efecto, a diferencia de lo que pudieron lograr Pantaleoni et al.⁵ Por otro lado, los médicos que intervinieron en este estudio eran residentes y pediatras, y por lo tanto su experiencia y su tiempo de exposición a la disciplina de la pediatría eran diferentes. La enorme cantidad de médicos graduados en los últimos años se ve reflejada en el alto porcentaje de médicos pediatras jóvenes sin experiencia.³³ A fin de abordar esta limitación, usamos análisis univariantes y multivariantes para controlar los factores de confusión. Otro tema para tener en cuenta es que, mientras se realizaba el estudio, los médicos fueron asignados a diferentes rotaciones (por ejemplo, de cuidados intensivos a atención de pacientes ambulatorios), de modo que experimentaron distintas cargas de trabajo. Esto pudo influir en su actitud frente al trabajo y en sus respuestas al cuestionario.

Pese a estas limitaciones, este estudio ofrece una visión más profunda de la educación continua y la capacitación de los médicos pediatras. Los resultados registrados muestran asociaciones importantes entre una gran cantidad de factores de estrés percibidos relacionados con el trabajo y el agotamiento emocional de los pediatras. Las presiones en el rendimiento, que imponen limitaciones de tiempo, estuvieron estrechamente asociadas con el agotamiento emocional de los pediatras. De manera similar, los factores relacionados con el entorno laboral, como el establecimiento de metas inaccesibles y la falta de cortesía en las interacciones con colegas o subordinados, estuvieron estrechamente asociados con el agotamiento emocional. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios anteriores.^{21,24,34} Aunque existen pocas

pruebas prospectivas del efecto que los factores estresantes del contexto institucional tienen sobre el agotamiento emocional de los pediatras, los estudios realizados en otras especialidades médicas corroboran que el desequilibrio entre el esfuerzo y la recompensa tienen un impacto en el *burnout*.²⁸ Independientemente de los últimos ajustes en los salarios,²⁴ la desproporción en las remuneraciones y la falta de incentivos, promociones y reconocimiento de parte de los supervisores continúan siendo factores importantes asociados con el agotamiento emocional, tanto en este estudio como en estudios similares anteriores.^{24,28,35} El modelo desequilibrio esfuerzo-recompensa \square exige que el equilibrio entre los esfuerzos hechos en el trabajo y las recompensas recibidas se ejecute a través de tres dominios: salario, prestigio y seguridad en el empleo.^{24,28}

En conclusión, estos datos indican que el agotamiento emocional de los médicos de los departamentos de pediatría de los hospitales públicos es alto y que se relaciona con fuentes de estrés provenientes del entorno laboral y con el nivel de estrés autopercebido, pero no con factores sociodemográficos. Por lo tanto, debería abordarse el análisis y el correcto control de estas fuentes de estrés de manera que pueda mejorarse el entorno laboral de los pediatras y, por consiguiente, su eficiencia y satisfacción con el trabajo. ■

REFERENCIAS

- Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Occup Health* 1981;2:99-113.
- Pistelli Y, Perochena J, Moscoloni N, Tarrés MC. Síndrome de desgaste profesional en médicos pediatras. Análisis bivariado y multivariado. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):129-34.
- Martins AE, Davenport MC, Del Valle MP, et al. Impact of a brief intervention on the burnout levels of pediatric residents. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87(6):493-8.
- Al-Youbi RA, Jan MM. Burnout syndrome in pediatric practice. *Oman Med J* 2013;28(4):252-4.
- Pantaleoni JL, Augustine EM, Sourkes BM, Bachrach LK. Burnout in pediatric residents over a 2-year period: a longitudinal study. *Acad Pediatr* 2014;14(2):167-72.
- Wright JG, Khetani N, Stephens D. Burnout among faculty physicians in an academic health science centre. *Paediatr Child Health* 2011;16(7):409-13.
- Cavaliere TA, Daly B, Dowling D, Montgomery K. Moral distress in neonatal intensive care unit RNs. *Adv Neonatal Care* 2010;10(3):145-56.
- Conrad D, Kellar-Guenther Y. Compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction among Colorado child protection workers. *Child Abuse Negl* 2006;30(10):1071-80.
- Roth M, Morrone K, Moody K, Kim M, et al. Career burnout among pediatric oncologists. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(7):1168-73.
- Jan MM. Perception of pediatric neurology among non-neurologists. *J Child Neurol* 2004;19(1):1-5.

11. Branco RG, Garcia TT, Molon ME, Garcia PCR, et al. 1138 Burnout Syndrome Among Pediatricians: A Case Control Study Comparing Pediatric Intensivists and General Pediatricians. *Pediatr Res* 2010;68:564.
12. Passalacqua SA, Segrin C. The effect of resident physician stress, burnout, and empathy on patient-centered communication during the long-call shift. *Health Commun* 2012;27(5):449-56.
13. Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps G, Russell T, et al. Burnout and medical errors among American surgeons. *Ann Surg* 2010;251(6):995-1000.
14. Piko BF. Burnout, role conflict, job satisfaction and psychosocial health among Hungarian health care staff: A questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2006;43(3):311-8.
15. Brown SD, Goske MJ, Johnson CM. Beyond substance abuse: stress, burnout, and depression as causes of physician impairment and disruptive behavior. *J Am Coll Radiol* 2009;6(7):479-85.
16. Dyrbye LN, Thomas MR, Massie FS, Power DV, et al. Burnout and suicidal ideation among U.S. medical students. *Ann Intern Med* 2008;149(5):334-41.
17. Sonneck G, Wagner R. Suicide and burnout of physicians. *OMEGA-J Death Dying* 1996;33:255-63.
18. Rogers AC. Vulnerability, health and health care. *J Adv Nurs* 1997;26(1):65-72.
19. The World Bank: World Development Indicators 2015. [Acceso: 30 de enero de 2016] Disponible en: <http://data.worldbank.org/indicator>
20. Registro Nacional de Especialistas: Malasia. General Paediatrics 2015. [Acceso: 20 de enero de 2016] Disponible en: <https://www.nsr.org.my/list1view.asp?page=1>
21. Al-Dubai SAR, Rampal KG. Prevalence and associated factors of burnout among doctors in Yemen. *Field Study. J Occup Health* 2010;52(1):58-65.
22. Al-Dubai SAR, Al-Shaggaa MA, Rampal KG, Sulaiman NA. Factor structure and reliability of the Malay version of Perceived Stress Scale among medical students. *Malays J Med Sci* 2012;19(3):43-9.
23. Al-Dubai SAR, Ganasegeran K, Barua, Rizal AAM, et al, Evaluation of psychometric properties of the Malay version Perceived Stress Scale in two occupational settings in Malaysia. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(Suppl 2):S104-7.
24. Al-Dubai SAR, Ganasegeran K, Perianayagam W, Rampal KG. Emotional Burnout, Perceived Sources of Job Stress, Professional Fulfillment, and Engagement among Medical Residents in Malaysia. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:137620.
25. Lambert EG, Barton-Bellessa SM, Hogan NL. The Consequences of Emotional Burnout Among Correctional Staff. *Sage Open* 2015;5(2):1-15.
26. Maslach C, Schaufeli W, Leiter M. Job burnout. *Annu Rev Psychol* 2001;52:397-422.
27. Maslach C, Leiter M. Early predictors of job burnout and engagement. *J Appl Psychol* 2008;93(3):498-512.
28. Weigl M, Schneider A, Hoffmann F, Angerer P. Work stress, burnout, and perceived quality of care: a cross-sectional study among hospital paediatricians. *Eur J Pediatr* 2015;174(9):1237-46.
29. Galván ME, Vassallo JC, Rodríguez SP, Otero P, et al. Síndrome de desgaste profesional (burnout) en médicos de unidades de cuidados intensivos pediátricos en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):466-73.
30. Aksoy DY, Durusu Tanriover M, Unal S, Dizdar O, et al. Burnout syndrome during residency in internal medicine and pediatrics in a country without working time directive. *Int J Health Care Qual Assur* 2014;27(3):223-30.
31. Pantaleoni JL, Augustine EM, Sourkes BM, Bachrach LK. Burnout in Pediatric Residents Over a 2-Year Period: A Longitudinal Study. *Acad Pediatr* 2014;14(2):167-72.
32. Kohlsdorf M, Costa Jr AL. Psychosocial Impact of Pediatric Cancer on Parents: A Literature Review. *Paidéia (Ribeirão Preto)* 2012;22(51):119-29.
33. Quek DKL. "The Standards of Medical Education in Malaysia and Its Acceptability. Medico-Legal Society of Malaysia Conference. Royale Chulan Hotel, Kuala Lumpur. 16 Nov. 2011. [Acceso: 25 de octubre de 2016] Disponible en: <http://www.mpsr.org/2011/12/the-standards-of-medical-education-in-malaysia-and-its-acceptability/>
34. Yusoff MSB, Jie TY, Esa AR. Stress, stressors and coping strategies among house officers in a Malaysian hospital. *ASEAN Journal of Psychiatry* 2011;12(1):1-10.
35. Bowden MJ, Mukherjee S, Williams LK, DeGraves S, et al. Work-related stress and reward: an Australian study of multidisciplinary pediatric oncology healthcare providers. *Psychooncology* 2015; 24(11):432-8.

Emotional exhaustion is associated with work related stressors: a cross-sectional multicenter study in Malaysian public hospitals

Erwin J. Khoo, M.D.^a, Sami Aldubai, M.D., Mg.^b, Kurubaran Ganasegeran, M.D.^c, Bernice X. E. Lee, student^d, Nurul A. Zakaria, student^d and Kah K. Tan, M.D.^e

ABSTRACT

Introduction. Emotional exhaustion is an important component of burnout. Burnout is common among doctors. It affects the physical and mental health of doctors, their performance and the quality of care they provide. This study aimed to investigate the level and factors associated with emotional exhaustion among doctors in pediatric practice in Malaysia.

Population and methods. A self-administered questionnaire was used in this multicenter cross-sectional study. It included questions on the socio-demographics, work characteristics, Emotional Exhaustion, Perceived Stress Scale and sources of job stress. Descriptive, univariate and multivariate analysis were conducted using the SPSS software.

Results. A total of 197 doctors working in the Pediatric department in eight hospitals returned complete questionnaire. High and moderate emotional exhaustion was reported by 25.4% and 24.4% doctors, respectively. In bivariate analysis, 29 out of the 38 items of sources of stress showed significant association with emotional exhaustion ($p < 0.05$). The significant predictors of emotional exhaustion in the multivariate analysis were: scoring higher on the Perceived Stress Score, dealing with patient's psychosocial problems, disrespectful interactions with colleagues/subordinates, lack of appreciation from supervisors, lack of incentives and promotions, time pressures and deadlines to meet, and setting unrealistic goals of having them imposed on oneself ($p < 0.05$). The most common source of stress was dealing with difficult parents (80.2%).

Conclusions. Emotional exhaustion is associated with sources of stress in the workplace but not with socio-demographic factors.

Key words: burnout, professional, pediatrics, stress, workplace.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.212>

To cite: Khoo EJ, Aldubai S, Ganasegeran K, et al. Emotional exhaustion is associated with work related stressors: a cross-sectional multicenter study in Malaysian public hospitals. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):212-219.

- Department of Pediatrics, International Medical University, Malaysia.
- Faculty of Medicine, SEGI University, Selangor, Malaysia.
- Clinical Research Center, Seberang Jaya Hospital, Penang, Malaysia.
- School of Medicine, International Medical University, Malaysia.
- Department of Pediatrics, Tuanku Ja'afar Hospital, Seremban, Malaysia.

E-mail address:

Erwin J. Khoo, M.D.:
jayuan_khoo@imu.edu.my

Funding:

This study and its cash incentives for subjects as token of appreciation was funded from the International Medical University Research Grant(CSc/Sem6(36)2014).

Conflict of interest:

At the time of submission, Tan Kah Kee was Head of Pediatric Department at the Tuanku Ja'afar Seremban Hospital.

Received: 6-13-2016

Accepted: 10-24-2016

It is known that burnout is a major problem in Pediatric departments.²⁻⁶ There are many putative factors such as the stress of intensive neonatal care,⁷ the challenging adolescent, child custody issues, child abuse⁸ as well as the frequent need for interaction and careful communication with patients and their worried families. Pediatric subspecialists also have level of stress that raises significant concerns.⁹⁻¹¹ Although many published studies have described the prevalence of burnout in pediatric settings, to our knowledge the factors that contribute to burnout have not been documented.

This type of moral distress can lead to impaired quality of professional care, poor doctor-patient relationship, decreased empathy,¹² increased medical errors,¹³ low job satisfaction, attrition from the profession, conflict among colleagues,¹⁴ substance abuse¹⁵ and even suicide (attempted or accomplished)^{16,17} These factors can compromise the efficacy of the healthcare system and expose doctors to litigation.

As children remains one of the most vulnerable patient group in the hospital¹⁸ measures to improve optimal delivery of pediatric care are imperative to ensure that these healthcare providers are in a functional capacity to deliver their best in providing for children.

The purpose of this multicentre study was to determine the prevalence of emotional exhaustion in pediatric doctors (from house officers to specialist pediatricians) and to seek associated factors. We hypothesised that emotional exhaustion is linked to workplace factors. Avoidance or mitigation of these factors could lead to improvement in the provision of

INTRODUCTION

Burnout, a condition of emotional exhaustion affecting professionals in contact with people,¹ is an important occupational hazard in clinical services in hospital.

child healthcare and also overcome some of the negative perceptions of Pediatrics as a career.

POPULATION AND METHODS

Study Setting and Population

Pediatric Healthcare in Malaysia is mainly the responsibility of the Ministry of Health. It implements a universal healthcare system, which co-exists with the private healthcare system used mainly for elective pediatric procedures. The population of Malaysia in 2014 was estimated at 29.9 million, with 25% aged less than 14 years old¹⁹ and a total of 748 registered pediatricians in the country since year 2001 –one per 10,000 children–.²⁰

A total of 53 public hospitals with pediatrician(s) mainly manage the bulk of secondary acute child healthcare in the country. These hospitals accept admission of children less than 12 year-old, with some chronic childhood illnesses managed until the age of 18. The infant mortality rate is 6/1000 live births comparable to European countries.¹⁹

This cross-sectional study multicenter was conducted in eight public hospitals in Malaysia. A purposive typical case and maximum variation sampling strategy was used to ensure the selection of nationally representative sample of Pediatrics departments in public hospital. This type of sampling strategy was centered on: (1) geographical distribution and population density of the country (one hospital from Northern Region of West Malaysia; one hospital from East Malaysia; two hospitals from Southern Region of West Malaysia; and four hospitals from Central Region of West Malaysia where population are most dense in the country), (2) its designated tertiary referral state hospitals, (3) number of hospital beds; and (4) hospital with graduate housemanship training. We included all Ministry of Health doctors in those Pediatrics departments i.e. all house officers, medical officers, and specialist pediatricians in the cross-sectional multicenter study. Subjects with less than two months of active clinical pediatric experience and those who have no contact with pediatric patients were excluded. Doctors that are attached to the hospital who were employed by a university or an academic center (not from the Ministry of Health) were also excluded in the study.

Survey administration

Heads of Departments in the eight sampled

hospitals were invited to participate by official letters. Endorsements were obtained from national specialty organizations, and cover letters were included in specified mailings. A pediatrician from each hospital were identified and explained of the purpose and procedure of the study through a telephone conversation. The questionnaires with consent, simple instructions and information sheet were couriered with a reply envelope and paid postage to the identified pediatrician, except for the four hospitals in the Central Region of West Malaysia. Then, the consent form and questionnaires were distributed to all doctors within the department by the identified pediatrician during the following sessions where all doctors meet: Grand Ward Round sessions, Morning Hand-over sessions, and during Departmental Meetings. All participants were provided with standardized written and verbal instructions regarding survey completion and the anonymous collection of the data. All participants signed a consent form at the time of questionnaire distribution. Participants were requested to enter their Malaysian Medical Council Registration Number. This number was entered into the registration database to ensure respondents validity. The completed surveys were collected immediately at the end of the sessions, and by four weeks, all responses were couriered back to the authors. A direct approach was used for the Pediatric departments in the Central Region of West Malaysia, where surveys were distributed and collected by two co-authors personally. Completion of the surveys was optional; however, to encourage participation, doctors were given cash incentives of MYR 5 (USD 1.20) upon survey completion as token of appreciation.

Instruments

A self-administered questionnaire consisting of four parts was applied. The first part included questions on socio-demographics and work characteristics (gender, age, ethnicity, marital status, position, university graduated, number of average calls per month, and duration of working experience). The remaining parts included the Emotional Exhaustion (EE) subscale, the Perceived Sources of Job Stress, and the Perceived Stress Scale-10 (PSS-10) which were previously validated in a local setting.²¹⁻²⁴

We measure emotional exhaustion using the EE subscale of the validated Maslach Burnout Inventory Human Service Survey (MBI-HSS).

The EE subscale consists of 9 items which were answered by the respondents in terms of the frequency they experienced these feelings, on a 7-point Likert scale ranging from 0 (never) to 6 (everyday). A higher score indicated greater EE and accordingly, a higher emotional burnout.²¹ This instrument was validated in many previous studies. The Cronbach's alpha coefficient of the EE subscale reported here was 0.93. The factorial structure in the literature yielded one factor for the nine items of EE subscale. In this study the exploratory factor analyses of EE yielded one factor with given value greater than 1 (6.3). The one-factor solution accounted for 69.692% of the variance.

The Perceived Sources of Job Stress were assessed by using 38 items gathered by literature review. Respondents were asked "Do you think the following aspect is a source of stress to you?" The response for each item was optioned "Yes" or "No". Examples of sources of stress in this study included "fear of medical errors", "work overload on calls an long working hours", "family commitments and obligations" and "hostile

workplace environment". These questions were analysed individually, and not in a collective manner. The corresponding Cronbach's alpha coefficient was 0.874.

Perceived stress was measured by using the PSS-10 which allows assessing the degree of stressfulness perceived by each person.²² The participants were asked to respond to each question on a 5-point Likert scale ranging from 0 (never) to 4 (very often), indicating how often they had felt stressed within the past month. The scores ranged from 0 to 40, where higher scores indicated greater perceived stress.²³ The Malay version of PSS-10 was a validated measure of stress in the Malaysian population with satisfying psychometric properties and with a Cronbach's alpha coefficient of 0.71.^{22,23} The Cronbach's alpha coefficient of the perceived stress scale used in this study was 0.843.

Ethical considerations

This research protocol and its funding was registered and approved by the Joint Committee on Research & Ethics, International Medical

TABLE 1: Socio-demographics of respondents and its association with emotional exhaustion (n= 197)

Characteristics	N (%)	Mean (SD)	p value
Gender			
Male	54 (27.4)	19.9 (12.2)	0.328
Female	143 (72.6)	18.0 (11.4)	
Age			
Less than 30 years old	121 (61.4)	17.7 (11.1)	0.210
30 years old and above	76 (38.6)	19.9 (12.4)	
Ethnicity			
Malay	93 (47.2)	19.4 (11.3)	0.126
Chinese	76 (38.6)	19.0 (11.0)	
Indian	28 (14.2)	14.4 (13.7)	
Marital status			
Single	94 (47.7)	18.0 (10.8)	0.570
Married/Cohabiting	103 (52.3)	19.0 (12.4)	
Position			
House officer	74 (37.6)	18.5 (11.1)	0.741
Medical officer	93 (47.2)	18.1 (11.9)	
Specialist Pediatrician	30 (15.2)	20.0 (12.5)	
University graduated			
Overseas	80 (40.6)	16.9 (10.1)	0.092
Local	117 (59.4)	19.6 (12.5)	
Number of average calls per month			
4 and below	68 (34.5)	17.5 (10.7)	0.374
5 and above	129 (65.5)	19.0 (12.1)	
Duration of pediatrics working experience			
Less than 2 years	122 (61.9)	17.3 (10.9)	0.074
2 years and above	75 (38.1)	20.5 (12.6)	

University (CSc/Sem6(36)2014) and the Medical Research & Ethics Committee, Ministry of Health Malaysia (NMRR-15-144-24112). Funding including the cash incentives as tokens of appreciation was provided by the International Medical University Research Grant (CSc/Sem6(36)2014). Participants were given a brief explanation on the objectives of the study. Confidentiality was assured and consent was obtained from the participants.

Statistical analysis

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 was used to analyse the data in this study. Descriptive analysis was performed

on all the variables in the study. The 9 items of EE subscale were summed to obtain the total score for EE. The 10 items of the PSS were summed to obtain the total score for PSS. Normality was assessed for each continuous variable. EE total score was categorized into low, moderate and high to obtain the frequencies. Reliability analysis and exploratory factor structure analysis were conducted to validate the EE subscale. T-test and Analysis of Variance (ANOVA) test were used to compare the mean of emotional exhaustion score across the socio-demographic variables and sources of stress. Pearson correlation was used to assess the correlation between PSS and EE. Multiple linear regression was used to obtain

TABLE 2: Association between emotional exhaustion and perceived sources of job stress among respondents (n= 197)

Sources of job stress	Emotional exhaustion mean (SD)		p value
	Yes	No	
Acute intensive care in children	19.7 (11.0)	16.0 (12.7)	0.051
Chronic care in children	21.1 (11.9)	16.2 (10.9)	0.003
Crowded wards	20.7 (11.4)	13.4 (10.7)	<0.001
Dealing with difficult parents	19.3 (11.5)	15.5 (11.7)	0.072
Dealing with ethical issues e.g. end of life challenges	20.5 (11.8)	15.5 (10.8)	0.003
Dealing with patient's psychosocial problem	21.0 (11.4)	15.8 (11.3)	0.002
Difficult procedures in children	21.0 (11.0)	16.7 (12.2)	0.048
Disrespectful interactions with colleagues/subordinates	20.6 (11.4)	15.6 (11.4)	0.003
Emotional relationship	21.0 (11.8)	17.4 (11.4)	0.051
Family commitments and obligations	20.6 (11.8)	16.8 (11.2)	0.020
Fear of infection	22.2 (12.2)	17.2 (11.2)	0.010
Fear of medical errors	21.5 (11.7)	13.8 (9.8)	<0.001
Fear of medico legal issues	20.6 (11.8)	13.6 (9.7)	<0.001
Feeling of inadequate knowledge to meet work demands and objectives	19.7 (11.2)	15.5 (12.3)	0.034
Feeling of underpaid	21.8 (11.4)	16.0 (11.2)	<0.001
Feeling uncertain in this career path	22.3 (11.3)	15.3 (11.0)	<0.001
Feeling unsafe during work	23.6 (12.4)	17.4 (11.2)	0.008
Financial difficulties	21.9 (13.0)	17.6 (11.1)	0.059
Grief and guilt about patient death or unsatisfactory outcome	18.7 (12.0)	18.4 (11.4)	0.862
Hostile workplace environment	22.8 (10.6)	17.1 (11.6)	0.002
Insufficient protected research time or funding	19.6 (12.2)	17.9 (11.3)	0.351
Insufficient protected time for continuous medical education or learning	20.8 (10.8)	16.3 (12.1)	0.007
Involvement of mentor- mentee program	20.8 (11.6)	18.0 (11.6)	0.017
Lack of appreciation from patients or their parents	22.4 (14.0)	17.3 (10.5)	0.021
Lack of appreciation from supervisors	22.3 (11.3)	15.9 (11.2)	<0.001
Lack of facilities as workstation or for doctors on call	20.6 (12.0)	17.0 (11.2)	0.031
Lack of incentives and promotions	21.9 (12.0)	15.8 (10.6)	<0.001
Lack of opportunity in career training	20.0 (11.3)	17.1 (11.8)	0.074
Lack of resources when dealing with faulty equipments	20.1 (11.6)	15.3 (11.0)	0.006
Language barrier with patients	20.7 (12.0)	17.4 (11.3)	0.072
Nurse – physician conflicts	21.4 (11.4)	16.4 (11.4)	0.003
Physical or mental health problems	23.9 (12.7)	17.1 (10.8)	0.003
Setting unrealistic goals of having them imposed on oneself	21.7 (12.1)	17.5 (11.3)	0.004
Time pressures and deadlines to meet	22.9 (11.3)	14.2 (10.3)	<0.001
Unnecessary administrative paperwork and red tapes	20.3 (12.0)	15.8 (10.5)	0.006
Work demands affect personal and home life/imbalance between career and family	21.3 (11.6)	14.2 (10.4)	<0.001
Work overload, on calls and long working hours	20.5 (11.2)	15.0 (11.6)	0.002
Working with incompetent subordinates/colleagues	19.6 (11.6)	17.6 (11.6)	0.229

the most important predictors of emotional exhaustion. Collinearity and other assumptions were checked for and a p value <0.05 was set as the level of significance.

RESULTS

Socio-demographic characteristics

One hundred and ninety-seven participants returned complete questionnaires (response rate of 65%). The responders were more likely to be females (72.6%), married (52.3%), Malay (47.2%), aged less than 30 years (61.4%) and graduated overseas (59.4%). The majority were medical officers (47.2%) and had working experience of less than two years (61.9%) (Table 1).

Sources of job stress among respondents

The most common sources of stress reported by respondents were: "dealing with difficult parents" (80.2%), "feeling of inadequate knowledge to meet work demands" (72.6%), "crowded wards" (70.6%), "fear of medico legal issues" (70.1%) and "dealing with acute intensive care children" (68.5%).

Factorial based validity and internal consistency of the EE

Factorial validity of the EE was examined using exploratory factor analysis. It showed that the English version of EE used in this study has one factor which supports that EE is one component. Cronbach's alpha for the 9 items of the EE was 0.93. This indicates that the EE subscale is a valid and a reliable instrument for measuring "emotional burnout" among Malaysian doctors.

Emotional exhaustion and its associated factors

Using the EE subscale of the MBI-HSS, the EE total score was categorized into low, moderate

and high by summing the raw scores and then categorizing as low (less or equal to 16), moderate (17-26) or high (greater or equal to 27).^{21,24} The mean EE of doctors was 18.5 ± 11.6 and the EE score ranged from 0 to 48.

Fifty doctors (25.4%) showed high, 48 (24.4%) showed moderate and 99 (50.2%) showed low emotional exhaustion. To examine the factors associated with emotional exhaustion in bivariate analysis, we used the total score of emotional exhaustion as a continuous variable. There was no significant association between emotional exhaustion and the socio-demographic variables ($p >0.05$) (Table 1). To examine the association between emotional exhaustion and perceived sources of job stress, mean total score emotional exhaustion was compared between those who answered "yes" and those who answered "no" on each source of stress. Table 2 showed that 29 out of the 38 items showed significant association with emotional exhaustion ($p <0.05$) in which the mean EE score was higher among those who answered "yes" compared to those who answered "no". Pearson correlation analysis showed positive and significant correlation between PSS and emotional exhaustion ($r=0.625$, $p <0.001$).

In the multivariate analysis (Table 3), all the variables showing significant association with emotional exhaustion were included. The adjusted R square = 0.48 meant that 48% of the variability of Emotional Exhaustion is explained by the model. The total model was significant ($p <0.05$). Collinearity statistics shows no collinearity between the variables because the values of tolerance and variance inflation factor are within the recommended values.

DISCUSSION

The MBI-HSS inventory consisted of three subscales: EE, Depersonalization and Personal

TABLE 3: Multivariate analysis: predictors of emotional exhaustion

	B	Beta	p	95% CI	
				Lower	Upper
Perceived stress score	1.373	0.574	<.001	1.111	1.635
Dealing with difficult parents	2.999	-0.103	0.073	0.281	6.279
Dealing with patient's psychosocial problem	2.907	0.125	0.023	0.399	5.415
Disrespectful interactions with colleagues/subordinates	2.719	0.115	0.041	0.118	5.321
Lack of appreciation from supervisors	3.379	0.143	0.019	0.563	6.194
Lack of incentives and promotions	3.010	0.129	0.032	0.267	5.753
Lack of opportunity in career training	2.727	-0.118	0.055	-5.513	0.059
Time pressures and deadlines to meet	4.403	0.190	0.001	1.782	7.024
Setting unrealistic goals of having them imposed on oneself	3.242	-0.120	0.035	0.232	6.253

B: Regression estimate; Beta: Standardized co-efficient; CI: Confidence Interval.

Accomplishment.¹ We used the EE subscale to measure “emotional exhaustion” because it is the most significant dimension of burnout in the MBI. The EE dimension refers to the feeling of being drained and fatigued emotionally and psychologically from work.²⁵ It was reported that EE is a critical element of burnout in the literature and it is the most widely reported and analyzed dimension among the three subscales of burnout. Maslach et al., reported that “when people describe themselves as experiencing burnout, they are most often referring to the experience of emotional exhaustion”.²⁶ In addition, EE has been shown to lead to depersonalization and cynicism.²⁷

This study is the first in Malaysia exploring the factors associated with emotional exhaustion in the pediatric setting. Pediatricians have a higher risk of professional burnout, given the frequency, duration, and emotional intensity of bi-directional clinical interactions between children and their caregivers.²⁸

Of the 197 doctors surveyed, 25.4% showed high level of emotional exhaustion. A similar rate was reported among pediatricians in Argentina.²⁹ Prevalence rates were higher in Saudi Arabia (34%)⁴ but lower in Germany (10%).²⁸

This study found that perceived stress, clinical management and clinical work environmental factors exhibited significant associations with emotional exhaustion. Reported figures on affected pediatricians vary across nations. Most studies hypothesize that pediatrician’s emotional burnout is associated with demographic characteristics, hospital work environment and resources, clinical management or personal factors.²⁸ The demographic data here reported did not exhibit significant associations with emotional exhaustion. Similar findings were reported recently.³⁰ Pediatrics, a multi-disciplinary practice that includes emergency and intensive care, general pediatrics, neonatology, and subspecialties, generates a workload that is physically and mentally demanding.³¹ There was a significant association between patient’s psycho-social problem and emotional exhaustion. The need for tedious repetition to explain patient’s treatment needs, potential side-effects, interruption of school and social routines, suspension to leisure and to mitigate caregivers’ anxiety with the need to assimilate treatment information could explain this association.³² Substantial work stress triggers increased exhaustion and reduced vigor in daily clinical

work.³¹ This study showed significant correlation between work stress and emotional exhaustion among pediatricians. Weigl et al. reported similar findings.²⁸

Some limitations in this communication have to be mentioned. Firstly, its cross sectional design hinders the possibility of establishing a cause and effect relationship in contrast with achieved by Pantaleoni et al.⁵ Furthermore, doctors here involved vary from house-officers to pediatricians and therefore differ in experiences and in duration of exposure into the pediatric discipline. The high percentage of young inexperienced pediatric doctors could be reflected from the glut of medical graduates over the recent years.³³ To address this limitation, we used univariate and multivariate analysis to adjust for confounders. Another consideration is that doctors were assigned to different rotations (e.g. intensive care rotations versus outpatient care) when the study was conducted, so experienced different level of clinical workload. This could influence their attitude towards work and their questionnaire responses.

Despite these limitations, this study offers a deeper insight into the continuous education and training of a pediatric doctor. Registered results exhibited significant associations between a myriad of perceived work related stressors with pediatricians’ emotional exhaustion. Performance pressures that impose time limitations were significantly associated with pediatricians’ emotional exhaustion. Similarly, workplace factors such as unrealistic goals and disrespectful interactions with colleagues or subordinates were significantly associated with emotional exhaustion. These results reveal similar to those obtained in previous studies.^{21,24,34} Although prospective evidence on the impact of organizational contextual stressors of emotional exhaustion in pediatricians is scarce, studies in other medical specialties corroborate the impact of effort-reward imbalance on burnout.²⁸ Regardless of recent salary adjustments,²⁴ imbalanced remuneration, lack of incentives, promotion and appreciation from supervisors remained significant factors associated with emotional exhaustion in this, as in previous similar studies.^{24,28,35} The Effort-Reward Imbalance Model requires the balance between work efforts and rewards to be executed through three domains: salary, prestige, and job security.^{24,28}

In conclusion, these data indicate that emotional exhaustion of doctors in Pediatric

departments at public hospital was high and related with sources of stress in the workplace and the level of self-perceived stress but not with socio-demographic factors. Consequently, these sources should be addressed and appropriately managed to improve the pediatrics working environment and thereby enhance efficiency and job satisfaction.

Abbreviations:

ANOVA: Analysis of Variance; EE: Emotional Exhaustion; MBI-HSS: Maslach Burnout Inventory-Human Service Survey; PSS: Perceived Stress Scale; SPSS: Statistical Package for Social Sciences. ■

REFERENCES:

- Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Occup Health* 1981;2:99-113.
- Pistelli Y, Perochena J, Moscoloni N, Tarrés MC. Síndrome de desgaste profesional en médicos pediatras. Análisis bivariado y multivariado. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):129-34.
- Martins AE, Davenport MC, Del Valle MP, et al. Impact of a brief intervention on the burnout levels of pediatric residents. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87(6):493-8.
- Al-Youbi RA, Jan MM. Burnout syndrome in pediatric practice. *Oman Med J* 2013;28(4):252-4.
- Pantaleoni JL, Augustine EM, Sourkes BM, Bachrach LK. Burnout in pediatric residents over a 2-year period: a longitudinal study. *Acad Pediatr* 2014;14(2):167-72.
- Wright JG, Khetani N, Stephens D. Burnout among faculty physicians in an academic health science centre. *Paediatr Child Health* 2011;16(7):409-13.
- Cavaliere TA, Daly B, Dowling D, Montgomery K. Moral distress in neonatal intensive care unit RNs. *Adv Neonatal Care* 2010;10(3):145-56.
- Conrad D, Kellar-Guenther Y. Compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction among Colorado child protection workers. *Child Abuse Negl* 2006;30(10):1071-80.
- Roth M, Morrone K, Moody K, Kim M, et al. Career burnout among pediatric oncologists. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(7):1168-73.
- Jan MM. Perception of pediatric neurology among non-neurologists. *J Child Neurol* 2004;19(1):1-5.
- Branco RG, Garcia TT, Molon ME, Garcia PCR, et al. 1138 Burnout Syndrome Among Pediatricians: A Case Control Study Comparing Pediatric Intensivists and General Pediatricians. *Pediatr Res* 2010;68:564.
- Passalacqua SA, Segrin C. The effect of resident physician stress, burnout, and empathy on patient-centered communication during the long-call shift. *Health Commun* 2012;27(5):449-56.
- Shanafelt TD, Balch CM, Bechamps G, Russell T, et al. Burnout and medical errors among American surgeons. *Ann Surg* 2010;251(6):995-1000.
- Piko BF. Burnout, role conflict, job satisfaction and psychosocial health among Hungarian health care staff: A questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2006;43(3):311-8.
- Brown SD, Goske MJ, Johnson CM. Beyond substance abuse: stress, burnout, and depression as causes of physician impairment and disruptive behavior. *J Am Coll Radiol* 2009;6(7):479-85.
- Dyrbye LN, Thomas MR, Massie FS, Power DV, et al. Burnout and suicidal ideation among U.S. medical students. *Ann Intern Med* 2008;149(5):334-41.
- Sonneck G, Wagner R. Suicide and burnout of physicians. *OMEGA-J Death Dying* 1996;33:255-63.
- Rogers AC. Vulnerability, health and health care. *J Adv Nurs* 1997;26(1):65-72.
- The World Bank: World Development Indicators 2015. [Accessed on: January 30, 2016] Available at: <http://data.worldbank.org/indicator>
- National Specialist Register: Malaysia. General Paediatrics 2015. [Accessed on: January 20, 2016] Available at: <https://www.nsr.org.my/list1view.asp?page=1>
- Al-Dubai SAR, Rampal KG. Prevalence and associated factors of burnout among doctors in Yemen. *Field Study. J Occup Health* 2010;52(1):58-65.
- Al-Dubai SAR, Al-Shaggaa MA, Rampal KG, Sulaiman NA. Factor structure and reliability of the Malay version of Perceived Stress Scale among medical students. *Malays J Med Sci* 2012;19(3):43-9.
- Al-Dubai SAR, Ganasegeran K, Barua, Rizal AAM, et al. Evaluation of psychometric properties of the Malay version Perceived Stress Scale in two occupational settings in Malaysia. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(Suppl 2):S104-7.
- Al-Dubai SAR, Ganasegeran K, Perianayagam W, Rampal KG. Emotional Burnout, Perceived Sources of Job Stress, Professional Fulfillment, and Engagement among Medical Residents in Malaysia. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:137620.
- Lambert EG, Barton-Bellessa SM, Hogan NL. The Consequences of Emotional Burnout Among Correctional Staff. *Sage Open* 2015;5(2):1-15.
- Maslach C, Schaufeli W, Leiter M. Job burnout. *Annu Rev Psychol* 2001;52:397-422.
- Maslach C, Leiter M. Early predictors of job burnout and engagement. *J Appl Psychol* 2008;93(3):498-512.
- Weigl M, Schneider A, Hoffmann F, Angerer P. Work stress, burnout, and perceived quality of care: a cross-sectional study among hospital paediatricians. *Eur J Pediatr* 2015;174(9):1237-46.
- Galván ME, Vassallo JC, Rodríguez SP, Otero P, et al. Síndrome de desgaste profesional (burnout) en médicos de unidades de cuidados intensivos pediátricos en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):466-73.
- Aksoy DY, Durusu Tanriover M, Unal S, Dizdar O, et al. Burnout syndrome during residency in internal medicine and pediatrics in a country without working time directive. *Int J Health Care Qual Assur* 2014;27(3):223-30.
- Pantaleoni JL, Augustine EM, Sourkes BM, Bachrach LK. Burnout in Pediatric Residents Over a 2-Year Period: A Longitudinal Study. *Acad Pediatr* 2014;14(2):167-72.
- Kohlsdorf M, Costa Jr AL. Psychosocial Impact of Pediatric Cancer on Parents: A Literature Review. *Paidéia (Ribeirão Preto)* 2012;22(51):119-29.
- Quek DKL. "The Standards of Medical Education in Malaysia and Its Acceptability. Medico-Legal Society of Malaysia Conference. Royale Chulan Hotel, Kuala Lumpur. 16 Nov. 2011. [Accessed on: October 25, 2016] Available at: <http://www.mpsr.org/2011/12/the-standards-of-medical-education-in-malaysia-and-its-acceptability/>
- Yusoff MSB, Jie TY, Esa AR. Stress, stressors and coping strategies among house officers in a Malaysian hospital. *ASEAN Journal of Psychiatry* 2011;12(1):1-10.
- Bowden MJ, Mukherjee S, Williams LK, DeGraves S, et al. Work-related stress and reward: an Australian study of multidisciplinary pediatric oncology healthcare providers. *Psychooncology* 2015; 24(11):432-8.

Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños con enfermedad renal crónica y trasplante renal

High prevalence of vitamin D deficiency among children with chronic kidney disease and kidney transplant

Dra. Paula Coccia^a, Dra. Juliana Blazquez^a, Dra. Maritza Contreras^a,
Dra. Verónica Ferraris^a, Dra. Claudia Raddavero^a, Dra. Lidia Ghezzi^a,
Dr. Julio Busaniche^b, Dr. Gonzalo Beneitez^b, Dra. Andrea Kozak^c y Dr. Jorge Ferraris^a

RESUMEN

Introducción. la deficiencia de vitamina D (25OHD) es muy común en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Los objetivos de este trabajo fueron determinar la prevalencia del déficit de 25OHD en niños con ERC e identificar factores de riesgo. Se estableció la correlación entre 25OHD y paratohormona molécula intacta.

Población y métodos. Estudio transversal realizado entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Se incluyeron pacientes menores de 19 años con y sin ERC.

Resultados. Se incluyeron 167 pacientes. Grupo 1 (controles sanos): 32 participantes; grupo 2 (ERC, estadios 2-4, filtrado glomerular entre 89 y 15 ml/min / 1,73 m²): 34 pacientes; grupo 3 (estadio 5, en diálisis): 46 pacientes; y grupo 4 (trasplantados renales): 55 pacientes.

Presentaron deficiencia de 25OHD 12,5% de los controles sanos y 32% de los pacientes con ERC (p= 0,025).

El 23% de los pacientes del grupo 2, el 51% del grupo 3 y el 22% del grupo 4 presentaron deficiencia de 25OHD; el valor medio de 25OHD de los pacientes en diálisis fue significativamente menor que en el resto de los grupos. Los predictores de deficiencia de 25OHD fueron la hipoalbuminemia, ERC avanzada y la procedencia de la región Noroeste. La paratohormona molécula intacta fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con deficiencia y mostró una correlación inversa con los valores de 25OHD.

Conclusión. El 32% de los pacientes con ERC presentó deficiencia de 25OHD; en el estadio 5 (diálisis), alcanzó el 51%. Los predictores de deficiencia fueron hipoalbuminemia, ERC avanzada y la procedencia del noroeste.

Palabras clave: deficiencia de vitamina D, enfermedad renal crónica, diálisis, hiperparatiroidismo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.220>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.220>

- Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Paula Coccia,
paula.coccia@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Como única fuente de financiación para este trabajo, la Dra. Juliana Pamela Blazquez recibió una beca de perfeccionamiento de la Sociedad Argentina de Pediatría, que la ayudó en su desarrollo, de 6 meses de duración, en 2013.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 30-8-2016

Aceptado: 19-12-2016

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina D es muy común en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).¹⁻³ Esta vitamina participa, fundamentalmente, en la regulación del metabolismo fosfocálcico, pero también cumple importantes funciones en la prevención del riesgo cardiovascular, las enfermedades infecciosas y autoinmunes, y la progresión de la ERC.^{2,4,5}

Los factores que determinan este aumento de riesgo cardiovascular y óseo comienzan, sin duda, en el período predialítico y se incrementan durante la etapa de terapia de sustitución renal con diálisis o trasplante.^{4,6-9}

Algunos estudios realizados en niños con ERC demostraron que la administración de vitamina D reducía la proteinuria y disminuía la progresión de enfermedad renal.⁵ El tratamiento con vitamina D en pacientes con ERC mejora la supervivencia a largo plazo y disminuye el riesgo cardiovascular.^{10,11}

El nivel circulante de 25OH vitamina D (25OHD) es el mejor marcador del estado de un individuo en relación con los niveles de vitamina D, debido a su vida media prolongada en la circulación y a que no se acumula en ningún tejido. Su medición refleja la vitamina D que se ingiere con la dieta, la que se produce por acción de la luz solar sobre la piel y la que se forma en el hígado a partir de los depósitos del tejido adiposo.³

Sin embargo, los niveles pueden

Cómo citar: Coccia P, Blazquez J, Contreras M, et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños con enfermedad renal crónica y trasplante renal. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):220-226.

variar en las distintas estaciones del año, de acuerdo con el tiempo de exposición a la luz solar, el uso de pantallas solares, la ingesta alimentaria y la pérdida urinaria de la proteína transportadora de vitamina D.^{10,11}

Se han realizado, en diferentes partes del mundo, estudios para determinar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en niños con ERC. Dicha deficiencia oscila entre el 30% y el 50% en esta población.¹¹⁻¹⁵ Estos trabajos fueron realizados en Europa y Estados Unidos, pero hay muy poca información en relación con este tema en América Latina.¹⁶

Los objetivos de este trabajo fueron determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en niños con ERC, identificar factores de riesgo asociados y la relación con el nivel de paratohormona molécula intacta (PTHi).

POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, analítico realizado en los Servicios de Clínica Pediátrica y Nefrología Pediátrica del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre enero de 2013 y diciembre de 2015.

Pacientes: se incluyeron 1) pacientes desde 1 a 19 años con ERC en estadios 2-5, filtrado glomerular (FG) entre 0 y 89 ml/min/1,73 m²; 2) niños trasplantados renales con injerto funcionante y FG mayor de 30 ml/min/1,73 m², estable, por lo menos durante los 6 meses previos al ingreso en el estudio; y 3) niños menores de 19 años sanos atendidos en el Consultorio de Pediatría que debían realizar algún control de laboratorio de rutina o prequirúrgico (grupo control).

Se excluyeron niños que padecían trastornos endocrinológicos primarios relacionados con el metabolismo fosfocálcico, insuficiencia hepática, trastornos digestivos relacionados con enfermedad de malabsorción, alergia al gluten, uso de anticonvulsivantes, uso prolongado de corticoides en altas dosis y pacientes sometidos a paratiroidectomía. Los pacientes trasplantados renales recibían corticoides en dosis bajas como parte de su esquema inmunosupresor (0,1-0,3mg/kg/día).

El protocolo de inmunosupresión utilizado en nuestro centro se basa en un triple esquema con metilprednisolona, tacrolimus y micofenolato mofetil. Los pacientes que recibieron injertos de donantes cadavéricos realizaron un tratamiento de inducción con timoglobulina y corticoides, y los que recibieron órganos de donantes vivos relacionados, corticoides y daclizumab o basiliximab.

Los pacientes en diálisis realizaban diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis en forma estable, por lo menos, durante 3 meses.

Procedimientos y definiciones del estudio

Los pacientes que consultaron durante el período de estudio que reunían los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el protocolo.

Se eligieron como controles sanos niños sin ERC atendidos en el Consultorio de Pediatría que debían realizar algún control de laboratorio de rutina o prequirúrgico.

Se determinaron valores de laboratorio en sangre de 25OHD, calcio, fósforo, creatinina, PTHi y albúmina, como así también el valor de peso y talla para los cálculos correspondientes de FG, índice de masa corporal y puntaje Z para la talla. En la mayoría de los casos, coincidieron con sus controles habituales para no modificar la frecuencia del seguimiento.

Se especificó el momento del año en que fue tomada la muestra, la medicación habitual que recibía cada paciente y, en caso de recibir aporte exógeno de vitamina D2 o D3, se especificó el principio activo y la dosis recibida para analizar, posteriormente, su probable relación con las variables en cuestión. Muchos pacientes recibían medicaciones que contenían polivitamínicos; para el análisis en relación con el aporte de suplementos con vitamina D, se consideraron solamente aquellos que contenían más de 400 UI/día.

Definición de enfermedad renal crónica

FG < 90 ml/min/1,73 m² durante un período mayor de 3 meses. Se clasificó de acuerdo con los estadios determinados internacionalmente en *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group 2012*.¹⁷

Estadio 2: FG 89-60 ml/min/1,73 m²; estadio 3: FG 59-30 ml/min/1,73 m²; estadio 4: FG 29-15 ml/min/1,73 m²; estadio 5: FG < 15 ml/min/1,73 m² (requiere depuración extrarrenal, diálisis y/o trasplante renal).

El FG se calculó utilizando la fórmula de Schwartz *bedside* de 2009¹⁸ a partir del valor de creatinina plasmática determinado por el método cinético de Jaffé, con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia y con la mínima desviación respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica.

Se consideraron niveles óptimos de PTHi en

cada estadio los siguientes valores: en los estadios 2 y 3, 35-70 pg/ml; en el estadio 4, 71-110 pg/ml; en el estadio 5, 200-300 pg/ml.^{19,20}

Se realizó la determinación de los niveles de 25OHD según el método de radioinmunoensayo.

A partir del valor de 25OHD, se determinaron categorías: deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) y nivel adecuado de vitamina D (\geq 20 ng/ml).

Los niveles de 25OHD fueron considerados la variable de estudio principal del trabajo.

Las causas de ERC se categorizaron como anomalías congénitas de la vía urinaria (dentro de esta categoría, se incluyeron la hipoplasia o displasia renal, displasia renal multiquística y las uropatías obstructivas), esclerosis focal y segmentaria (EFS), síndrome urémico hemolítico (SUH) y otras causas (en esta categoría, se incluyeron las enfermedades glomerulares diferentes de la EFS, poliquistosis renal y otras enfermedades congénitas menos frecuentes).

Solo el 15% de las muestras fueron tomadas en invierno.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética de nuestra Institución. Los pacientes fueron incluidos luego de la firma del consentimiento informado por parte de sus padres.

Se solicitó el asentimiento a los niños para su inclusión en el estudio cuando correspondía por la edad.

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño de la muestra: dado que la prevalencia de ERC en niños menores de 19 años es, aproximadamente, 60 por millón de habitantes menores de 19 años, considerando un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, 130 pacientes debían ser incluidos en el estudio.

Las variables continuas se expresaron en medianas y rangos o en medias \pm desvío estándar (DE), en caso de distribuciones no normales o normales, respectivamente. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y frecuencias.

Se analizaron las diferencias entre dos grupos de pacientes con ERC, con y sin deficiencia de 25OHD, utilizando las pruebas T de Student para muestras independientes o prueba U de Mann Whitney según fuera necesario. Las diferencias entre los grupos de pacientes estudiados se compararon mediante el análisis de varianza

(*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés). Las comparaciones postest se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos. Las variables cualitativas se analizaron a través de Chi cuadrado o test de Fisher, según correspondiera.

Se realizó un análisis de regresión logística en los pacientes con ERC para establecer factores de riesgo de deficiencia de 25OHD. Las variables incluidas en el modelo fueron las que, en el análisis univariado, presentaron una $p < 0,1$.

Las variables independientes analizadas fueron la edad, el sexo, los niveles de PTHi, albúmina, la enfermedad de base, el estadio de ERC y el puntaje Z para la talla y la región argentina de procedencia.

El programa utilizado para el análisis estadístico fue SPSS Windows (versión 22).

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 167 pacientes que aceptaron participar en el estudio y completaron su evaluación.

Se agruparon de la siguiente manera:

Grupo 1 (controles sanos): 32 pacientes.

Grupo 2 (ERC, estadios 2-4): 34 pacientes.

Grupo 3 (ERC, estadio 5, en diálisis): 46 pacientes, con tiempo medio en diálisis de 8 meses (rango 0,6-48 meses); 16 pacientes realizaban hemodiálisis y 30, DP.

Grupo 4 (pacientes trasplantados renales): 55 pacientes, con un promedio de vida del injerto renal de 3,1 años (rango 0,6-11).

En la *Tabla 1*, se detallan las características de los distintos grupos estudiados.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la estación del año en que se realizó la determinación de 25OHD. En relación con los participantes del estudio que recibían suplemento de vitamina D, solo hubo diferencia estadísticamente significativa en los pacientes en diálisis (*Tabla 1*).

Presentaron deficiencia de 25OHD el 12,5% (4/32) del grupo 1 (controles sanos) y el 32% (44/135) de los pacientes con ERC ($p = 0,025$).

En relación con los diferentes subgrupos de niños con ERC, el 23% de los pacientes del grupo 2 (ERC en estadios 2-4), el 51% del grupo 3 (ERC en estadio 5) y el 22% del grupo 4 (trasplantados renales) presentaron deficiencia de 25OHD. El valor medio de 25OHD de los pacientes en diálisis fue significativamente menor que en el resto de los grupos (*Figura 1*).

Los pacientes que tenían deficiencia de 25OHD presentaban valores más elevados de PTHi, fosfatemia más elevada y menor FG. Fue más probable la deficiencia de 25OHD en aquellos que tenían EFS como causa de ERC, hipoalbuminemia

y provenían de la región norte u oeste (Cuyo) de la República Argentina (Tabla 2).

La Tabla 3 resume el análisis de regresión logística multivariado, realizado para establecer predictores de deficiencia de 25OHD.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes estudiados (n: 167)

Características clínicas	Grupo 1 Controles sanos (n= 32)	Grupo 2 ERC en estadios 2-4 (n= 34)	Grupo 3 ERC en estadio 5 (n= 46)	Grupo 4 Tx (n= 55)	Valor de p
Edad media DE (años)	10,9 (± 4,5)	10 (± 5)	10,3 (± 5)	11,5 (± 4,5)	0,39
Varones	56%	64%	50%	58%	0,98
Anormalidades congénitas de la vía urinaria	-	17 (50%)	20 (43%)	29 (52%)	0,90
EFS	-	2 (6%) [#]	12 (26%) [#]	7 (13%)	0,015*
SUH	-	4 (13%)	4 (9%)	6 (11%)	0,25
Otras causas	-	10 (30%)	10 (22%)	13 (24%)	0,26
PTHi (media, DE) (pg/mL)	34,8 ± 16 [#]	141 ± 142 [#]	560 ± 400 [#]	80 ± 42	< 0,0001*
25OHD (media DE) (ng/mL)	28,9 ± 10,7	32 ± 14,7 [#]	22 ± 13 [#]	27,4 ± 11,2	0,005*
Calcemia (media, DE) (mg/dl)	9,79 ± 0,4 [#]	9,83 ± 0,6 [#]	9,09 ± 0,9 [#]	9,54 ± 0,4	0,00001*
Fosfatemia (media, DE) (mg/dl)	4,5 ± 0,7 [#]	4,8 ± 0,9	5,9 ± 1,4 [#]	4,7 ± 0,7	0,00009*
Puntaje Z (media, DE)	0,16 ± 0,1 [#]	-1,32 ± 1,69*	-1,62 ± 1,59 [#]	-1,96 ± 1,69 [#]	< 0,0001*
Suplemento con vitamina D (400 UI)	0%	9 (26%)	18 (42%)*	9 (17%)*	0,021*
FG (ml/' / 1,73m ³) (media, DE)	100 ± 15 [#]	33,3 ± 18 [#]	-	77,8 ± 27	< 0,0001*
IMC (media, DE)	18 ± 7,5	17 ± 5	16,8 ± 2,3 [#]	20,4 ± 5,5 [#]	0,001*

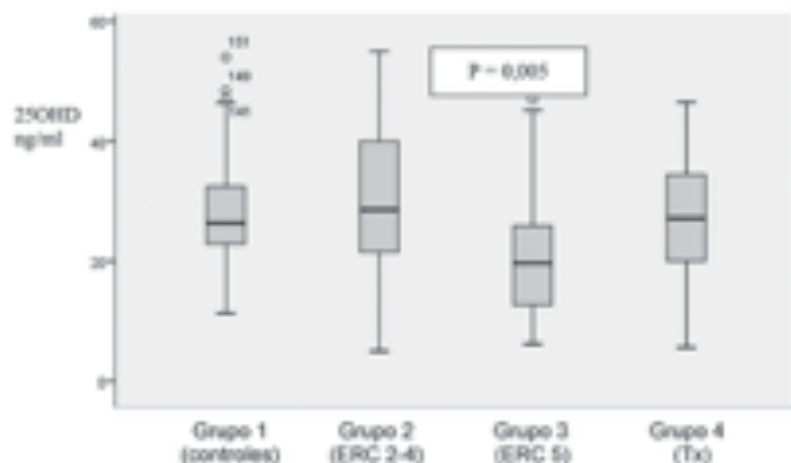
UI: unidades internacionales.

En los valores señalados con *, se muestran las diferencias estadísticamente significativas.

En los valores señalados con #, se muestran las diferencias ente los grupos.

ERC: enfermedad renal crónica; Tx: trasplante renal; SUH: síndrome urémico hemolítico; EFS: esclerosis focal y segmentaria; DE: desvío estándar; FG: filtrado glomerular; PTHi: paratohormona molécula intacta; IMC: índice de masa corporal.

FIGURA 1. Diagrama de caja y bigotes de los niveles de vitamina D en los grupos de pacientes estudiados (controles, enfermedad renal crónica en estadios 2-4, enfermedad renal crónica en estadio 5 en hemodiálisis o diálisis peritoneal, pacientes trasplantados renales)



Los valores de p fueron estimados por el análisis de varianza con comparaciones múltiples *post hoc*.

* p= 0,005 para los valores de 25OHD en relación con los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 2-4 vs. en estadio 5 (diálisis).

ERC: enfermedad renal crónica; Tx: trasplante renal.

Los predictores significativos fueron los estadios más avanzados de ERC y la procedencia de la región Noroeste del país.

La amplitud del intervalo de confianza es muy grande para la covariable albúmina menor de 2,5 g/dl y, si bien el resultado es estadísticamente significativo, indica la necesidad de aumentar el tamaño de muestra para mejorar la estimación.

La PTHi fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con ERC con 25OHD menor de 20 ng/ml y mostró una correlación inversa con los valores de 25OHD ($r: -0,33, p = 0,0005$).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro trabajo es revelar la presencia de deficiencia de 25OHD en el 32% de un grupo de niños con ERC estudiados. Esta prevalencia es significativamente más elevada si la comparamos con un grupo control de niños y adolescentes sanos con características similares en cuanto a edad, sexo y procedencia, que presentaban 12%.

Como ya hemos mencionado, la deficiencia de vitamina D es frecuente en niños con ERC y nuestros datos coinciden con publicaciones previas.¹¹⁻¹⁶

TABLA 2. Características de los niños con enfermedad renal crónica en función de los niveles de vitamina D (n: 135)

Característica	Global	25OHD < 20 ng/ml	25OHD ≥ 20 ng/ml	Valor de p
Edad (años)	10,7 ± 4,8	11,4 ± 4,3	10,4 ± 5	0,23
Género masculino	72 (43%)	22 (51%)	50 (54%)	0,73
IMC	18,6 ± 5,2	19,5 ± 5	18,1 ± 5	0,17
Puntaje Z de talla	-1,7 ± 1,6	-1,6 ± 1,3	-1,7 ± 1,8	0,73
PTHi (pg/mL)	118 (66-324)	201	91	0,019*
Calcemia (mg/dl)	9,5 ± 0,7	9,3 ± 0,9	9,6 ± 0,6	0,09
Fosfatemia (mg/dl)	5 ± 1	5,5 ± 1,4	4,9 ± 1	0,009*
FG (ml/' / 1,73 m ³)	40,5 ± 39	30,7 ± 40	45 ± 38	0,04*
Muestras tomadas en invierno	15%	19%	12%	0,3
Suplemento de vitamina D	36 (27%)	18 (45%)	18 (20%)	0,003*
Causa de ERC				0,002*
Anomalías de las vías urinarias	66 (49%)	26%	74%	
EFS	21 (16%)	67%	33%	
SUH	15 (11%)	13%	87%	
Otras	33 (24%)	32%	68%	
Hipoalbuminemia	11 (8%)	90%	10%	0,0001*
Región argentina de procedencia				0,003*
Norte	9 (7%)	79%	21%	
Centro	10 (7,5%)	0%	100%	
Cuyo	3 (2%)	67%	33%	
Buenos Aires	107 (79%)	33%	67%	
Patagonia	6 (4,5%)	17%	83%	

Los datos se expresan en medias y desvío estándar o porcentaje y número de pacientes.

PTHi, en mediana y percentilo 25-75.

EFS: esclerosis focal y segmentaria; SUH: síndrome urémico hemolítico; IMC: índice de masa corporal;

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; PTHi: parathormona molécula intacta.

En los valores señalados con *, se muestran los grupos con diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 3. Análisis de regresión logística para los determinantes predictores de deficiencia de 25OHD

Covariable	Odds ratio (95% de intervalo de confianza)	Valor de p
Causa de ERC		
EFS	1,7 (0,39-8,27)	0,45
Región norte	5,1 (1,4-18,7)	0,013*
ERC en estadio 4 o 5	2,7 (1,0-7,2)	0,049*
Albúmina < 2,5 g/dl	25 (1,8-317)	0,015**

ERC: enfermedad renal crónica; EFS: esclerosis focal y segmentaria.

En los valores señalados con *, se muestran los grupos con diferencias estadísticamente significativas.

** La amplitud del intervalo de confianza es muy grande; si bien el resultado es estadísticamente significativo, indica la necesidad de aumentar el tamaño de muestra para mejorar la estimación.

En la población normal de niños y adolescentes, la deficiencia de 25OHD también es frecuente; aproximadamente, el 14%-25% de los niños tendrán niveles de 25OHD menores de 20 ng/ml.^{21,22}

En Argentina, un estudio realizado en 2009 por Durán y colaboradores, que describió la situación nutricional en el país, solo reportó deficiencia de vitamina D en la región de la Patagonia con un 23% de niños de entre 2 y 5 años que tenían niveles por debajo de 20 ng/ml.²³

Dado que los datos publicados en niños con ERC y deficiencia de 25OHD en Latinoamérica son escasos,¹⁷ se podría hipotetizar que, en latitudes cercanas al Ecuador, los niveles de vitamina D serían más adecuados.

En nuestro trabajo, encontramos que las regiones del norte y Cuyo tenían mayor porcentaje de pacientes con deficiencia de vitamina D que las regiones del sur del país. La Patagonia, por su latitud, tiene menor cantidad de horas de exposición a la luz solar y, por lo tanto, su población tiene alto riesgo de deficiencia de vitamina D. Sin embargo, en algunas provincias de esta región, como Tierra del Fuego, se suple a la población con vitamina D durante los meses de otoño e invierno.²⁴

En relación con la causa de la ERC, los pacientes con EFS presentaron niveles significativamente más bajos de 25OHD, aunque, en el análisis multivariado, la causa de ERC no fue una variable estadísticamente significativa. La presencia de hipoalbuminemia caracteriza a los pacientes con ERC secundaria a EFS con síndrome nefrótico persistente y también es frecuente en los niños en diálisis debido a desnutrición o a las pérdidas de albúmina por el líquido de DP. Los niños con ERC y albúmina menor de 2,5 g/dl tuvieron mayor riesgo de padecer deficiencia de 25OHD tanto en el análisis univariado como multivariado.

Estudios previos han demostrado que, en estos pacientes, los niveles de 25OHD se asociaron positivamente al nivel de albuminemia y negativamente a la proteinuria.^{15,16} El 99% de la 25OHD está unida a albúmina y la proteína ligadora de vitamina D. La concentración sérica de 25OHD podría no reflejar, en estos casos, la vitamina D libre o biodisponible, pero, en general, se interpreta que estos pacientes tienen una deficiencia grave, que se demuestra, por ejemplo, en el aumento de la PTHi.

La deficiencia de 25OHD en niños con ERC se ha correlacionado con la presencia de

hiperparatiroidismo, baja talla y podría ser un factor de riesgo modificable en los pacientes hipertensos luego del trasplante renal.¹² En los pacientes con ERC estudiados, encontramos niveles significativamente más elevados de PTHi y una correlación inversa significativa con los valores de 25OHD. No encontramos diferencias en el puntaje Z de talla de los pacientes con y sin deficiencia de vitamina D.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: el número de controles sanos estudiados es bajo y no tenemos información sobre las horas de exposición a la luz solar y sobre el aporte de vitamina D de la dieta de los pacientes. Es posible que los niños con ERC, especialmente los que están bajo tratamiento dialítico, pasen menos tiempo al aire libre. De todas maneras, la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la estación del año fue comparable entre los controles sanos y los distintos subgrupos de pacientes con ERC. Esta deficiencia es un factor de riesgo para hiperparatiroidismo secundario modificable, por lo tanto, se requiere la elaboración de estrategias de detección precoz y prevención en el seguimiento de niños con ERC.

CONCLUSIÓN

En este estudio, la prevalencia de deficiencia de 25OHD fue del 32% en niños con ERC; en el estadio 5 (diálisis), alcanzó el 51%. Los predictores de esta deficiencia fueron la hipoalbuminemia, ERC avanzada y la procedencia de las regiones del noroeste del país. ■

REFERENCIAS

- Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D, but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1607-20.
- Kunzendorf U, Krämer BK, Arns W, Braun J, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):450-8.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(8):1545-9.
- Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, et al. Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Proteinuria and Attenuate Renal failure progression in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):314-22.
- Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
- Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, et al. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11(4):366-73.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study. NAPRTCS 2008 Annual Report. Renal transplantation Dialysis chronic renal insufficiency. Rockville: The EMMES

- Corporation; 2008. [Acceso: 20 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>.
9. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159-65.
 10. Melamed M, Thadhani R. Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):358-65.
 11. Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, et al. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011;26(12):2227-33.
 12. Tuchman S, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Shults J, et al. Vitamin D deficiency and parathyroid hormone levels following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(12):2509-16.
 13. Brodersen LA, Nielsen PR, Thiesson HC, Marckmann P. Vitamin D status in children and adolescents with kidney transplants. *Pediatr Transplant* 2011;15(4):384-9.
 14. Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF, Zemel B, S et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81(7):690-7.
 15. Kumar J, McDermott K, Abraham AG, Friedman LA, et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):121-9.
 16. Delucchi A, Alarcón C, Cano F, Lillo AM, et al. Hipovitaminosis D en pacientes pediátricos en terapia de sustitución renal. *Rev Med Chil* 2011;139(3):334-9.
 17. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3. [Acceso: 20 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
 18. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-37.
 19. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46(4 Suppl 1):S1-122.
 20. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 2). [Acceso: 20 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf>.
 21. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124(5):1404-10.
 22. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123(3):797-803.
 23. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
 24. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):651-4.

Dr. Eduardo Kreutzer

Falleció el 8 de marzo de 2017.

La pérdida de nuestro estimado Eduardo deja un vacío muy grande en la cardiología pediátrica. Lo conocí durante la residencia en el Hospital Ricardo Gutiérrez hace 50 años. Por entonces, la cardiología en el hospital había avanzado notablemente y era el centro de referencia en la Argentina y países limítrofes. Eduardo ya se destacaba por sus conocimientos que eran brillantes, pero lo que más sorprendía era como realizaba el examen clínico en una forma sumamente minuciosa. Con Omar Alvarez Bayón tuvimos suerte cuando decidimos rotar dos meses por el Servicio de Cardiología en el tercer año de la residencia. Su exigencia surgió desde el primer día cuando nos dijo que llegaba al hospital alrededor de las 6,30 y se iba a las 17 horas, y por supuesto lo seguimos a rajatabla para aprovecharlo al máximo. De esos meses quedaron recuerdos imborrables y aun hoy agradezco su enorme dedicación en la enseñanza, y lo mucho que aprendí gracias a sus notables condiciones.

José M. Ceriani Cernadas
Editor

High prevalence of vitamin D deficiency among children with chronic kidney disease and kidney transplant

Paula Coccia, M.D.^a, Juliana Blazquez, M.D.^a, Maritza Contreras, M.D.^a, Verónica Ferraris, M.D.^a, Claudia Raddavero, M.D.^a, Lidia Ghezzi, M.D.^a, Julio Busaniche, M.D.^b, Gonzalo Beneitez, M.D.^b, Andrea Kozak, M.D.^c and Jorge Ferraris, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Vitamin D (25(OH)D) deficiency is common among patients with chronic kidney disease (CKD). Our objective was to establish the prevalence of 25(OH)D deficiency among children with CKD and identify risk factors. A correlation was observed between 25(OH)D and parathormone intact molecule.

Population and methods. Cross-sectional study conducted between January 2013 and December 2015. Patients younger than 19 years old with and without CKD were included.

Results. One hundred and sixty-seven patients were included. Group 1 (healthy controls): 32 participants; group 2 (stage 2-4 CKD, glomerular filtration rate between 89 and 15 mL/min/1.73 m²): 34 patients; group 3 (stage 5 CKD, dialysis): 46 patients; and group 4 (kidney transplant recipients): 55 patients.

Deficiency of 25(OH)D was detected in 12.5% of healthy controls and 32% of CKD patients ($p=0.025$).

Also, 23% of patients in group 2, 51% in group 3, and 22% in group 4 had 25(OH)D deficiency; the mean 25(OH)D level of dialysis patients was significantly lower than that of the rest of the groups. Predictors of 25(OH)D deficiency included hypoalbuminemia, advanced CKD, and place of origin from the Northwest region of Argentina. The parathormone intact molecule was significantly higher in the group of patients with deficiency and was inversely correlated with 25(OH)D levels.

Conclusion. Among CKD patients, 32% had 25(OH)D deficiency, which reached 51% among those with stage 5 CKD (dialysis). Predictors of deficiency included hypoalbuminemia, advanced CKD, and place of origin from the Northwest region of Argentina.

Key words: vitamin D deficiency, chronic kidney disease, dialysis, hyperparathyroidism.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.220>

To cite: Coccia P, Blazquez J, Contreras M, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in children with chronic kidney disease and kidney transplant. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):220-226.

INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is very common among patients with chronic kidney disease (CKD).¹⁻³ Vitamin D is mainly involved in phosphocalcic metabolism regulation, but it also plays an important role in the prevention of cardiovascular risk, infectious and autoimmune diseases, and CKD progression.^{2,4,5}

Undoubtedly, factors determining such cardiovascular and bone risk increase are present in the pre-dialysis period and further increase during renal replacement therapy with dialysis or a kidney transplant.^{4,6-9}

Some studies conducted in children with CKD showed that vitamin D administration reduced proteinuria and kidney disease progression.⁵ Treatment with vitamin D in patients with CKD improves their long-term survival and reduces their cardiovascular risk.^{10,11}

The circulating level of 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) is the best marker of a subject's status in terms of vitamin D levels based on its prolonged circulation half-life and the fact that it does not build up in tissues. The measurement of 25(OH)D reflects vitamin D dietary intake, vitamin D produced in the skin from exposure to sunlight, and vitamin D made in the liver from adipose tissue deposits.³

However, levels may vary depending on the season, duration of exposure to sunlight, sunscreen use, dietary intake, and urinary loss of vitamin D binding protein.^{10,11}

Studies have been conducted worldwide to establish vitamin D deficiency prevalence among children

- a. Service of Pediatric Nephrology, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. Service of Clinical Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Service of Endocrinology, Metabolism, and Nuclear Medicine, Hospital Italiano de Buenos Aires.

E-mail address:

Paula Coccia, M.D.:
paula.coccia@hospitalitaliano.org.ar

Funding:

Juliana Pamela Blazquez, M.D., received a continuing education scholarship granted by the Argentine Society of Pediatrics for 6 months in 2013.

Conflict of interest:

None.

Received: 8-30-2016

Accepted: 12-19-2016

with CKD. Vitamin D deficiency ranges between 30% and 50% in this population.¹¹⁻¹⁵ These studies were conducted in Europe and the United States of America, but there is scarce information in this regard about Latin America.¹⁶

The objectives of this study included establishing the prevalence of vitamin D deficiency among children with CKD and identifying associated risk factors and the relationship with parathormone (PTH) intact molecule.

POPULATION AND METHOD

This was an observational, cross-sectional, and analytical study conducted at the Service of Clinical Pediatrics and the Service of Pediatric Nephrology of the Department of Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires between January 2013 and December 2015.

The following patients were included: 1) patients aged 1 to 19 years with stage 2-5 CKD, a glomerular filtration rate (GFR) between 0 and 89 mL/min/1.73 m²; 2) pediatric kidney transplant recipients who had a functioning graft and a GFR higher than 30 mL/min/1.73 m², and who had been stable for at least 6 months prior to study enrollment; and 3) children younger than 19 years old seen at the Pediatrics outpatient offices for routine or pre-surgical lab tests (control group).

Children were excluded if they had primary endocrine disorders related to phosphocalcic metabolism, liver failure, digestive tract disorders related to malabsorption, gluten allergy, anticonvulsant use, prolonged high-dose corticosteroid use, and if they had undergone a parathyroidectomy. Kidney transplant recipients were on low-dose corticosteroids as part of their immunosuppressive scheme (0.1-0.3 mg/kg/day).

The protocol implemented in our site is based on a triple immunosuppression scheme made up of methylprednisolone, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. Patients who received a graft from a deceased donor underwent induction therapy with thymoglobulin and corticosteroids whereas those who received a graft from a living related donor received corticosteroids and daclizumab or basiliximab.

Dialysis patients had been on stable peritoneal dialysis (PD) or hemodialysis for 3 months.

Study procedures and definitions

Patients who attended our unit over the study period and who met the inclusion criteria were invited to participate in the protocol.

Children without CKD seen at the Department of Pediatrics for routine or pre-surgical lab tests were selected as healthy controls.

Blood 25(OH)D, calcium, phosphorus, creatinine, PTH intact molecule, and albumin levels were recorded, in addition to weight and height, to estimate GFR, body mass index (BMI) and height Z-score. Most of the time, determinations were done together with routine lab checkups to prevent any interference with follow-up.

The time of the year for sample collection and the usual medications taken by each patient were recorded. If they received exogenous vitamin D2 or D3, the active ingredient and the dose were recorded to analyze their probable relationship with the studied outcome measures. Many patients were taking multivitamin supplements. For the analysis in relation to vitamin D supplements, only those containing more than 400 IU/day were taken into consideration.

Chronic kidney disease definition

GFR < 90 mL/min/1.73 m² for more than 3 months. CKD stages were classified as per the international criteria established by the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group 2012.¹⁷

Stage 2: GFR 89-60 mL/min/1.73 m²; stage 3: GFR 59-30 mL/min/1.73 m²; stage 4: GFR 29-15 mL/min/1.73 m²; stage 5: GFR < 15 mL/min/1.73 m² (requiring renal replacement therapy, dialysis and/or kidney transplant).

GFR was estimated by the "Bedside Schwartz" formula (2009)¹⁸ based on plasma creatinine determined using Jaffe's kinetic method, with traceability adequate for international reference standards and a minimum deviation from the reference isotope dilution mass spectrometry method.

The following PTH intact molecule levels were considered optimal for each stage: stages 2 and 3, 35-70 pg/mL; stage 4, 71-110 pg/mL; stage 5, 200-300 pg/mL.^{19,20}

Levels of 25(OH)D were estimated by the radioimmunoassay method.

Based on the 25(OH)D level, the following categories were established: vitamin D deficiency (< 20 ng/mL), and adequate vitamin D level (≥ 20 ng/mL).

The level of 25(OH)D was considered the main outcome measure in the study.

CKD causes were categorized as congenital urinary tract abnormalities (this category included renal hypoplasia or dysplasia,

multicystic dysplastic kidney, and obstructive uropathy), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), hemolytic uremic syndrome (HUS), and other causes (this category included glomerular diseases other than FSGS, polycystic kidney disease, and other less common congenital diseases).

Only 15% of samples were collected during the winter.

Ethical considerations

The study was approved by the Ethics Committee and the Research Committee of our hospital. Patients were included once their parents had signed an informed consent form.

Children's assent for study inclusion was requested if adequate for their age.

Statistical analysis

Sample size estimation: given CKD prevalence among children younger than 19 years old is approximately 60 per one million inhabitants younger than 19, and considering a 95% confidence level and an 80% power, 130 patients had to be included in the study.

Continuous outcome measures were described as median and ranges or mean \pm standard deviation (SD) for abnormal or normal distribution, respectively. Categorical outcome measures were stated in percentages and frequencies.

Differences between two groups of CKD patients with and without 25(OH)D deficiency were analyzed using Student's *t* test for independent samples or the Mann-Whitney *U* test, as necessary. Differences among the study patient groups were compared using an analysis of variance (ANOVA). Post-test comparisons were done with the Kruskal-Wallis test for non-parametric data. Qualitative outcome measures were analyzed using the χ^2 test or Fisher's test, as applicable.

A logistic regression analysis was done for CKD patients to establish risk factors for 25(OH)D deficiency. The outcome measures included in the model were those with a *p* value < 0.1 in the univariate analysis.

Analyzed independent outcome measures were as follows: age, sex, PTH intact molecule, albumin, underlying disease, CKD stage, height Z-score, and Argentine region of origin.

The software used for statistical analysis was SPSS Windows (version 22).

A value of *p* < 0.05 was considered significant.

RESULTS

One hundred and sixty-seven patients who agreed to participate in the study and completed their assessment were included.

They were grouped as follows:

Group 1 (healthy controls): 32 patients.

Group 2 (stage 2-4 CKD): 34 patients.

Group 3 (stage 5 CKD, dialysis): 46 patients, with a mean dialysis duration of 8 months (range: 0.6-48 months); 16 patients were on hemodialysis, and 30, on PD.

Group 4 (kidney transplant recipients): 55 patients, with an average renal graft survival of 3.1 years (range: 0.6-11).

Table 1 shows the detailed characteristics of the different studied groups.

No statistically significant differences were observed in terms of the season of the year when 25(OH)D levels were measured. Among study patients who were taking vitamin D supplements, only those on dialysis showed a statistically significant difference (Table 1).

Deficiency of 25(OH)D was detected in 12.5% (4/32) of subjects in group 1 (healthy controls) and 32% (44/135) of CKD patients (*p* = 0.025).

Among the different subgroups of children with CKD, 23% of patients from group 2 (stage 2-4 CKD), 51% from group 3 (stage 5 CKD), and 22% from group 4 (kidney transplant recipients) had 25(OH)D deficiency. The mean 25(OH)D level of dialysis patients was significantly lower than in the other groups (Figure 1).

Patients who had 25(OH)D deficiency showed higher PTH intact molecule values, higher phosphatemia levels, and a lower GFR. Also, 25(OH)D deficiency was more likely in patients who had FSGS as a cause of CKD, hypoalbuminemia, and who came from the North or West (Cuyo) region of Argentina (Table 2).

Table 3 sums up the multivariate logistic regression analysis done to establish predictors of 25(OH)D deficiency.

Significant predictors included advanced-stage CKD and place of origin from the Northwest region of Argentina.

The confidence interval range is too large for the albumin lower than 2.5 g/dL covariate; although this result is statistically significant, it suggests the need for a larger sample size to improve estimations.

The PTH intact molecule was significantly higher in the group of patients with CKD and 25(OH)D lower than 20 ng/mL and was inversely correlated with 25(OH)D levels (*r*: -0.33, *p* = 0.0005).

DISCUSSION

The main finding of this study was the presence of 25(OH)D deficiency in 32% of patients from the CKD groups. Such prevalence

is significantly higher when compared to healthy children and adolescents (control group) with similar characteristics in terms of age, sex, and place of origin, who had a 12% 25(OH)D deficiency.

TABLE 1. Clinical characteristics of studied patients (n: 167)

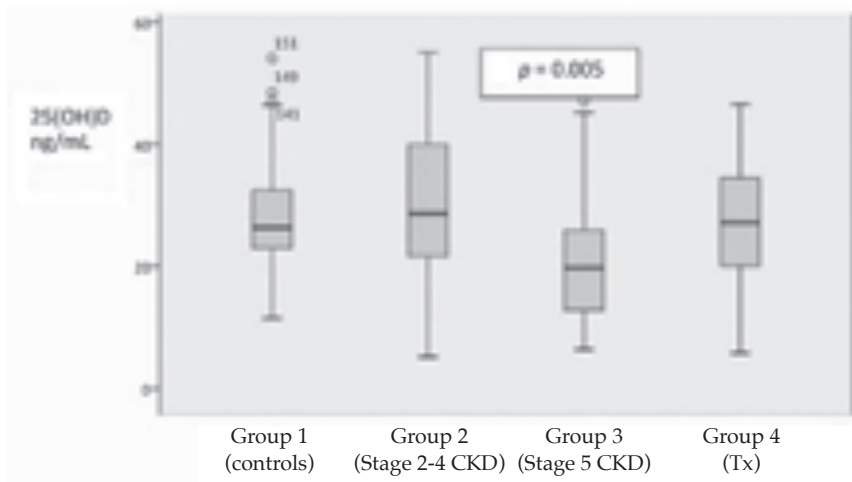
Clinical characteristics	Group 1 Healthy controls (n= 32)	Group 2 Stage 2-4 CKD (n= 34)	Group 3 Stage 5 CKD (n= 46)	Group 4 Tx (n= 55)	P value
Mean age SD (years old)	10.9 (± 4.5)	10 (± 5)	10.3 (± 5)	11.5 (± 4.5)	0.39
Boys	56%	64%	50%	58%	0.98
Congenital urinary tract abnormalities	-	17 (50%)	20 (43%)	29 (52%)	0.90
FSGS	-	2 (6%) [#]	12 (26%) [#]	7 (13%)	0.015*
HUS	-	4 (13%)	4 (9%)	6 (11%)	0.25
Other causes	-	10 (30%)	10 (22%)	13 (24%)	0.26
PTH intact molecule (mean, SD) (pg/ mL)	34.8 ± 16 [#]	141 ± 142 [#]	560 ± 400 [#]	80 ± 42	< 0.0001*
25(OH)D (mean, SD) (ng/ mL)	28.9 ± 10.7	32 ± 14.7 [#]	22 ± 13 [#]	27.4 ± 11.2	0.005*
Calcemia (mean, SD) (mg/ dL)	9.79 ± 0.4 [#]	9.83 ± 0.6 [#]	9.09 ± 0.9 [#]	9.54 ± 0.4	0.00001*
Phosphatemia (mean, SD) (mg/ dL)	4.5 ± 0.7 [#]	4.8 ± 0.9	5.9 ± 1.4 [#]	4.7 ± 0.7	0.00009*
Z-score (mean, SD)	0.16 ± 0.1 [#]	-1.32 ± 1.69*	-1.62 ± 1.59 [#]	-1.96 ± 1.69 [#]	< 0.0001*
Vitamin D supplement (400 IU)	0%	9 (26%)	18 (42%)*	9 (17%)*	0.021*
GFR (mL/ min/ 1.73m2) (mean, SD)	100 ± 15 [#]	33.3 ± 18 [#]	-	77.8 ± 27	< 0.0001*
BMI (mean, SD)	18 ± 7.5	17 ± 5	16.8 ± 2.3 [#]	20.4 ± 5.5 [#]	0.001*

IU: international units.

Values with * show statistically significant differences. Values with # show differences among groups.

CKD: chronic kidney disease; Tx: kidney transplant; HUS: hemolytic uremic syndrome; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; SD: standard deviation; GFR: glomerular filtration rate; PTH: parathormone; BMI: body mass index.

FIGURE 1. Box-and-whisker plot for vitamin D levels corresponding to study patient groups (controls, stage 2-4 chronic kidney disease, stage 5 chronic kidney disease receiving hemodialysis or peritoneal dialysis, kidney transplant recipients)



P values were estimated using an analysis of variance with multiple post hoc comparisons.

* p = 0.005 for 25(OH)D levels for patients with stage 2-4 versus stage 5 (dialysis) chronic kidney disease.

CKD: chronic kidney disease; Tx: kidney transplant.

As mentioned above, vitamin D deficiency is common among children with CKD; our data is consistent with those of previous publications.¹¹⁻¹⁶

In the normal population of children and adolescents, 25(OH)D deficiency is also common; approximately 14%-25% of children will have a 25(OH)D level lower than 20 ng/mL.^{21,22}

In Argentina, a study conducted in 2009 by Durán et al. to describe the nutritional status of Argentina, reported vitamin D deficiency only in the Patagonia region with 23% of children younger than 2 and 5 years whose level was below 20 ng/mL.²³

Data published on children with CKD and 25(OH)D deficiency in Latin America are scarce,¹⁷ so a hypothesis may be that vitamin D levels are more adequate in places closer to the Equator.

In our study, there was a higher percentage of vitamin D deficiency in the North and Cuyo regions of Argentina compared to the southern regions. Given its latitude, there are fewer hours of exposure to sunlight in the Patagonia and, therefore, the population of this region has a high risk for vitamin D deficiency. However, in some provinces of this region, including Tierra del Fuego, the population receives vitamin D

TABLE 2. Characteristics of children with chronic kidney disease as per vitamin D levels (n: 135)

Characteristic	Overall	25(OH)D < 20 ng/mL	25(OH)D ≥ 20 ng/mL	P value
Age (years old)	10.7 ± 4.8	11.4 ± 4.3	10.4 ± 5	0.23
Male	72 (43%)	22 (51%)	50 (54%)	0.73
BMI	18.6 ± 5.2	19.5 ± 5	18.1 ± 5	0.17
Z-score for height	-1.7 ± 1.6	-1.6 ± 1.3	-1.7 ± 1.8	0.73
PTH intact molecule (pg/mL)	118 (66-324)	201	91	0.019*
Calcemia (mg/dL)	9.5 ± 0.7	9.3 ± 0.9	9.6 ± 0.6	0.09
Phosphatemia (mg/dL)	5 ± 1	5.5 ± 1.4	4.9 ± 1	0.009*
GFR (mL/min/1.73 m ²)	40.5 ± 39	30.7 ± 40	45 ± 38	0.04*
Samples taken during the winter	15%	19%	12%	0.3
Vitamin D supplement	36 (27%)	18 (45%)	18 (20%)	0.003*
CKD cause				0.002*
Urinary tract abnormalities	66 (49%)	26%	74%	
FSGS	21 (16%)	67%	33%	
HUS	15 (11%)	13%	87%	
Other	33 (24%)	32%	68%	
Hypoalbuminemia	11 (8%)	90%	10%	0.0001*
Argentine region of origin				0.003*
North	9 (7%)	79%	21%	
Center	10 (7.5%)	0%	100%	
Cuyo	3 (2%)	67%	33%	
Buenos Aires	107 (79%)	33%	67%	
Patagonia	6 (4.5%)	17%	83%	

Data are expressed as mean and standard deviation or percentage and patient number. PTH intact molecule is described as median and 25th-75th percentile.

FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; HUS: hemolytic uremic syndrome; BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease; GFR: glomerular filtration rate; PTH: parathormone.

Values with * show groups with statistically significant differences.

TABLE 3. Logistic regression analysis for predictors of 25(OH)D deficiency

Covariate	Odds ratio (95% confidence interval)	P value
CKD cause		
FSGS	1.7 (0.39-8.27)	0.45
North region	5.1 (1.4-18.7)	0.013*
Stage 4 or 5 CKD	2.7 (1.0-7.2)	0.049*
Albumin < 2.5 g/dL	25 (1.8-317)	0.015**

CKD: chronic kidney disease; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis.

Values with * show groups with statistically significant differences.

** The confidence interval range is too large; although this result is statistically significant, it suggests the need for a larger sample size to improve estimations.

supplementation during the autumn and winter months.²⁴

Regarding the cause of CKD, patients with FSGS has significantly lower 25(OH)D levels; however, in the multivariate analysis, the cause of CKD was not considered a statistically significant outcome measure. The presence of hypoalbuminemia is typical in patients with CKD secondary to FSGS with persistent nephrotic syndrome, and is also common among children undergoing dialysis because of malnutrition or albumin loss from PD fluid. Children with CKD and an albumin level lower than 2.5 g/dL had a higher risk for 25(OH)D deficiency, both in the univariate and the multivariate analyses.

Prior studies have demonstrated that, in these patients, 25(OH)D levels are positively associated with albuminemia and negatively associated with proteinuria.^{15,16} Also, 99% of 25(OH)D is bound to albumin and vitamin D-binding protein. In these cases, serum levels of 25(OH)D may not reflect free or bioavailable vitamin D but, in general, these patients are considered to have severe deficiency; this is described, for example, as an increase in PTH intact molecule.

In children with CKD, 25(OH)D deficiency has been correlated to the presence of hyperparathyroidism and short stature, and it may be a modifiable risk factor for patients with high blood pressure following a renal transplant.¹² The studied CKD patients showed significantly higher PTH intact molecule levels and an inverse correlation with 25(OH)D levels. No differences were observed in the height Z-score of patients with and without vitamin D deficiency.

Our study poses some limitations: the small number of healthy controls, and the lack of information regarding hours of exposure to sunlight and vitamin D dietary intake. Children with CKD, especially those undergoing dialysis, are more likely to spend less time outdoors. Anyway, the association between vitamin D deficiency and the season of the year was similar among healthy controls and the different CKD patient subgroups. Vitamin D deficiency is a risk factor for modifiable secondary hyperparathyroidism; therefore, strategies for early detection and prevention during follow-up of children with CKD are required.

CONCLUSION

In this study, the prevalence of 25(OH)D deficiency was 32% in children with CKD; it reached 51% among those with stage 5 CKD

(dialysis). Predictors of 25(OH)D deficiency included hypoalbuminemia, advanced CKD, and place of origin from the Northwest region of Argentina. ■

REFERENCES

- Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D, but how much is too much? *Pediatr Nephrol* 2010;25(9):1607-20.
- Kunzendorf U, Krämer BK, Arns W, Braun J, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):450-8.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(8):1545-9.
- Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, et al. Normal 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Less Children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):314-22.
- Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):e382-7.
- Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, et al. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11(4):366-73.
- North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study. NAPRTCS 2008 Annual Report. Renal transplantation Dialysis chronic renal insufficiency. Rockville: The EMMES Corporation; 2008. [Accessed on: December 20th, 2016]. Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159-65.
- Melamed M, Thadhani R. Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(2):358-65.
- Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, et al. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2011;26(12):2227-33.
- Tuchman S, Kalkwarf HJ, Zemel BS, Shults J, et al. Vitamin D deficiency and parathyroid hormone levels following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(12):2509-16.
- Brodersen LA, Nielsen PR, Thiesson HC, Marckmann P. Vitamin D status in children and adolescents with kidney transplants. *Pediatr Transplant* 2011;15(4):384-9.
- Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF, Zemel BS, et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81(7):690-7.
- Kumar J, McDermott K, Abraham AG, Friedman LA, et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):121-9.
- Delucchi A, Alarcón C, Cano F, Lillo AM, et al. Hipovitaminosis D en pacientes pediátricas en terapia de sustitución renal. *Rev Med Chil* 2011;139(3):334-9.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3. [Accessed on: December 20th, 2016]. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

18. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):629-37.
19. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2005;46(4 Suppl 1):S1-122.
20. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 2). [Accessed on: December 20th, 2016]. Available at: <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf>.
21. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124(5):1404-10.
22. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics* 2009;123(3):797-803.
23. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, et al. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):397-404.
24. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, TierraDelFuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):651-4.

Meningitis por *Haemophilus influenzae* b: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico *Haemophilus influenzae type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital*

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. Ana C. Martínez^a, Dra. María del V. Juárez^a,
Dra. María F. Lución^a, Dra. Candela Burgo^a, Dra. María P. Della Latta^a,
Dra. Solana Rapaport^a, Dra. Viviana Romanin^a y Bioq. Marisa Turco^b

RESUMEN

Introducción. *Haemophilus influenzae* b era la principal causa de meningitis bacteriana en menores de 5 años. Después de la introducción de la vacuna al calendario (1998), se observó un descenso significativo de la incidencia, pero, en los últimos años, hubo un aumento. Los objetivos de este estudio fueron describir las características y analizar la curva epidémica de los casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* b (MHib) comparando los períodos pre- y posvacunación. **Material y métodos.** Estudio de series temporales. Se incluyeron todos los pacientes internados por MHib en el Hospital de Niños "R. Gutiérrez" (enero de 1992-mayo de 2016). Se compararon las tasas de hospitalización antes (prevacunación) y después (posvacunación) de la introducción de la vacuna. Se dividió la etapa posvacunación en tres períodos similares.

Resultados. Fueron admitidos 85 pacientes con MHib (73,3% prevacunación). Las características clínicas y sociodemográficas de los casos en ambos períodos no mostraron diferencias. Prevacunación: 10,5 casos/año; y posvacunación: 0,7 casos/año. A partir de 2014, se observó un aumento. Tasa de letalidad: 4,8% (todos prevacunación). Datos posvacunación (n= 15): 40% del esquema primario completo, 40% del esquema atrasado para la edad. Reducción global de la tasa hospitalaria de MHib de 89,8% (IC 95%: -82,79-93,96%; p < 0,001) en el período posvacunación. Al analizar los diferentes períodos posvacunación, se observa una caída en la reducción a lo largo del tiempo.

Conclusiones. Se observó una disminución muy importante de las hospitalizaciones por MHib pos introducción de la vacuna, pero, en los últimos años, se evidenció un aumento de estos casos sin modificaciones en las características de los pacientes.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* tipo b, vacunas, estudios de series temporales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.227>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.227>

Cómo citar: Gentile Á, Martínez AC, Juárez M del V, et al. Meningitis por *Haemophilus influenzae* b: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):227-233.

- a. División Promoción y Protección de la Salud, Área Epidemiología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Bacteriología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Ángela Gentile,
angelagentile21@gmail.com

Aspectos éticos-regulatorios:

El estudio se realizó en el marco de la vigilancia epidemiológica obligatoria (Ley 15465/60).

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-8-2016

Aceptado: 29-12-2016

INTRODUCCIÓN

Haemophilus influenzae b (Hib) es un cocobacilo Gram-negativo, cuyo huésped exclusivo es el hombre. La colonización faríngea por Hib es relativamente común, en especial, con las cepas no tipables (30-90%) y las capsuladas tipo no b. La tasa de portación hallada para Hib, en la era prevacunación oscilaba entre el 3% y el 5%.^{1,2} El principal reservorio son los lactantes y niños pequeños que portan el microorganismo en el tracto respiratorio superior;^{1,3,4} el hacinamiento, la concurrencia a jardín maternal y la convivencia con un caso de enfermedad invasiva son factores que se asocian a mayores tasas de portación y de enfermedad por Hib.⁵

En Argentina, antes de que se instituyera la vacunación, este microorganismo era la primera causa de meningitis bacteriana documentada en los menores de 5 años, con una mortalidad de, aproximadamente, el 5% (a pesar de un tratamiento adecuado) y un 25-35% de secuelas neurológicas.⁶

Los primeros países de América en incorporar vacunas contra Hib fueron Chile, en 1994, y Uruguay, en 1996.⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó su incorporación en 1997 y, a finales del año 2015, se había introducido ya en 191 países.^{4,8}

En la actualidad, se estima que la cobertura mundial con tres dosis de la vacuna contra Hib es de 64%, con grandes disparidades entre las regiones. En las Américas, se calcula que es del 90%, mientras

que, en las regiones del Pacífico Occidental y Sudeste Asiático, es solo del 25% y el 56%, respectivamente.⁸

Desde la introducción de la vacuna contra Hib (en forma de cuádruple conjugada) en 1998 al calendario de inmunizaciones de Argentina, el número de casos descendió significativamente de 400 casos anuales a 16 casos en 2006 (tasa nacional menor de 0,1 caso/100 000 habitantes sostenida desde 1999 a 2011).⁹ Este fenómeno puede explicarse no solo por la vacuna en sí, sino por la protección de rebaño que ella confiere. A partir del año 2005, se administra la vacuna contra Hib combinada como quíntuple. En el ámbito de la salud privada, se administran combinaciones con *pertussis* acelular; sin embargo, el porcentaje de la población que recibe estas últimas combinaciones es tan bajo que no inciden en la cobertura del país.¹⁰

En el marco del Programa Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG), se notifican diariamente en forma activa todos los casos sospechosos de manera individual e inmediata. En Argentina, durante los últimos años, se ha registrado un aumento de casos notificados de meningitis por Hib (MHib).¹¹ En concordancia con el último informe del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA II), en 2014, se notificaron 51 casos de MHib, 76,4% en menores de 12 meses y 96% en menores de 24 meses. De acuerdo con este informe, el tipo b continúa siendo el serotipo más frecuente (47,7%) en enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae*.¹²

Frente a la hipótesis de que se podría estar asistiendo a una reemergencia de esta enfermedad invasiva, los objetivos del presente trabajo son describir las características de los pacientes con dicha infección y analizar la curva epidémica de los casos de MHib comparando los períodos pre- y posvacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico cuasiexperimental de series temporales de casos de MHib.

Criterios de inclusión: todos los pacientes internados con diagnóstico de MHib detectados en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis en el HNRG durante el período de enero de 1992-mayo de 2016 (24 años).

El HNRG es un hospital pediátrico de tercer nivel de atención que provee asistencia, fundamentalmente, a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y al área metropolitana.

Criterios de exclusión: a) pacientes con meningitis bacteriana sin rescate o con rescate de otros gérmenes; b) pacientes con meningitis intrahospitalarias.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de MHib se realizó por lo siguiente:

- Evaluación clínica: presencia de signos y síntomas sugerentes de meningitis aguda y/o
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): se realizó citoquímico, tinción de Gram, métodos rápidos de detección de antígenos y cultivo y/o
- Otros estudios bacteriológicos (hemocultivos).

En algunos casos, por la gravedad clínica, no se pudo realizar la punción lumbar, pero han sido incluidos por clínica y laboratorio confirmatorio.

Definiciones teóricas

- Comorbilidades: inmunodeficiencias primarias o adquiridas de cualquier tipo.
- Complicaciones: neurológicas (hidrocefalia, absceso cerebral, colección subdural, paresia, parálisis cerebral, convulsiones persistentes o que aparecían más allá de las 72 h); no neurológicas (supuradas y no supuradas).
- Estado al egresar: fallecido, alta con secuelas, alta sin secuelas.

No se realizó un seguimiento del paciente posterior al alta para la evaluación de secuelas a largo plazo.

Caso: cuadro clínico y/o citoquímico de LCR compatibles con meningitis bacteriana más identificación de polisacáridos capsulares específicos o aislamiento del Hib en el LCR y/o sangre.

Se recolectaron los datos en una ficha epidemiológica en la que constaba la fecha de ingreso, los datos demográficos, la fecha de inicio de síntomas, los antecedentes personales y de enfermedad actual, el estado de vacunación, los hallazgos del LCR y hemocultivos, las complicaciones y la evolución durante la internación y el tiempo de hospitalización.

Se consideró, para este estudio, el período 1992-1997 como prevacunación y el período 1999-2016 como posvacunación. El año 1998 fue el año de la intervención, por lo que fue excluido del análisis de series temporales, pero no del análisis

descriptivo de los casos. La etapa posvacunación se dividió en tres períodos similares para comparar la serie (1º: 1999-2005; 2º: 2006-2011; 3º: 2012-2016).

Análisis de datos

Se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo, calculando mediana y rango intercuartílico para las variables continuas. El estadístico utilizado para diferencias de medianas fue Mann-Whitney. Para los datos categóricos, se utilizaron proporciones con sus intervalos de confianza del 95% y el test de χ^2 con la corrección de Yates como estadístico. El análisis se realizó con el programa Epi Info v. 7 (CDC, Atlanta). Se consideró significativo un error alfa menor de 5%. Las reducciones en las tasas de hospitalización para cada período posvacunación se calcularon como reducción absoluta de riesgo.

RESULTADOS

Entre los años 1992 y 2016, fueron admitidos 85 pacientes con MHib (Figura 1). El 73,3% de los casos se presentaron en el período previo a la vacunación; el mayor número de casos ocurrió en 1993 (19 casos) (Figura 2).

Se compararon las características clínicas y sociodemográficas de los casos en ambos períodos, sin incluir el año 1998 por ser el

de transición. No se hallaron pacientes con inmunosupresión en ninguno de estos períodos. Se obtuvo muestra de citoquímico de LCR en 70 pacientes (82,3%) (Tabla 1).

En el período prevacunación, el promedio de internación fue de 10,5 casos por año de MHib. La presentación de estos en el período posvacunación fue esporádica, con un promedio de 0,7 casos/año; sin embargo, a partir del año 2014, se observó un aumento en el número de casos hospitalizados (Figura 2).

La mortalidad durante toda la serie fue de 4,8%; fallecieron 4 niños, todos entre 1992 y 1998.

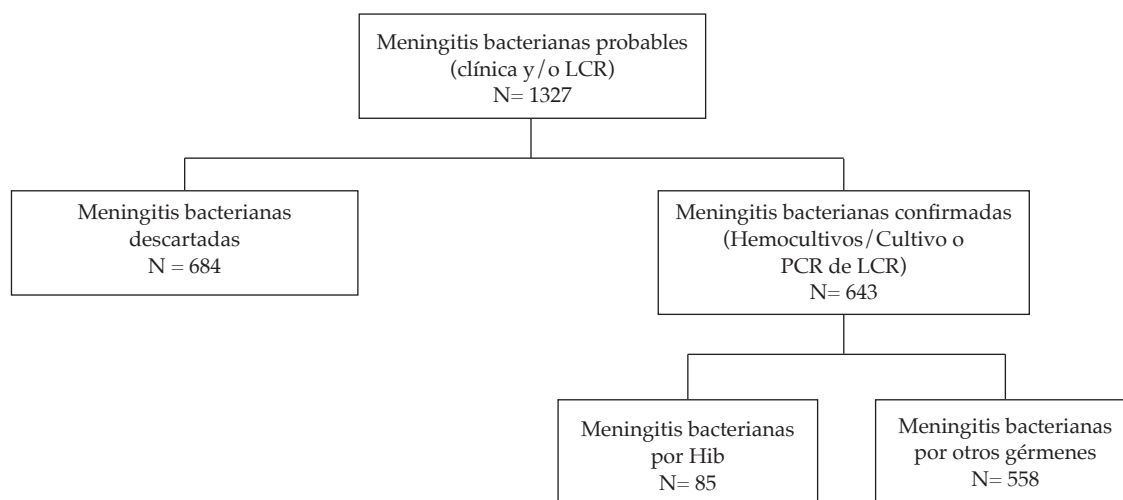
Se obtuvieron los datos de vacunación de los 15 casos ocurridos entre 1999 y 2016: 6/15 habían completado el esquema primario de 3 dosis (dos con esquema atrasado). Seis niños tenían esquema atrasado para la edad, 4/6 con menos de 3 dosis.

Se observó una reducción global de casos de MHib por 10000 egresos hospitalarios de 89,8% (IC 95%: -82,79-93,96%; $p < 0,001$) en el período pos introducción de la vacunación contra Hib.

Al analizar los diferentes períodos posvacunación, se observa que esta reducción disminuye a lo largo del tiempo (Figura 3).

Las diferencias en la reducción de casos resultaron significativas en la comparación entre el primero y el tercer período posintroducción.

FIGURA 1. Flujo de proceso de selección e inclusión de casos



DISCUSIÓN

Esta investigación muestra el impacto producido posterior a la introducción de la vacuna contra Hib en nuestra población y el aumento de la enfermedad en los últimos 3 años. Esto coincide con lo ocurrido a nivel local¹³ y mundial, donde se observa el impacto sustancial durante los últimos 20 años, con casos esporádicos de enfermedad invasiva.¹⁴ La vigilancia epidemiológica activa y permanente sobre los eventos de notificación obligatoria

permite conocer el patrón con que se presentan las diversas patologías y los cambios que en ellas ocurren y, así, tomar decisiones fundamentales de salud pública. En el marco del programa de vigilancia del Hospital, se pudo identificar tanto el resurgimiento de casos de MHib como las características y su evolución.

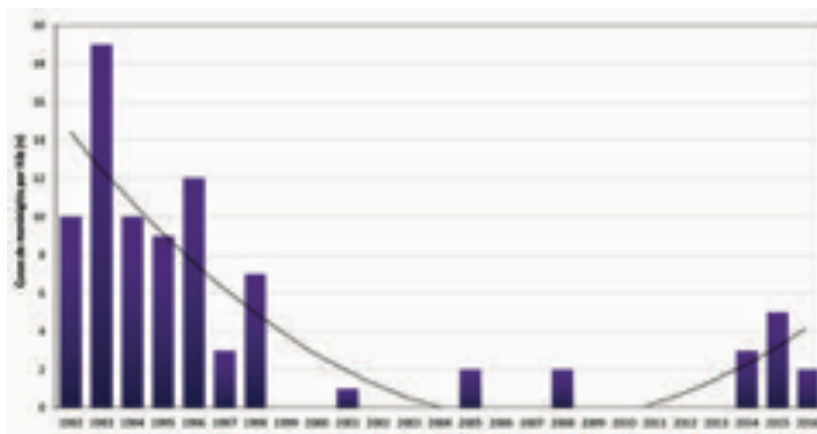
Con respecto a la población en estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los períodos pre- y posvacuna en relación con las características

TABLA 1. Características de los casos según el período de vacunación. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" (N= 78)

Características de la población	Período prevacunación, 1992-1997 (n = 63)	Período posvacunación, 1999-2016 (n = 15)	OR (IC)	P
Características clínicas y sociodemográficas				
Edad en meses (mediana; rango IQ)	8 (6-12)	9 (4-18)	----	0,10
Sexo masculino (%)	68,2 (43)	60 (9)	1,43 (0,44-4,57)	0,76
Procedencia (pcia. de Buenos Aires) (%)	67,2 (41)	71,4 (10)	1,21 (0,34-4,37)	0,98
Derivación de otro hospital (%)	22,2 (14)	33,3 (5)	0,57 (0,16-1,94)	0,57
Evolución durante la internación				
Tiempo de internación en días (mediana; rango IQ)	15 (11-18)	16 (15-20)	----	1,0
Complicaciones (%)				
Total	53,9 (34)	50 (6)	1,17 (0,34-4,03)	0,94
Neurológicas	76,4 (26)	66,6 (4)	1,62 (0,24-10,57)	1,0
Sepsis/ <i>shock</i> séptico	8,8 (3)	16,6 (1)	0,48 (0,04-5,62)	0,88
Artritis séptica	5,8 (2)	16,6 (1)	0,31 (0,02-4,11)	0,93
Secuelas (%)	26,6 (16)	7,1% (1)	4,72 (0,57-39,1)	0,22
Características del LCR (n= 70)				
Celularidad (rango)	20 incontables	3 incontables	---	---
Glucorraquia en g/dl (mediana; rango IQ)	10 (5-32)	12 (5-46)	---	0,47
Proteinorraquia en mg/dl (mediana; rango IQ)	115 (71-181,5)	143 (87-191)	---	0,57
Cultivo				
Cultivo de LCR positivo (%) (n= 68)	95,2 (60)	53,3 (8)	17,5 (3,74-81,68)	< 0,001
Hemocultivo positivo (%) (n= 45)	58,9 (33)	85,7 (12)	0,23 (0,04-1,17)	0,11

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; rango IQ: rango intercuartílico; LCR: líquido cefalorraquídeo.

FIGURA 2. Serie temporal de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae b*. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". 1992-2016 (N= 85)



Hib: *Haemophilus influenzae b*.

sociodemográficas y la evolución clínica que pudieran explicar el aumento de los casos. La mediana de edad para ambos períodos se encuentra dentro del rango etario esperado para el pico de incidencia de esta enfermedad, entre los 6 y los 18 meses de vida⁴ (la mayoría, en menores de 12 meses).^{14,15} En relación con el rescate de germen según el medio de cultivo (hemocultivo o LCR), las diferencias halladas podrían explicarse por ser nuestro Hospital un centro de alta complejidad que recibe derivaciones del área metropolitana con tratamiento antibiótico endovenoso ya comenzado. Los resultados de esta investigación son coincidentes en cuanto a la mortalidad descrita relacionada con la MHib (5%) y la presentación de secuelas (20–60%).³

En esta serie, se observó una drástica reducción de los casos de MHib en el período posvacuna, similar al descenso observado en otros países que han incluido la vacuna en sus programas de inmunización.¹⁵⁻¹⁸

Sin embargo, en varios países, se ha observado un aumento de la enfermedad años después de la introducción.^{14,19} Este aumento podría ser explicado, entre otros factores, por la disminución de la protección indirecta o de rebaño, la reducción de anticuerpos en niños vacunados en la infancia (antes del año de vida) sin dosis de refuerzo, el surgimiento de cepas de mayor virulencia y transmisibilidad o bien por los diferentes tipos de vacunas utilizadas, que, muchas veces, conducen a errores programáticos.

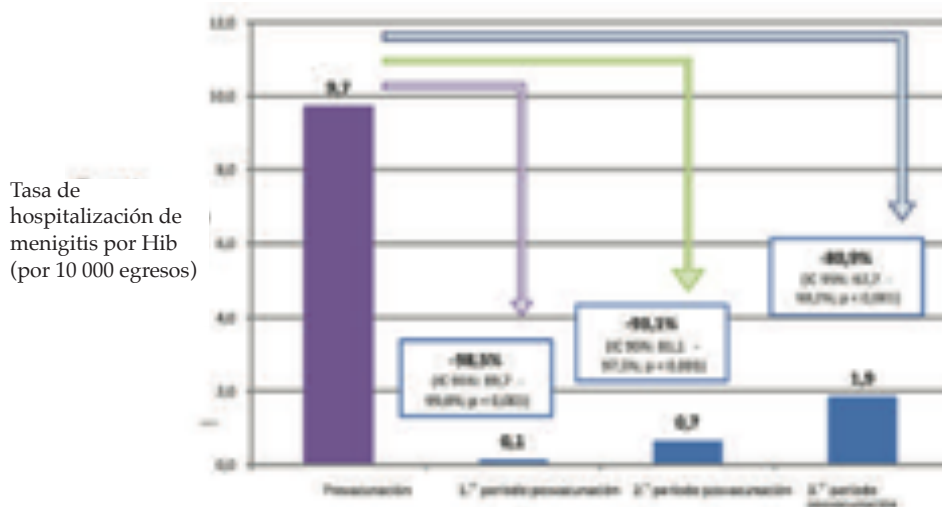
La protección de rebaño se consigue con la dosis de refuerzo después del año de vida.^{20,21} Con respecto a ella, se deben mencionar las investigaciones de Ramsay²² y Landhani,²³ que estiman que contribuye, al menos, a un tercio de la reducción observada posterior a la introducción de la vacuna. Se debe tener en cuenta que casi el 20% de los niños del área geográfica de la cual provienen los pacientes de nuestro estudio carecen de esta dosis de refuerzo.

Además, cabe considerar la caída de los anticuerpos en niños vacunados antes del año de vida (con esquema primario) en comparación con aquellos que han recibido la dosis de refuerzo entre los 12 y los 48 meses.²³ En ausencia de este refuerzo, los niveles de anticuerpos inducidos por la vacunación en la infancia caen durante los 2-3 años siguientes.²⁴

Booy²⁵ ha investigado todos los casos de enfermedad invasiva por Hib producidos durante los 3 años posteriores a recibir, al menos, una dosis de la vacuna contra Hib conjugada en niños del Reino Unido y ha identificado dos tipos de fallas de la vacuna: aparente (temprana) y verdadera (tardía).

Teniendo en cuenta la gravedad de esta enfermedad, es importante estudiar factores predisponentes específicos del huésped, genética, patrón de la inmunidad natural y prevalencia de portación nasofaríngea. En nuestro estudio, no se detectaron situaciones clínicas de inmunosupresión.

FIGURA 3. Reducción de casos por período



Hib: *Haemophilus influenzae b*; IC: intervalo de confianza.

No hay pruebas concluyentes de que la respuesta inmune a las vacunas contra Hib conjugadas combinadas o monovalentes sea distinta.²⁶ No obstante, algunos datos indican que las vacunas combinadas acelulares (contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular –DTPa–/Hib) generan una respuesta humoral menor que las celulares (difteria, tétanos y tos ferina de célula completa –DTPw–/Hib) o que la administración conjunta de monovalente Hib conjugada y vacuna acelular (DTPa).^{16,21}

A raíz del aumento de casos en niños británicos relacionado con el uso generalizado de la vacuna acelular combinada (DTPa-Hib), se estudió la concentración de anticuerpos contra polirribosilribitol-fosfato (*polyribosylribitol phosphate*; PRP, por sus siglas en inglés) y la avidéz antes y después de un refuerzo contra Hib en 176 niños de 2-4 años que habían recibido tres dosis de DTP-Hib (fuera celular o acelular) en la infancia. Los pacientes que recibieron el esquema primario contra DTPa-Hib tuvieron concentraciones de anticuerpos 50% menores que los que recibieron las primeras 3 dosis contra DTPw-Hib. La portación de Hib fue 2,1% en los participantes estudiados, lo que implicaba que estaba circulando en este grupo de edad susceptible.²⁷

El resurgimiento de Hib también se ha observado en países que utilizaron vacunas celulares, como es el caso de Chile, que, en 2006, incorporó una dosis de refuerzo a los 18 meses luego del aumento de casos de enfermedad invasiva por Hib.²⁸

En Alemania, se evaluó que la eficacia de las vacunas hexavalentes (DTPa/virus de la hepatitis B –VHB–/vacuna antipoliomielítica inactivada –IPV–/Hib) fue de 90,4% para la serie primaria y de 100% para una serie primaria completa con un refuerzo.²⁹ La efectividad de un esquema de DTPa-Hib combinado a los 3, 5 y 11 meses también ha sido exitosa en Suecia, donde la incidencia en menores de 4 años fue de 0,4/100 000 entre 2005 y 2008.³⁰

Estos resultados obligan a la realización de estudios con ambas vacunas que permitan medir su efectividad y dar respuestas como herramientas de salud pública.

Otro factor para considerar es la virulencia. Luscher describió un grupo de casos en Alaska relacionado con una cepa de Hib con incrementada transmisibilidad y virulencia.³¹

Este estudio tiene algunas limitaciones. No se realizó el seguimiento de los pacientes a largo plazo, por lo cual podrían haber presentado

secuelas tardías que no fueron consignadas. Además, al ser un estudio de base hospitalaria, no es posible inferir resultados en la población real. Tampoco se analizaron otras variables sociodemográficas que podrían influir en los resultados, como nivel socioeconómico, condiciones de vivienda, hacinamiento, asistencia a guarderías o jardines, número y edad de convivientes.

CONCLUSIÓN

Se observó una disminución muy importante de las hospitalizaciones por MHib pos introducción de la vacuna, pero, en los últimos años, se evidenció un aumento de estos casos sin modificaciones en las características de los pacientes. ■

Agradecimientos

Al plantel de las salas de clínica médica del Hospital de Niños “R. Gutiérrez” por su generosa colaboración con la vigilancia epidemiológica a lo largo de todos estos años.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. En Pickering LK ed. *Red Book. 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.368-76.
2. Comité Nacional de Infectología. *Haemophilus influenzae* de tipo b. En *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4.ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.541-9.
3. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, et al. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-1):1-14.
4. García S, Lagos R, Muñoz A, Picón T, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine* 2012;30(2):486-92.
5. Forleo-Neto E, De Oliveira CF, Maluf CO, Bataglin C, et al. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with Diphtheria-Tetanus toxoids-Pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1999;180(4):1153-8.
6. Vacuna anti-*Haemophilus Influenzae* (Hib). En Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. Buenos Aires: ProNaCEI. Ministerio de Salud; 2012:236-9. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
7. Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, et al. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. *Rev Panam Salud Pública* 1999;5(3):200-6.
8. Organización Mundial de la Salud. Cobertura Vacunal. Septiembre de 2016. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>.

9. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(6):498-505.
10. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Panorama regional y perfiles de país: Argentina. Washington DC: OPS; 2012:52-5. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_content&view=article&id=18&Itemid=129&lang=es.
11. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Dirección de Epidemiología. Departamento de Bacteriología Clínica INEI-Anlis-Malbrán. Alerta por aumento de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Ministerio de Salud; 2012. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/alerta-n5-2012-hib.pdf>.
12. Requeira M, Corso A, Efron A, Lucero C. Información sobre la vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas. SIREVA II. 2014 *Haemophilus influenzae*. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2015/09/Tablas-vigilancia-SIREVA-II-Hi-2014-Argentina1.pdf>.
13. Greenberg-Kushnir N, Haskin O, Yarden-Bilavsky H, Amir J, et al. *Haemophilus influenzae* Type b Meningitis in the Short Period after Vaccination: A Reminder of the Phenomenon of Apparent Vaccine Failure. *Case Rep Infect Dis* 2012;2012:950107.
14. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88(39): 413-26.
15. Vescina C, Palau J, Bettioli M, Agosti MR, et al. Tendencia de la Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en un hospital pediátrico de referencia. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(Supl 1):12.
16. Watt JP, Chen S, Santosham M. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules. Geneva: World Health Organization; 2012. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/5_Review_observational_data_long_term_vaccine_impact_recommendations_vaccine_schedules_Watt_J_et_al_2012.pdf.
17. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease in England and Wales: Who Is at Risk After 2 Decades of Routine Childhood Vaccination? *Clin Infect Dis* 2013;57(12):1715-21.
18. Howie S, Oluwalana C, Secka O, Scott S, et al. The Effectiveness of Conjugate *Haemophilus influenzae* Type B Vaccine in The Gambia 14 Years After Introduction. *Clin Infect Dis* 2013;57(11):1527-34.
19. Efron A, Moscoloni M, Reijtmans V, Regueira M. Vigilancia de serotipos en infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* en la Argentina en la era de la vacuna conjugada contra el serotipo b durante el período 2005-2010. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(4):240-7.
20. Jackson C, Mann A, Mangtani P, Fine P. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta Analysis of Observational Data. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(11):1261-9.
21. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2010;8(7):435-43.
22. Ramsay M, McVernon J, Andrews N, Heath P, et al. Estimating *Haemophilus influenzae* Type b Vaccine Effectiveness in England and Wales by Use of the Screening Method. *J Infect Dis* 2003;188(4):481-5.
23. Landhani S, Slack M, Heys M, White J, et al. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child* 2008;93(8):665-9.
24. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000;284(18):2334-40.
25. Booy R, Heath PT, Slack PE, Begg N, et al. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997;349(9060):1197-202.
26. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b (Hib). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD005530.
27. Johnson N, Rugeberg J, Balfour G, Lee C, et al. *Haemophilus influenzae* Type b Reemergence after Combination Immunization. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):937-41.
28. Cruces RP, Donoso AF, Camacho A, Llorente M. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infect* 2006;23(1):50-4.
29. Kalies H, Grote V, Siedler A, Grondahl B, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine* 2008;26(20):2545-52.
30. Hallander H, Lepp T, Ljungman M, Netterlid E, et al. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS* 2010;118(11):878-87.
31. Lucher L, Reeves M, Hennessy T, Levine O, et al. Reemergence, in Southwestern Alaska, of Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease Due to Strains Indistinguishable from Those Isolated from Vaccinated Children. *J Infect Dis* 2002;186(7):958-65.

Haemophilus influenzae type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital

Ángela Gentile, M.D.^a, Ana C. Martínez, M.D.^a, María del V. Juárez, M.D.^a,
María F. Lución, M.D.^a, Candela Burgo, M.D.^a, María P. Della Latta, M.D.^a,
Solana Rapaport, M.D.^a, Viviana Romanin, M.D.^a and Marisa Turco, Biochemist^b

ABSTRACT

Introduction. *Haemophilus influenzae* type B (Hib) used to be the main cause of bacterial meningitis in children younger than 5 years old. Following the introduction of the Hib vaccine in the immunization schedule (1998), its incidence reduced significantly but it has increased over the last years. The objectives of this study included describing the characteristics and analyzing the epidemic curve of *Haemophilus influenzae* type B (Hib) meningitis by comparing the pre- and post-immunization periods.

Material and methods. Time-series study. All patients hospitalized with Hib meningitis at Hospital de Niños "R. Gutiérrez" (January 1992-May 2016). Hospitalization rates were compared before (pre-immunization) and after (post-immunization) the introduction of the Hib vaccine. The post-immunization period was divided into three similar periods.

Results. Eighty-five patients with Hib meningitis were admitted (73.3% in the pre-immunization period). No differences were observed in relation to the clinical and sociodemographic characteristics of cases in both periods. Pre-immunization: 10.5 cases/year; post-immunization: 0.7 cases/year. As of 2014, the rate has increased. Lethality rate: 4.8% (all pre-immunization). Post-immunization data (n=15): 40% had completed their primary immunization schedule, 40% were delayed on the immunization schedule for their age. Overall reduction in the hospital rate of Hib meningitis by 89.8% (95% confidence interval: -82.79-93.96%, $p < 0.001$) in the post-immunization period. The analysis of the different post-immunization periods shows a decline in reduction over time.

Conclusions. A very significant reduction in hospitalizations due to Hib meningitis was observed after the Hib vaccine was introduced; however, over the past years, the number of cases has increased although no changes have been observed in patient characteristics.

Key words: *Haemophilus influenzae* type B, vaccines, time-series studies.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.227>

To cite: Gentile Á, Martínez AC, Juárez M del V, et al. *Haemophilus influenzae* type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital. Arch Argent Pediatr 2017;115(3):227-233.

- a. Division for the Promotion and Protection of Health, Epidemiology Area, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", City of Buenos Aires.
- b. Department of Bacteriology, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", City of Buenos Aires.

E-mail address:

Ángela Gentile, M.D.:
angelagentile21@gmail.com

Ethical/regulatory aspects:

This study was conducted in the setting of mandatory epidemiological surveillance (Law 15465/60).

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 8-18-2016

Accepted: 12-29-2016

INTRODUCTION

Haemophilus influenzae type B (Hib) is a Gram-negative coccobacillus, and humans are its exclusive hosts. Hib pharyngeal colonization is relatively common, especially by non-typeable isolates (30-90%) and encapsulated non-b-type serotypes. In the pre-immunization era, the Hib carriage rate ranged between 3% and 5%.^{1,2} Its main reservoir are infants and toddlers who carry the microorganism in their upper airways;^{1,3,4} overcrowding, attendance to a day care center, and living with a person with invasive disease are the factors associated with higher Hib carriage rates and disease.⁵

In Argentina, before the introduction of the vaccine, Hib was the main cause of bacterial meningitis documented in children younger than 5 years old, with a mortality rate of approximately 5% (in spite of adequate treatment) and neurological sequelae in about 25-35% of patients.⁶

The first countries of America that introduced the Hib vaccine were Chile (1994) and Uruguay (1996).⁷ The World Health Organization recommended it in 1997 and, by the end of 2015, it had been introduced in 191 countries.^{4,8}

At present, the worldwide coverage with 3 doses of Hib vaccine is 64% but there are major disparities among regions. In the Americas, coverage is estimated at 90% whereas, in the Western Pacific and South-East Asia, it is only 25% and 56%, respectively.⁸

Since the introduction of the Hib vaccine (as a quadrivalent conjugate vaccine) in the Argentine immunization schedule in 1998, the

number of cases reduced significantly from 400 cases per year to 16 cases in 2006 (national rate lower than 0.1 case/100 000 inhabitants sustained from 1999 to 2011).⁹ Such phenomenon may be explained not only by the vaccine itself but its herd effect. As of 2005, the Hib vaccine has been administered as a pentavalent vaccine. In the private health sector, the combined acellular pertussis vaccine is administered; however, the percentage of the population receiving the latest combinations is so low that it does not influence national coverage.¹⁰

In the setting of the National Epidemiological Meningitis Surveillance Program of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG), suspected cases are reported daily in an individual and immediate manner. In Argentina, over the past years, the number of reported Hib meningitis cases has increased.¹¹ Consistently with the latest report by the Surveillance System for Bacterial Agents Responsible for Pneumonia and Meningitis (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis, SIREVA II), 51 Hib meningitis cases were reported in 2014; 76.4% of patients were younger than 12 months old, and 96%, younger than 24 months old. According to the report, type B is still the most common serotype (47.7%) isolated in *Haemophilus influenzae* invasive disease.¹²

Faced with the hypothesis that invasive disease may be re-emerging, the objectives of this study included describing the characteristics of patients with Hib infection and analyzing the epidemic curve of Hib meningitis cases by comparing the pre- and post-immunization periods.

MATERIAL AND METHODS

This was a quasi-experimental, epidemiological study with time-series of Hib meningitis cases.

Inclusion criteria: all patients hospitalized and diagnosed with Hib meningitis detected through the National Epidemiological Meningitis Surveillance Program of HNRG between January 1992 and May 2016 (24-year period).

The HNRG is a children's tertiary care facility that provides services mostly to patients from the Autonomous City of Buenos Aires (CABA) and the metropolitan area of the province of Buenos Aires.

Exclusion criteria: a) patients with bacterial meningitis without Hib rescue or with rescue of other microorganisms; b) patients with hospital-acquired meningitis.

Diagnostic methods

Hib meningitis diagnosis was based on the following:

- Clinical assessment: presence of signs and symptoms indicative of acute meningitis, and/or
- Cerebrospinal fluid (CSF) analysis: CSF cytochemistry, Gram stain, rapid antigen detection test, and culture, and/or
- Other bacterial tests (blood culture).

Given the severity of some cases, it was not possible to perform a lumbar puncture, but patients were included based on clinical and laboratory confirmation.

Theoretical definitions

- Comorbidities:** any primary or acquired immune deficiency.
- Complications:** neurological (hydrocephalus, brain abscess, subdural fluid collection, paresis, cerebral palsy, persistent seizures or seizures lasting beyond 72 h); non-neurological (suppurative and non-suppurative meningitis).
- Status on discharge:** deceased, discharged with sequelae, discharged without sequelae.

After discharge, patients were not followed-up for long-term sequelae.

Case: clinical condition and/or CSF cytochemistry compatible with bacterial meningitis and identification of specific capsular polysaccharides or Hib isolation in CSF and/or blood.

Data were collected in an epidemiological card, including date of admission, demographic data, date of symptom onset, personal history and history of current disease, immunization status, CSF and blood culture findings, complications and course during hospitalization, and length of stay.

In this study, the 1992-1997 period was defined as the pre-immunization period, and 1999-2016 was established as the post-immunization period. The intervention was carried out in 1998, so it was excluded from the time-series analysis but not from the descriptive case analysis. The post-immunization period was divided into three similar periods for series comparison purposes (1st: 1999-2005; 2nd: 2006-2011; 3rd: 2012-2016).

Data analysis

A descriptive analysis was done in the first place to estimate the median and interquartile range of continuous outcome measures. The Mann-Whitney statistical test was used for median differences. Ratios and their

corresponding 95% confidence intervals (CIs) and the χ^2 test with Yates' correction were used for categorical data. Analysis was done using Epi Info v. 7 (CDC, Atlanta). An alpha error below 5% was considered significant. Reductions in hospitalization rates for each post-immunization period were estimated as absolute risk reduction.

RESULTS

Between 1992 and 2016, 85 patients with Hib meningitis were admitted (Figure 1). Of these cases, 73.3% occurred in the pre-immunization period; the highest number was observed in 1993 (19 cases) (Figure 2).

The clinical and sociodemographic characteristics of cases were compared for both periods, excluding 1998 (transition year). No patient showed immunosuppression in any period. A CSF cytochemistry sample was obtained from 70 patients (82.3%) (Table 1).

In the pre-immunization period, the average hospitalization rate due to Hib meningitis was 10.5 cases per year. Hib meningitis cases were sporadic in the post-immunization period, with an average of 0.7 cases/year; however, as of 2014, the number of hospitalized patients has increased (Figure 2).

Mortality across the entire series period was 4.8%; 4 patients died, all between 1992 and 1998.

Immunization data were obtained for the 15 cases occurred between 1999 and 2016: 6/15 had completed their primary immunization schedule with 3 doses (2 had completed it in a delayed manner). Six children were delayed on the schedule for their age, and 4 out of 6 had received less than 3 doses.

An overall reduction by 89.8% was observed in Hib meningitis cases per 10 000 hospital discharges (95% CI: -82.79-93.96%, $p < 0.001$) in the period following the Hib vaccine introduction.

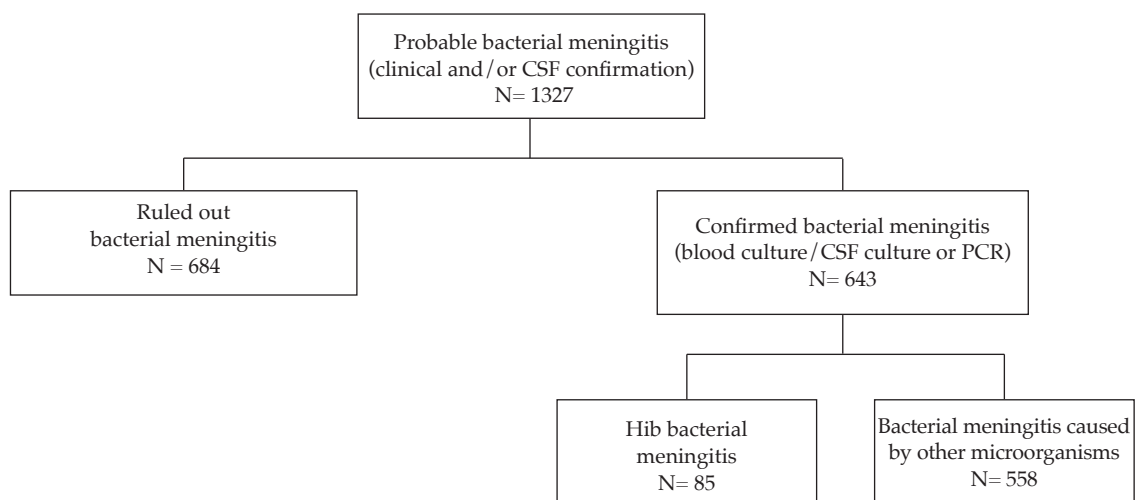
Once the different post-immunization periods were analyzed, it was observed that such reduction decreased over time (Figure 3).

Differences in case reduction were significant once the first and the third post-immunization periods were compared.

DISCUSSION

This study shows the impact of the Hib vaccine following its introduction in our population and the increase in Hib meningitis cases in the past 3 years. This is consistent with what has been observed at a local level¹³ and also worldwide, with a major impact over the past 20 years and sporadic invasive cases.¹⁴ An active and constant epidemiological surveillance of notifiable disease reports helps us establish the patterns of different diseases and any changes in such

FIGURE 1. Flow chart of case screening and inclusion process



CSF: cerebrospinal fluid; PCR: polymerase chain reaction; Hib: *Haemophilus influenzae* type B.

patterns for the purpose of making fundamental public health decisions. In the setting of the surveillance program of HNRG, a re-emergence of Hib meningitis was observed and its characteristics and course were identified.

No statistically significant differences were observed in the study population between the pre- and post-immunization periods in terms of sociodemographic characteristics and clinical course that may have accounted for the increased rate. The median age in both periods is within the

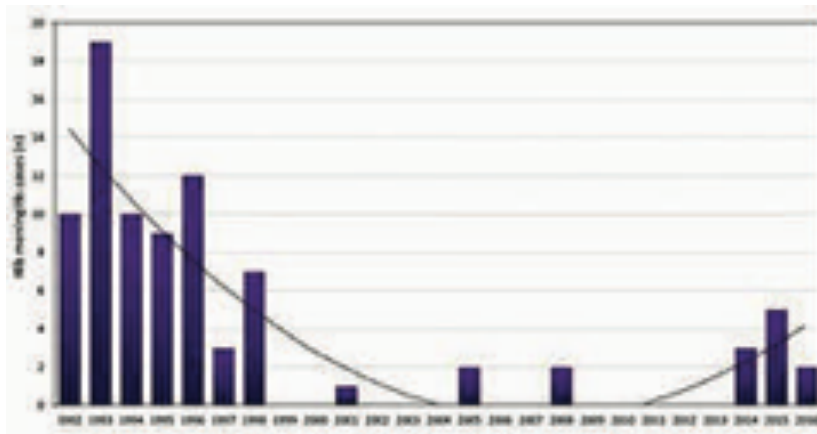
expected age range for the peak incidence of this disease, 6-18 months old⁴ (most at < 12 months old).^{14,15} The differences observed in relation to microorganism rescue as per culture medium (blood or CSF) may be the result of the fact that this is a tertiary care facility for the referral of patients from the Metropolitan area that have already started an intravenous antibiotic treatment. The results of this study are consistent in terms of Hib meningitis mortality (5%) and sequelae (20-60%).³

TABLE 1. Characteristics of cases by immunization period. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" (N= 78)

Characteristics of the population	Pre-immunization period,	Post-immunization period,	OR (CI)	P
	1992-1997 (n= 63)	1999-2016 (n= 15)		
Clinical and sociodemographic characteristics				
Age in months (median, IQR)	8 (6-12)	9 (4-18)	----	0.10
Male sex (%)	68.2 (43)	60 (9)	1.43 (0.44-4.57)	0.76
Place of origin (province of Buenos Aires) (%)	67.2 (41)	71.4 (10)	1.21 (0.34-4.37)	0.98
Referral from other hospital (%)	22.2 (14)	33.3 (5)	0.57 (0.16-1.94)	0.57
Course during hospitalization				
Length of stay in days (median, IQR)	15 (11-18)	16 (15-20)	----	1.0
Complications (%)				
Total	53.9 (34)	50 (6)	1.17 (0.34-4.03)	0.94
Neurological	76.4 (26)	66.6 (4)	1.62 (0.24-10.57)	1.0
Sepsis/septic shock	8.8 (3)	16.6 (1)	0.48 (0.04-5.62)	0.88
Septic arthritis	5.8 (2)	16.6 (1)	0.31 (0.02-4.11)	0.93
Sequelae (%)	26.6 (16)	7.1% (1)	4.72 (0.57-39.1)	0.22
CSF characteristics (n= 70)				
Cellularity (range)	20 not measurable	3 not measurable	---	---
CSF glucose level in g/dL (median, IQR)	10 (5-32)	12 (5-46)	---	0.47
CSF protein level in mg/dL (median, IQR)	115 (71-181.5)	143 (87-191)	---	0.57
Culture				
Positive CSF culture (%) (n= 68)	95.2 (60)	53.3 (8)	17.5 (3.74-81.68)	< 0.001
Positive blood culture (%) (n= 45)	58.9 (33)	85.7 (12)	0.23 (0.04-1.17)	0.11

OR: odds ratio, CI: confidence interval; IQR: interquartile range; CSF: cerebrospinal fluid.

FIGURE 2. Time-series of Haemophilus influenzae type B meningitis cases. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". 1992-2016 (N= 85)



Hib: Haemophilus influenzae type B.

In this series, the number of Hib meningitis cases reduced dramatically in the post-immunization period, similarly to the reduction observed in other countries that introduced the Hib vaccine in their immunization schedules.¹⁵⁻¹⁸

However, Hib meningitis has increased in several countries years after the vaccine introduction.^{14,19} Such increase may be explained by several factors, including a reduction in indirect protection or herd effect, a decrease in antibody titers among children vaccinated before turning 1 year old who did not receive a booster dose, emergence of more virulent or contagious strains, or differences in vaccine types that many times result in programmatic errors.

The herd effect is achieved with the booster dose after 1 year old.^{20,21} As per the research conducted by Ramsay²² and Landhani,²³ this booster dose contributes to at least one third of the reduction observed in the post-immunization period. It is worth noting that almost 20% of children living in the geographic area where most patients in this study come from do not receive the booster dose.

It is also worth considering that antibody titers decrease in children vaccinated before 1 year old (primary schedule) compared to those who receive the booster dose between 1 and 4 years old.²³ In the absence of a booster dose, vaccine-induced antibody titers reduce in the following 2-3 years.²⁴

Booy²⁵ has studied all invasive Hib disease cases occurred in the 3 years following the administration of at least 1 dose of the conjugate

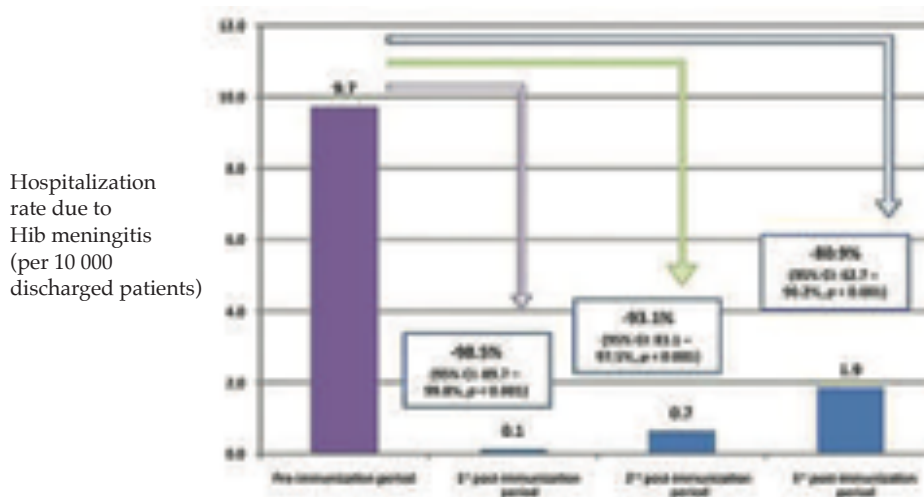
Hib vaccine among children from the United Kingdom and identified two types of vaccine failure: apparent (early) and true (late).

Considering the severity of this disease, it is worth studying the host's specific predisposing factors, genetics, natural immunity pattern, and nasopharyngeal carriage prevalence. In our study, no clinical immunosuppression was detected.

There is no conclusive evidence regarding differences in the immune response against combined or monovalent conjugate Hib vaccines.²⁶ Notwithstanding this, data indicate that combined acellular vaccines (diphtheria, tetanus and acellular pertussis [DTaP]/Hib) lead to a smaller humoral response than cellular vaccines (diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis [DTwP]/Hib) or than the co-administration of the monovalent conjugate Hib vaccine and the acellular vaccine (DTaP).^{16,21}

Given the increased number of cases among British children in relation to the generalized use of the combined acellular vaccine (DTaP/Hib), antibody titers against polyribosylribitol phosphate (PRP) and avidity were studied before and after the Hib booster dose in 176 children aged 2-4 who had received 3 doses of DTP/Hib (either cellular or acellular) during infancy. Patients who received the primary immunization schedule of DTaP/Hib had a 50% lower antibody titer than those who received the first 3 doses of DTwP/Hib. Hib carriage was 2.1% among studied participants, which means it was circulating in this susceptible age group.²⁷

FIGURE 3. Case reduction by period



Hib: *Haemophilus influenzae* type B; CI: confidence interval.

Hib re-emergence has also been observed in countries using the cellular vaccine, e.g., Chile, which introduced a booster dose at 18 months old in 2006, after Hib invasive disease cases increased.²⁸

In Germany, the effectiveness of hexavalent vaccines (DTaP/hepatitis B virus [VBV]/inactivated polio vaccine [IPV]/Hib) was 90.4% for the primary series and 100% for a complete primary series plus a booster dose.²⁹ The effectiveness of a combined DTaP/Hib schedule at 3, 5, and 11 months old has also been adequate in Sweden, where the incidence among children younger than 4 years old was 0.4/100 000 between 2005 and 2008.³⁰

These results compel to conduct studies with both vaccines to measure their effectiveness and provide public health tools.

Virulence is another factor to be taken into consideration. Luscher described a series of Alaskan cases related to a Hib strain that was more virulent and contagious.³¹

This study poses certain limitations. Patients were not followed-up in the long-term so they might have developed late sequelae that were not reported. In addition, given that this is a hospital-based study, it is not possible to infer results in the actual population. Other sociodemographic outcome measures that may have influenced results were not analyzed, e.g., socioeconomic level, housing conditions, overcrowding, attendance to a day care center or kindergarten, number of people sharing the household and their age.

CONCLUSION

A very significant reduction in hospitalizations due to Hib meningitis was observed after the Hib vaccine was introduced; however, over the past years, the number of cases has increased but there have been no changes in patient characteristics. ■

Acknowledgments

We would like to thank the staff from the Department of General Medicine of Hospital de Niños "R. Gutiérrez" for their generous help with epidemiological surveillance over these years.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In Pickering LK ed. Red Book. 2015. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.368-76.
2. Comité Nacional de Infectología. *Haemophilus influenzae* de tipo b. En *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4.a ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.541-9.
3. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, et al. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-1):1-14.
4. García S, Lagos R, Muñoz A, Picón T, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine* 2012;30(2):486-92.
5. Forleo-Neto E, De Oliveira CF, Maluf CO, Bataglin C, et al. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with Diphtheria-Tetanus toxoids-Pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1999;180(4):1153-8.
6. Vacuna anti-*Haemophilus Influenzae* (Hib). In Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. Buenos Aires: ProNaCEI. Ministerio de Salud; 2012:236-[Accessed on: January 4th, 2017]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000_0451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
7. Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, et al. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. *Rev Panam Salud Pública* 1999;5(3):200-6.
8. Organización Mundial de la Salud. Cobertura Vacunal. Septiembre de 2016. [Accessed on: January 4th, 2017]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>.
9. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(6):498-505.
10. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Panorama regional y perfiles de país: Argentina. Washington DC: OPS; 2012:52-5. [Accessed on: January 4th, 2017]. Available at: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_content&view=article&id=18&Itemid=129&lang=es.
11. Programa Nacional de Control de Enfermedades Immunoprevenibles. Dirección de Epidemiología. Departamento de Bacteriología Clínica INEI-Anlis-Malbrán. Alerta por aumento de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Ministerio de Salud; 2012. [Accessed on: January 4th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/alerta-n5-2012-hib.pdf>.
12. Requeira M, Corso A, Efron A, Lucero C. Información sobre la vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas. SIREVA II. 2014 *Haemophilus influenzae*. [Accessed on: January 4th, 2017]. Available at: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2015/09/Tablas-vigilancia-SIREVA-II-Hi-2014-Argentina1.pdf>.
13. Greenberg-Kushnir N, Haskin O, Yarden-Bilavsky H, Amir J, et al. *Haemophilus influenzae* Type b Meningitis in the Short Period after Vaccination: A Reminder of the Phenomenon of Apparent Vaccine Failure. *Case Rep Infect Dis* 2012;2012:950107.
14. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper—July 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88(39): 413-26.
15. Vescina C, Palau J, Bettiol M, Agosti MR, et al. Tendencia de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en un hospital pediátrico de referencia. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(Supl 1):12.

16. Watt JP, Chen S, Santosham M. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules. Geneva: World Health Organization; 2012. [Accessed on: January 4th, 2017. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/5_Review_observational_data_long_term_vaccine_impact_recommendations_vaccine_schedules_Watt_J_et_al_2012.pdf.
17. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease in England and Wales: Who Is at Risk After 2 Decades of Routine Childhood Vaccination? *Clin Infect Dis* 2013;57(12):1715-21.
18. Howie S, Oluwalana C, Secka O, Scott S, et al. The Effectiveness of Conjugate *Haemophilus influenzae* Type B Vaccine in The Gambia 14 Years After Introduction. *Clin Infect Dis* 2013;57(11):1527-34.
19. Efron A, Moscoloni M, Reijtmans V, Regueira M. Vigilancia de serotipos en infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* en la Argentina en la era de la vacuna conjugada contra el serotipo b durante el período 2005-2010. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(4):240-7.
20. Jackson C, Mann A, Mangtani P, Fine P. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta Analysis of Observational Data. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(11):1261-9.
21. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2010;8(7):435-43.
22. Ramsay M, McVernon J, Andrews N, Heath P, et al. Estimating *Haemophilus influenzae* Type b Vaccine Effectiveness in England and Wales by Use of the Screening Method. *J Infect Dis* 2003;188(4):481-5.
23. Landhani S, Slack M, Heys M, White J, et al. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child* 2008;93(8):665-9.
24. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000;284(18):2334-40.
25. Booy R, Heath PT, Slack PE, Begg N, et al. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997;349(9060):1197-202.
26. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b (Hib). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD005530.
27. Johnson N, Ruggeberg J, Balfour G, Lee C, et al. *Haemophilus influenzae* Type b Reemergence after Combination Immunization. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):937-41.
28. Cruces RP, Donoso AF, Camacho A, Llorente M. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infect* 2006;23(1):50-4.
29. Kalies H, Grote V, Siedler A, Grondahl B, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine* 2008;26(20):2545-52.
30. Hallander H, Lepp T, Ljungman M, Netterlid E, et al. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS* 2010;118(11):878-87.
31. Lucher L, Reeves M, Hennessy T, Levine O, et al. Reemergence, in Southwestern Alaska, of Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease Due to Strains Indistinguishable from Those Isolated from Vaccinated Children. *J Infect Dis* 2002;186(7):958-65.

Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años

Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age

Dra. Mariana del Pino^a, Dra. Alicia B. Orden^b, Dra. María A. Arenas^a y Dra. Virginia Fano^a

RESUMEN

Introducción. La alteración de las proporciones corporales puede ser indicativa de enfermedad esquelética, por lo cual su detección resulta de gran utilidad clínica.

Objetivos. Estimar los centilos de los índices perímetro cefálico/estatura (PC/E) y estatura sentada/estatura (ES/E), y evaluar su utilidad diagnóstica en un grupo de niños con displasia esquelética.

Métodos. Los centilos 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 de ES/E y PC/E fueron estimados por el método LMS, que utiliza la transformación Box-Cox para normalizar la distribución de los datos a cada edad. Se aplicaron los tests *Q-Q plot* para evaluar la normalidad de los residuos y el *Q test* para evaluar la bondad de ajuste.

Resultados. La muestra incluyó 4818 niñas y 4803 niños sanos de 0 a 17 años de edad. La mediana del índice ES/E para la edad cayó desde valores de 0,67 al nacer hasta 0,57 a los 4 años. A los 12 años, alcanzó valores de 0,52 y 0,53 para varones y mujeres, respectivamente, y se mantuvo así hasta los 17 años de edad. La mediana del índice PC/E cayó desde 0,45 a los 6 años hasta 0,34 a los 17 años de edad en ambos sexos. Los puntajes Z del ES/E en 20 niños con diagnóstico de hipocondroplasia mostraron mejor la desproporción corporal que la utilización del índice ES/E no ajustado por edad.

Conclusiones. Los centilos estimados de PC/E y ES/E muestran que, en el período prepuberal, ocurren los mayores cambios en las proporciones corporales. Estas referencias facilitan una detección más temprana de desproporción corporal en niños con displasia esquelética.

Palabras clave: índice estatura sentada/estatura, proporciones corporales, índice perímetro cefálico/estatura, hipocondroplasia, curvas de crecimiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.234>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.234>

- Crecimiento y Desarrollo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP-MS/CICPBA), Hospital de Niños Sor M. Ludovica, La Plata, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Mariana del Pino,
mdelpino@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-6-2016
Aceptado: 30-12-2016

Cómo citar: del Pino M, Orden AB, Arenas MA, et al. Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):234-240.

INTRODUCCIÓN

La evaluación de las proporciones corporales, como la relación de la longitud de los miembros, el tronco o el perímetro cefálico (PC) con la estatura, son importantes tanto en la evaluación clínica como epidemiológica, ya que reflejan el estado nutricional y la salud durante los primeros años de vida.¹

El hallazgo de desproporción corporal en la evaluación clínica de un niño sugiere la presencia de una enfermedad esquelética subyacente. Las displasias esqueléticas (DE) son enfermedades poco frecuentes, con una incidencia de 3,2 por cada 10000 recién nacidos en Sudamérica,² que afectan al hueso y al cartílago.³ Los signos clínicos son muy variables; el más característico es la baja estatura con desproporción corporal, ya sea por un elevado PC o por miembros o tronco cortos en relación con la estatura. En este grupo de enfermedades, el diagnóstico clínico-radiológico puede realizarse en el período neonatal. En otras, sin embargo, se necesita de un seguimiento a largo plazo, inclusive hasta la etapa final de crecimiento, momento en el cual los signos clínicos y/o radiológicos son evidentes.³⁻¹⁰

Muchos niños con DE tienen PC normal para la edad (entre ± 2 puntuaciones Z) pero clínicamente "alto" para su estatura. El término *macrocefalia relativa* se utiliza en los casos en los que el PC es normal para la edad y el sexo pero "elevado" para la estatura. Así, y asumiendo que existe una relación entre estas

dos dimensiones en la población normal, se construyeron referencias del índice perímetro cefálico/estatura (PC/E) para niñas y niños sanos desde el nacimiento hasta los 6 años de edad.¹¹ Estas referencias, de gran utilidad para el pediatra, fueron incluidas en la *Guía para la evaluación del crecimiento físico* de la Sociedad Argentina de Pediatría.¹²

La disponibilidad de referencias que evalúen las proporciones corporales es de gran utilidad en la evaluación auxológica. Varios autores han publicado referencias de estatura sentada/estatura (ES/E), pero estas provienen de poblaciones en las que la estatura media, ya sea por causas genéticas y/o ambientales, es muy diferente a la de Argentina,¹³⁻¹⁵ por lo que resultan inadecuadas para la evaluación clínica de las proporciones corporales en nuestra población.

Los objetivos de este trabajo fueron estimar los centilos de los índices PC/E y ES/E en niños y niñas argentinos, y evaluar su utilidad diagnóstica para detectar desproporción corporal en niños con DE.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población

Los centilos de ES/E y PC/E se estimaron con datos procedentes de las siguientes muestras: **(a)** Muestra longitudinal de 250 niños sanos, de 0 a 18 meses de edad, medidos en el Hospital San Roque de La Plata (Buenos Aires) en 1965.¹⁶⁻¹⁸ Con esta muestra, se construyeron las referencias de crecimiento para niños y niñas argentinas que se utilizaron desde 1987 hasta la implementación de los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹ en nuestro país. **(b)** Muestra transversal de 1790 niños (878 varones y 912 mujeres) sanos de la ciudad de La Plata, medidos en 1970. Esta población fue parte de la muestra con la que se construyeron las referencias argentinas de peso y estatura de niños sanos de entre los 4 y los 12 años de edad.^{12,18,20} **(c)** Muestra transversal de 1411 mujeres y 1442 varones sanos de 2 a 16 años de edad que concurrían a escuelas públicas y privadas de la ciudad de La Plata y Gran La Plata durante el período 2007-2009. **(d)** Muestra transversal de 4556 alumnos de ambos sexos (2232 mujeres y 2324 varones) de 5 a 15 años de edad, concurrentes a escuelas públicas y privadas del conglomerado Santa Rosa-Toay (La Pampa), tomada en el período 2004-2007. Con estos datos, se calcularon centilos de peso y estatura de niños y adolescentes urbanos del centro del país.²¹

La medición de estatura, ES y PC se realizó en forma estandarizada en cada una de las muestras.¹⁶⁻²¹

Procesamiento de datos y método estadístico

Se construyeron gráficos de dispersión y de caja para remover los datos extremos. Se incluyeron, en el estudio, los datos de PC, estatura y ES comprendidos entre la media \pm 5 puntos de desvío estándar (SDE).

Dada la diferencia temporal en las muestras empleadas en la construcción de los centilos, se compararon gráficamente las medianas de las muestras de entre 4 y 12 años tomadas en 1970 y 2007/2009, y se aplicó el test de T para comparar los diferentes grupos etarios de ambas muestras.

Los centilos de ES/E y PC/E para la edad fueron estimados por el método LMS. Este permite ajustar para la asimetría utilizando la transformación Box-Cox (L), que normaliza la distribución de los datos a cada edad^{22,23} teniendo en cuenta la mediana (M) y el coeficiente de variación de la distribución (S). El ajuste de los datos permite que los valores de L, M y S cambien suavemente con la abscisa X (en este caso, la edad), de manera que puedan ser representativos de la población con curvas suavizadas graficadas en función de la ordenada Y (índices ES/E y PC/E).

A cada edad, la distribución de los índices ES/E y PC/E se resume en tres coeficientes: L, M y S, en los que L indica la simetría; M, la mediana; y S, el coeficiente de variación para cada edad y sexo. Estos parámetros se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima probabilidad penalizada.^{23,24} El cálculo de los centilos se realizó con la siguiente fórmula:^{22,24}

$$C_{100\alpha}(t) = M(t) (1 + L(t) S(t) Z_{\alpha})^{1/L(t)}$$

Z_{α} es la desviación normal equivalente para el área de la cola α ; $C_{100\alpha}$ es el centilo de ES/E o PC/E correspondiente a Z_{α} ; t es la edad en años. L(t): asimetría; M(t): mediana; S(t): coeficiente de variación y $C_{100\alpha}(t)$ indican los correspondientes valores de cada curva a la edad t.

Se aplicaron los tests *Q-Q plot* para evaluar la normalidad de los residuos y el *Q test* para evaluar la bondad de ajuste.²⁴⁻²⁶

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la correlación entre PC, estatura, ES y longitud de miembros inferiores (MI = E - ES), transformada a puntaje Z (PZ) en 4 grupos etarios (\leq 2,99 años, 3-5,99 años, 6-11,99

y ≥ 12 años). Para el cálculo del PZ, se utilizó la siguiente fórmula:

$$PZ = [(y/M(t))^{L(t)} - 1]/S(t) * L(t)$$

En esta, y es una medición (PC, estatura, etc.) o un índice (ES/E) a una edad dada y $L(t)$, $M(t)$ y $S(t)$ son los valores suavizados de la medición o índice a la misma edad. El procesamiento estadístico se realizó con el programa LMS ChartMaker Pro.

En una muestra transversal de 20 niños (10 varones y 10 mujeres) menores de 12 meses de edad con diagnóstico de hipocondroplasia, realizado sobre la base de criterios clínicos radiológicos¹³ y confirmado mediante el estudio molecular, se extrajeron de la historia clínica los datos de estatura y ES. Las mediciones antropométricas fueron realizadas con técnicas estandarizadas¹⁶ por un mismo observador en el Laboratorio de Antropometría del Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan. El error técnico de medición fue de 0,10 cm en todos los casos.^{27,28}

Los datos de estatura, índice ES/E ajustados para la edad (referencias actuales) y ES/E no ajustado para la edad fueron transformados a PZ. En el caso de estatura y ES/E ajustados para la edad, se utilizó el programa LMSGrowth²⁹ y, para ES/E sin ajuste para la edad, se realizó en forma manual con los datos de la mediana y el desvío estándar.^{12,30}

RESULTADOS

El número final de niños incluidos, según el grupo etario, fue $\leq 2,99$ años: 287 y 282; 3-5,99 años: 689 y 725; 6-11,99 años: 2624 y 2585; ≥ 12 años: 1203 y 1226, con un total de 4803 y 4818 para niños y niñas, respectivamente.

La comparación gráfica y los estadísticos obtenidos en la comparación entre las muestras de 1970 y 2007/2009 indicaron cambios no significativos en las proporciones corporales (Figuras 1. A y B), por lo que se decidió la inclusión de ambas en el estudio.

La Tabla 1 muestra los coeficientes de correlación de Pearson del PZ entre estatura, ES, MI y PC en ambos sexos para los 4 grupos etarios.

FIGURA 1 (A Y B). Comparación de la mediana del índice estatura sentada/estatura entre las muestras de 1970 y 2007/2009

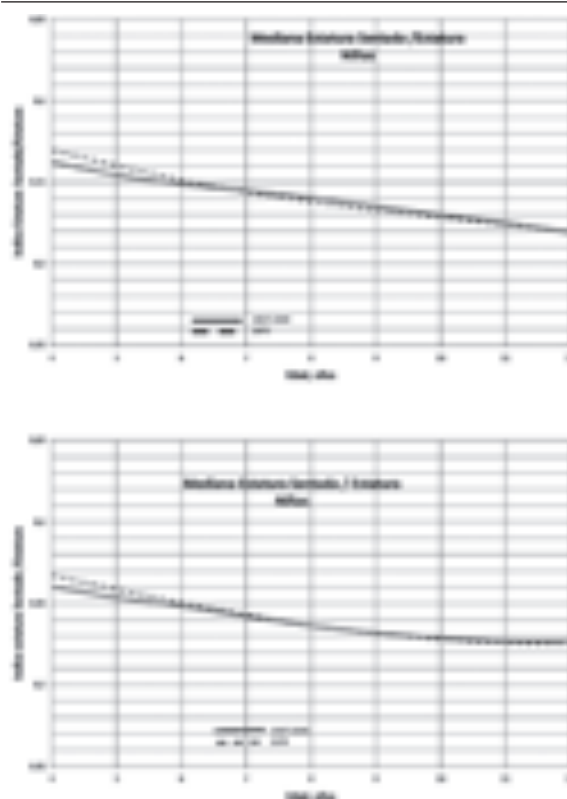


TABLA 1. Coeficientes de correlación entre el puntaje Z de perímetro cefálico, estatura sentada y longitud de miembros inferiores y estatura, según grupo etario en ambos sexos

Grupo etario	Sexo	ES vs. E	MI vs. E	PC vs. E
De 0 a 2,99 años	Niños	0,62 (N= 284)	0,52 (N= 284)	0,30 (N= 280)
	Niñas	0,49 (N= 272)	0,36 (N= 265)	0,31 (N= 272)
De 3 a 5,99 años	Niños	0,80 (N= 620)	0,79 (N= 620)	0,44 (N= 417)
	Niñas	0,83 (N= 661)	0,85 (N= 661)	0,44 (N= 436)
De 6 a 11,99 años	Niños	0,82 (N= 2451)	0,87 (N= 2450)	0,45 (N= 1761)
	Niñas	0,85 (N= 2387)	0,90 (N= 2384)	0,44 (N= 1708)
≥ 12 años	Niños	0,83 (N= 1148)	0,89 (N= 1144)	0,50 (N= 853)
	Niñas	0,82 (N= 1143)	0,87 (N= 1143)	0,40 (N= 865)

E: estatura; ES: estatura sentada; MI: longitud de miembros inferiores; PC: perímetro cefálico.

Se obtuvieron altas correlaciones entre ES y MI con estatura, con valores entre 0,79 y 0,90 para niños mayores de 3 años de edad y en ambos sexos. En menores de 3 años, los coeficientes de correlación fueron más altos en varones. Las correlaciones entre PC y estatura fluctuaron entre valores de 0,30 y 0,50.

Las Figuras 2. A y B muestran las referencias del índice ES/E desde el nacimiento hasta los 17 años de edad en el formato de 7 centilos: 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97. Los cambios en la mediana de los índices ES/E y PC/E según la edad fueron similares en ambos sexos. La mediana del índice ES/E para la edad cayó de modo rápido desde valores aproximados de 0,67 al nacer hasta 0,57 a los 3-4 años. Luego disminuyó más suavemente y alcanzó, a los 12 años, valores aproximados de 0,52 y 0,53 en varones y mujeres, respectivamente, y se mantuvo así hasta los 17 años de edad.

Las Figuras 3. A y B muestran las referencias del índice PC/E desde los 6 hasta los 17 años de edad para niñas y niños, respectivamente, en el formato de 7 centilos: 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97. La mediana disminuyó desde valores aproximados a 0,45 a los 6 años hasta 0,34-0,33 para ambos sexos a los 17 años de edad.

En la Tabla 2, se muestran los PZ de estatura, ES/E según la edad y ES/E no ajustada para la edad en 10 niños y 10 niñas menores de 12 meses de edad con diagnóstico de hipocondroplasia. Se observó que 9/10 niñas y 7/10 niños tuvieron valores Z de ES/E para la edad > 2, lo que evidenció una alteración de las proporciones corporales. En contraste, los PZ de ES/E no ajustados por edad no indicaron valores patológicos (> 2) en ninguno de los niños. Nótese, por ejemplo, que el paciente número 7 mostró un elevado índice ES/E ajustado por edad (PZ +2,82),

FIGURA 2.A. Índice estatura sentada/estatura según la edad en niños

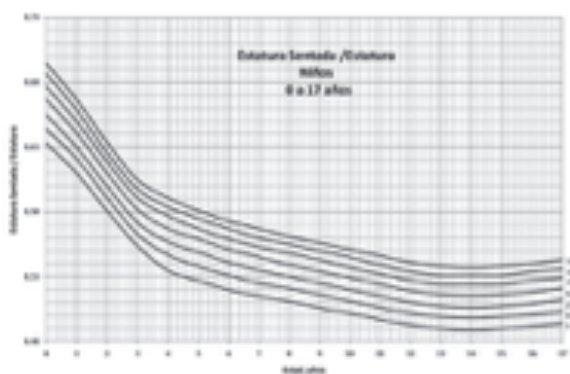


FIGURA 2.B. Índice estatura sentada/estatura según la edad en niñas

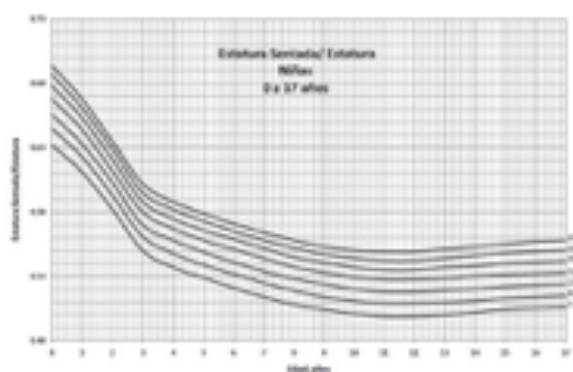


FIGURA 3.A. Índice perímetro cefálico/estatura según la edad en niños

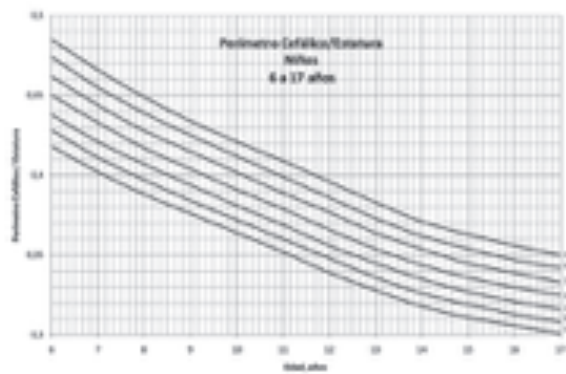
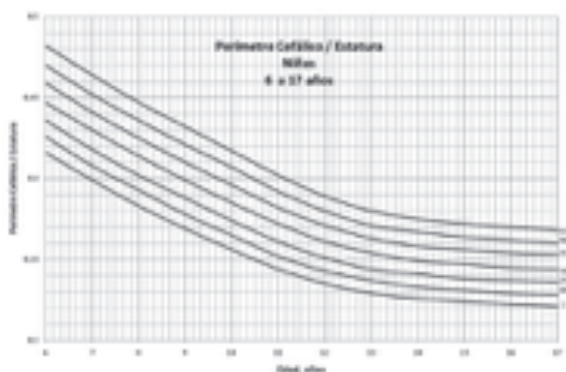


FIGURA 3.B. Índice perímetro cefálico/estatura según la edad en niñas



sin déficit de estatura (PZ -1,56) y con una relación ES/E no ajustada por edad normal (PZ +0,87).

DISCUSIÓN

Este estudio nos aporta las referencias de crecimiento del índice ES/E y PC/E según la edad para niños y niñas argentinas de 0 a 17 años.

Las correlaciones entre ES y MI con estatura fueron altas, como era de esperar, en todas las edades y mayores en comparación con las publicadas en holandeses¹³ de entre los 3 y los 12 años, pero similares a estos a partir de esa edad en ambos sexos.

El índice ES/E disminuyó de 0,67 al nacer, 0,57 a los 4 años hasta valores aproximados a 0,53-0,52 en la adolescencia. Esto indica que el mayor cambio en las proporciones corporales ocurre en los primeros 3 años de edad, con un crecimiento mayor en las piernas que en el tronco y una reducción media de 10% en el índice ES/E. Desde los 3 y hasta los 12 años, la reducción de las medias del índice ES/E es menor (5%) y, más allá de esta edad, hay poco cambio entre la estatura y los segmentos corporales. Esto marca, por un lado, la importancia de la primera infancia como un período crítico para la detección de DE

de presentación posnatal y, por otro, que las proporciones adultas quedan establecidas antes de alcanzar la estatura final adulta.

Correlaciones entre PC y estatura han sido reportadas previamente para ambos sexos de entre 0 y 6 años.^{11,31} Estos estudios muestran coeficientes entre 0,30 y 0,79, como los hallados en este trabajo. Además, la existencia de correlaciones entre 0,30 y 0,50 entre estas variables evidencia la utilidad de relacionar el PC con la estatura en la práctica clínica. El índice PC/E disminuye de un 9% a 10% entre los 6 y los 17 años, lo que demuestra que el cambio de las proporciones corporales entre el PC y la estatura total ocurre, mayormente, durante la infancia, coincidente con el mayor crecimiento del cerebro.^{1,30}

Estas referencias fueron preparadas sobre la base de la necesidad de ajustar la ES y el PC con la estatura para cada edad, de manera de hacer más preciso el diagnóstico antropométrico en la evaluación de niños con baja estatura y sin diagnóstico. Esto es particularmente útil en los primeros años de edad, cuando existen pocos signos clínicos y radiológicos, y se han descartado otras causas de retardo de crecimiento. Es en estos casos en los que debe pensarse en DE, tales como la hipocondroplasia.⁹ Esta entidad se diagnostica, generalmente, cuando no hay otros miembros de la familia afectados, después de los primeros años de vida, cuando la desproporción clínica es más evidente.

Un ejemplo de la utilidad de estas referencias se muestra en la *Tabla 2*, en la que se observa la alteración de las proporciones corporales aun en ausencia de baja estatura o cuando el déficit de estatura es leve en niños menores de 12 meses de edad.

Saunders¹¹ demostró una mayor sensibilidad para detectar macrocefalia con las referencias del índice PC/E en comparación con las referencias de PC según la edad en niños con diagnóstico de hipocondroplasia.

En este sentido, estas referencias facilitan la detección temprana de una enfermedad esquelética, lo que podría evitar prácticas y estudios innecesarios a los que muchos niños de temprana edad son sometidos en búsqueda de la causa del retardo de crecimiento o de la impresión clínica de desproporción corporal sin poder demostrarla auxológicamente.

También, estas referencias son una herramienta útil para una mejor categorización diagnóstica durante la segunda infancia en

TABLA 2. Puntaje Z de estatura, estatura sentada/estatura ajustada y no ajustada para la edad en 20 niños con diagnóstico de hipocondroplasia

Paciente	Edad	Sexo	Estatura	ES/E/edad	ES/E
1	0,26	M	-2,87	1,38	0,32
2	0,27	M	-2,39	2,05	0,71
3	0,36	M	-3,06	3,63	1,34
4	0,36	M	-2,39	3,78	1,36
5	0,37	M	-0,66	1,85	0,72
6	0,39	M	-2,82	2,42	0,71
7	0,62	M	-1,56	2,82	0,87
8	0,67	M	-3,52	4,03	1,40
9	0,67	M	-2,34	1,65	0,72
10	0,64	M	-4,48	4,28	0,87
11	0,22	F	-0,66	1,96	0,33
12	0,44	F	-3,94	6,03	1,40
13	0,46	F	-2,06	4,20	1,36
14	0,61	F	-2,95	4,06	0,87
15	0,62	F	-2,12	2,88	0,71
16	0,65	F	-2,75	2,21	0,68
17	0,76	F	-3,35	2,39	0,67
18	0,78	F	-2,52	3,36	0,88
19	0,86	F	-2,34	3,25	0,89
20	0,92	F	-3,30	2,79	0,70

ES/E/edad: índice estatura sentada/estatura ajustada para la edad; ES/E: índice estatura sentada/estatura no ajustada para la edad; M: masculino; F: femenino.

Edad: expresada en fracción decimal del año de edad.

niños seguidos por baja estatura en los que no se encuentra la causa que la explique. En este sentido, la presencia de alteración de las proporciones corporales es un signo utilizado para el estudio de niños con baja estatura sin causa clara.¹⁰

Cabe señalar algunas limitaciones de este trabajo, como el menor número de datos entre el nacimiento y los 3 años de edad, lo que no impidió lograr un buen ajuste de los datos. Otra limitación es que, en la muestra, no están representadas todas las regiones del país, donde variaciones en la composición genética de la población pueden incidir en las proporciones corporales.

No obstante, los datos antropométricos con los que fueron confeccionadas las referencias fueron tomados en población sana, por personal entrenado y según normas estandarizadas por la Sociedad Argentina de Pediatría,¹² y se contó con más de 200 datos por grupo etario y sexo de entre los 4 y los 15 años de edad, lo que determina que sea un muestra adecuada para la confección de referencias de crecimiento para la evaluación de las proporciones corporales entre el nacimiento y los 17 años de edad.

En conclusión, los centilos estimados de PC/E y ES/E muestran que, en el período prepuberal, ocurren los mayores cambios en las proporciones corporales. Estas referencias permiten una detección más temprana de desproporción corporal, que facilita el diagnóstico en niños con DE. ■

Nota

Los valores obtenidos de L, M y S según la edad están disponibles en garrahan@gov.ar / *tdecrecimiento* para incorporarse al programa LMSGrowth (www.healthforallchildren.co.uk).

Agradecimientos

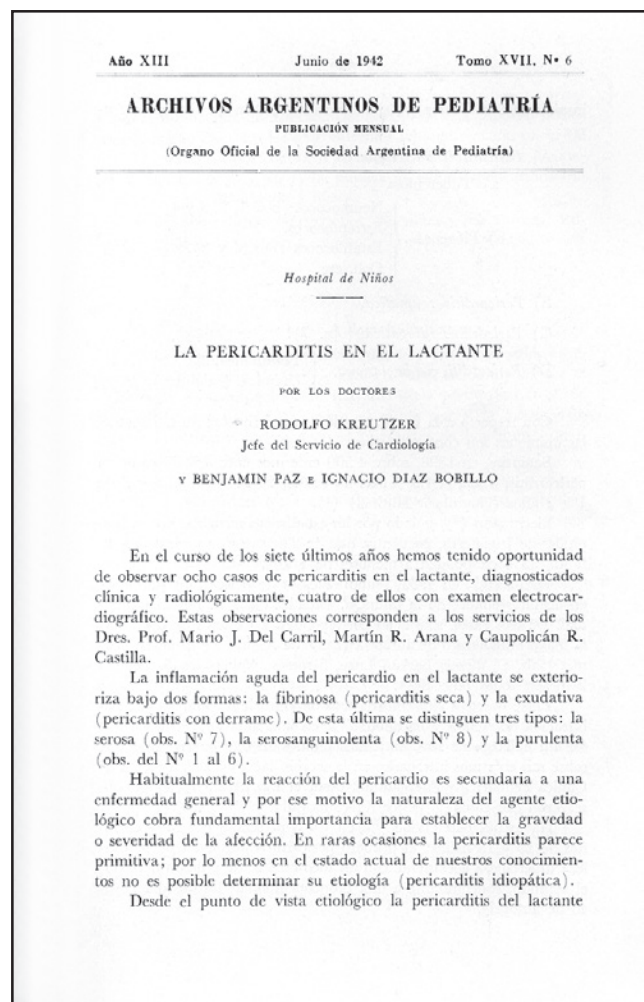
A Lola Alcázar y Matías Santos del Pino por el armado de la base de datos.

REFERENCIAS

- Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(3):1047-75.
- Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Da Graça Dutra M, López-Camelo J, et al. Clinical epidemiology of skeletal dysplasia's in South America. *Am J Med Genet A* 2012;158A(5):1038-45.
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A(12): 2869-92.
- Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol* 2015;42(2):301-19.
- Guzmán-Huerta ME, Morales AS, Benavides-Serralde A, Camargo-Marín L, et al. Prenatal prevalence of skeletal dysplasias and a proposal ultrasonographic diagnosis approach. *Rev Invest Clin* 2012;64(5):429-36.
- Binder G, Renz A, Martínez A, Keselman A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4403-8.
- Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4891-6.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44(5):306-13.
- Fano V, Gravina LP, Pino MD, Chertkoff L, et al. High specificity of head circumference to recognize N540K mutation in hypochondroplasia. *Ann Hum Biol* 2005;32(6):782-8.
- Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):449-56.
- Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: an anthropometric tool for clinical use base on Argentinian data. *Ann Hum Biol* 2006; 33(4):415-23.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Fredriks AM, Van Buuren S, Van Heel WJ, Dijkman-Neerincx RH, et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child* 2005;90(8):807-12.
- Lee TS, Chao T, Tang RB, Hsieh CC, et al. A longitudinal study of growth patterns in schoolchildren in one Taipei District. II: Sitting height, arm span, body mass index and skinfold thickness. *J Chin Med Assoc* 2005;68(1):16-20.
- Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr* 2014;173(7):861-9.
- Cusminsky M, Castro E, Acciona L Ch, Jubany E, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo del niño en La Plata. *Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires* 1966;1-3 Pp:3-13.
- Cusminsky M, Lozano GA, Castro EP, Feller J, et al. Crecimiento y desarrollo del niño normal de 4 a 12 años. Estudio transversal, La Plata, Argentina. En Sociedad Argentina de Pediatría. XIV Congreso Internacional de Pediatría; del 3 al 9 de octubre de 1974; Buenos Aires, Argentina; 5:52-61.
- Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr* 1987;85(4):209-22.
- Abeyá Gilardon E, Anigstein C, Bay L, Caño S, et al. Referencias y estándares de crecimiento en la Argentina. Consideraciones del Grupo *ad hoc* para el análisis de las tablas de la Organización Mundial de la Salud y su uso en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(2):159-66.
- Lejarraga H, Del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):126-33.

21. Orden AB, Apezteguía MC. Weight and height centiles of Argentinian children and adolescents: a comparison with WHO and national growth references. *Ann Hum Biol* 2016;43(1):9-17.
22. Cole TJ. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 1988;151(3):385-418.
23. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1305-19.
24. Van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth references curves. *Stat Med* 2001;20(8):1259-77.
25. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med* 2000;19(21):2943-62.
26. Pan H, Cole TJ. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Stat Med* 2004;23(11):1749-65.
27. Caíno S, Adamo P, Kelmansky D, Lejarraga H. Impacto del entrenamiento sobre el error de mediciones antropométricas. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(2):110-3.
28. Caíno S, Kelmansky D, Adamo P, Lejarraga H. Short-term growth in head circumference and its relationship with supine length in healthy infants. *Ann Hum Biol* 2010;37(1):108-16.
29. LMSgrowth program. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmsgrowth>.
30. Falkner F, Tanner JM, eds. Human Growth. A Comprehensive Treatise. 2nd ed. New York: Springer; 1986.
31. Illingworth RS, Eid EE. The head circumference in infants and other measurements to which it may be related. *Acta Paediatr Scand* 1971;60(3):333-7.

Archivos hace 75 años



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

Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age

Mariana del Pino ^a, M.D., Alicia B. Orden ^b, M.D., María A. Arenas ^a, M.D. and Virginia Fano ^a, M.D.

ABSTRACT

Introduction. Abnormal body proportions may indicate skeletal disorders; therefore, their detection has great clinical significance.

Objectives. To estimate centiles for head circumference/height (HC/H) and sitting height/height (SH/H) ratios, and assess their diagnostic usefulness among a group of children with skeletal dysplasia.

Methods. Centiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 and 97 for HC/H and SH/H ratios were estimated with the LMS method using Box-Cox transformation to normalize data distribution for each age. *Q-Q plot* tests were applied to evaluate normality of residuals and the *Q test* to calculate goodness-of-fit.

Results. The sample included 4818 girls and 4803 boys, all healthy, between 0-17 years old. The median of the SH/H ratio for each age decreased from 0.67 at birth to 0.57 at age 4. At 12 years of age, values reached 0.52 and 0.53 for males and females, respectively, remaining unchanged until age 17. The median of the HC/H ratio decreased from 0.45 at 6 years old to 0.34 at 17 years old for both sexes. Z-scores for SH/H among 20 children diagnosed with hypochondroplasia were better at showing abnormal proportions than the SH/H ratio not adjusted by age.

Conclusions. Estimated centiles for HC/H and SH/H ratios show that the most dramatic changes in body proportions occur in the prepubertal period. These references allow an earlier detection of abnormal body proportions in children with skeletal dysplasia.

Key words: sitting height/height ratio, body proportions, head circumference/height ratio, hypochondroplasia, growth curves.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.234>

To cite: del Pino M, Orden AB, Arenas MA, et al. Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):234-240.

- a. Growth and Development, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", City of Buenos Aires, Argentina.
- b. National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP - Ministry of Health/Scientific Research Commission of the Province of Buenos Aires), Hospital de Niños Sor M. Ludovica, La Plata, Argentina.

E-mail address:
Mariana del Pino, M.D.
mdelpino@intramed.net

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-27-2016
Accepted: 12-30-2016

INTRODUCTION

The evaluation of body proportions, such as the relationship between the length of limbs, the trunk and the head circumference (HC) and height, are significant both for the clinical as well as the epidemiological

assessment, because they reflect the nutritional and health status during early life.¹

Abnormal findings in body proportions during the physical examination of a child may suggest the presence of an underlying skeletal disorder. Skeletal dysplasia (SD) is relatively rare, with an incidence of 3.2 out of 10,000 newborn infants in South America.² This condition affects both bones and cartilage.³ Clinical signs are variable, but the most characteristic indication is short stature with abnormal body proportion, caused by a large head circumference, or short limbs or trunk in relation to height. In this kind of diseases, the clinical radiological diagnosis can be established in the neonatal period. In other cases, however, long term follow-up sometimes even up to the later stages of growth is required. By this time, clinical and/or radiological signs are evident.³⁻¹⁰

Many patients with SD have a HC that is normal for their age (between ± 2 Z-scores), but clinically "large" for their height. The term *relative macrocephaly* is used for cases in whom head circumference is normal for a given age and sex, but "high" for their height. Thus, and assuming there is a relationship between these two measurements in the healthy population, references were developed for the head circumference/height (HC/H) ratio for healthy males and females from birth to 6 years old.¹¹ These references are very useful for pediatricians and were collected in the *Physical Growth Assessment Guidelines* of the Argentine Society of Pediatrics.¹²

The availability of references for the assessment of body proportions is very useful for auxological evaluations.

Several authors have published sitting height / height (SH/H) references, but these correspond to populations with average heights that differ greatly from those in Argentina, due to genetic and/or environmental reasons¹³⁻¹⁵ Therefore, these references are inadequate for the clinical evaluation of body proportions in the Argentinean population.

The objectives of this study were to estimate centiles of HC/H and SH/H ratios for Argentinean children, and evaluate their diagnostic usefulness to detect abnormal body proportions in children with SD.

POPULATION AND METHODS

Population

HC/H and SH/H centiles were estimated based on data obtained from the following samples: **(a)** Longitudinal sample of 250 healthy children, 0-18 years old, measured at Hospital San Roque de La Plata (Buenos Aires) in 1965.¹⁶⁻¹⁸ From this sample, growth references were estimated for Argentinean boys and girls. These references were used from 1987 until WHO standards were implemented in Argentina.¹⁹ **(b)** Cross-sectional sample of 1790 healthy children (878 boys and 912 girls) from La Plata, Buenos Aires, measured in 1970. This population was part of the sample used to establish Argentine references for weight and height in healthy children 4-12 years old.^{12,18,20} **(c)** Cross-sectional sample of 1411 girls and 1442 boys, 2-16 years old, attending state-fund and private schools in La Plata and Gran La Plata, Buenos Aires, from 2007 to 2009. **(d)** Cross-sectional sample of 4556 students of both sexes (2232 girls and 2324 boys), 5-15 years old, attending state-fund and private schools in Santa Rosa-Toay, province of La Pampa, from 2004 to 2007. Based on these data, weight and height centiles were calculated for children and adolescents living in urban areas in the central region of Argentina.²¹

Height, SH and HC measurements were standardized in each sample.¹⁶⁻²¹

Data processing and statistical methods

Dispersion and box plots were developed to remove extreme values. The study included HC, height and SH data within the range between the mean \pm 5 points from the standard deviation (SD).

Given the time differences among the samples used to estimate centiles, medians of samples between 4-12 years old taken in 1970 and 2007/2009 were graphically compared. The T test was applied to compare the different age groups in both samples.

SH/H and HC/H centiles for each age were estimated by the LMS method. With this method, it is possible to adjust by asymmetry using the Box-Cox (L) transformation, thus normalizing data distribution for each age,^{22,23} considering the median (M) and the distribution variation coefficient (S). Data adjustment allows L, M and S values to change smoothly with the abscissa X (in this case, age). Thus, data can be representative of the population with smooth curves plotted based on the Y ordinate (SH/H and HC/H ratios).

For each age, the distribution of SH/H and HC/H ratios is summarized in three coefficients: L, M and S, where L indicates symmetry, M is the median, and S is the variation coefficient for each age and sex. These parameters were calculated following the maximum penalized likelihood procedure.^{23,24} Centiles were calculated using the formula below:^{22,24}

$$C_{100\alpha}(t) = M(t) (1 + L(t) S(t) Z_{\alpha})^{1/L(t)}$$

Z_{α} is the equivalent normal deviation for the area of tail α ; $C_{100\alpha}$ is the SH/H or HC/H centile corresponding to Z_{α} ; t is the age in years. L(t): asymmetry; M(t): median; S(t): variation coefficient and $C_{100\alpha}(t)$ indicate the corresponding values of each curve at age t.

Q-Q plot tests were applied to evaluate normality of residuals and the Q test to calculate goodness-of-fit.²⁴⁻²⁶

The Pearson correlation coefficient was calculated to determine the correlation among HC, height, SH and length of lower limbs (LL= H - SH), transformed into a Z-score (ZS) for 4 age groups (\leq 2.99 years, 3-5.99 years, 6-11.99 years and \geq 12 years). ZS was calculated using the formula below:

$$ZS = [(y/M(t))^{L(t)} - 1] / S(t) * L(t)$$

Where y is either a measurement (HC, height, etc.) or a ratio (SH/H) at a certain age, and L(t), M(t) and S(t) are the smoothed values for that measurement or ratio at the same age. Statistic processing was performed using LMS ChartMaker Pro software.

In a cross-sectional sample of 20 children (10 boys and 10 girls) < 12 months old, diagnosed with hypochondroplasia based on radiological and clinical criteria¹³, and confirmed by molecular tests, height and SH values were obtained from their medical records. Anthropometric measurements were taken using standardized

methods¹⁶ by the same observer at the Anthropometrics Laboratory of the Service of Growth and Development of Hospital Garrahan. The technical error of measurement was 0.10 cm in all cases.^{27,28}

Height, SH/H ratio adjusted by age (current references) and unadjusted SH/H ratio data were transformed to ZS. The LMSGrowth²⁹ software was used for height and SH/H ratio adjusted by age. Unadjusted SH/H values were processed manually from median and standard deviation data.^{12,30}

RESULTS

The overall amount of children included, by age group, was ≤ 2.99 years old: 287 and 282; 3-5.99 years old: 689 and 725; 6-11.99 years old: 2624 and 2585; ≥ 12 years old: 1203 and 1226, with a total of 4803 boys and 4818 girls.

The graphic comparison and the statistical data obtained in the comparison of samples from 1970 and 2007/2009 indicated that changes in body proportions were not significant (*Figures 1. A and B*); therefore, both were included in the study.

Table 1 shows the Pearson correlation coefficients for ZS among height, SH, LL and HC in both sexes and in the 4 age groups. High correlations were obtained between SH and LL with height, showing values between 0.79 and 0.90 for children > 3 years old and for both sexes. In children < 3 years, the correlation coefficients were larger for boys. The correlations between HC and height fluctuated between 0.30 and 0.50.

Figures 2. A and B show the SH/H ratio references from birth to 17 years of age in the 7 centile format: 3, 10, 25, 50, 75, 90 and 97. Changes in the median for SH/H and HC/H ratios by age were similar in both sexes. The median of the SH/H ratio for each age fell rapidly from about 0.67 at birth to 0.57 at age 3-4. Then

it decreased at a slower pace and, at age 12, the values were at 0.52 for boys and 0.53 for girls. These values remained the same until age 17.

Figures 3. A and B show the HC/H ratio references from 6 to 17 years for girls and boys, respectively, in the 7 centile format: 3, 10, 25, 50, 75, 90 and 97. The median decreased from values around 0.45 at age 6 to 0.34-0.33 in both sexes at age 17.

FIGURE 1 (A and B). Comparison of the sitting height/height ratio median between the 1970 and 2007/2009 samples

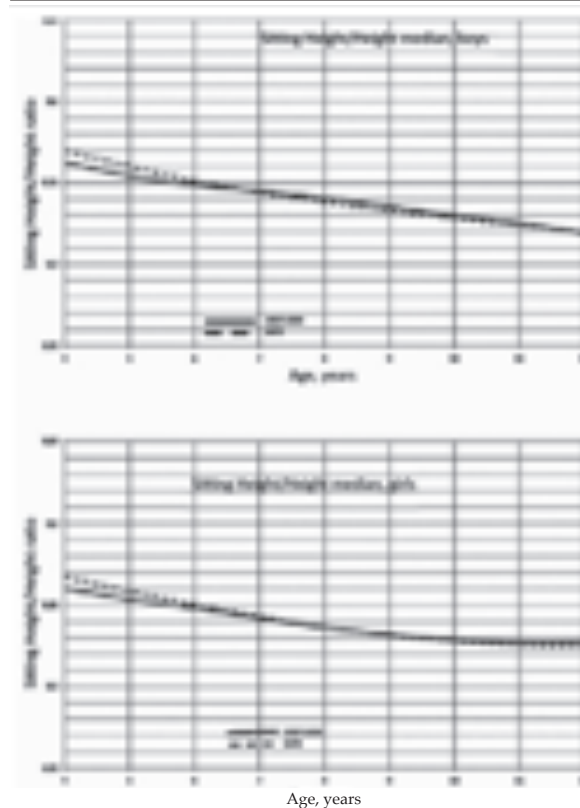


TABLE 1. Correlation coefficients between the Z-score for head circumference, sitting height and lower limb length and height, by age group in both sexes

Age group	Sex	SH vs. H	LL vs. H	HC vs. H
0 to 2.99 years old	Boys	0.62 (N= 284)	0.52 (N= 284)	0.30 (N= 280)
	Girls	0.49 (N= 272)	0.36 (N= 265)	0.31 (N= 272)
3 to 5.99 years old	Boys	0.80 (N= 620)	0.79 (N= 620)	0.44 (N= 417)
	Girls	0.83 (N= 661)	0.85 (N= 661)	0.44 (N= 436)
6 to 11.99 years old	Boys	0.82 (N= 2451)	0.87 (N= 2450)	0.45 (N= 1761)
	Girls	0.85 (N= 2387)	0.90 (N= 2384)	0.44 (N= 1708)
≥ 12 years old	Boys	0.83 (N= 1148)	0.89 (N= 1144)	0.50 (N= 853)
	Girls	0.82 (N= 1143)	0.87 (N= 1143)	0.40 (N= 865)

H: height; SH: sitting height; LL: lower limbs length; HC: head circumference.

Table 2 shows the ZS for height, SH/H by age and unadjusted SH/H for 10 boys and 10 girls < 12 months old diagnosed with hypochondroplasia. Among these patients, 9/10 girls and 7/10 boys had SH/H Z-scores > 2 for their age, which evidenced an alteration of normal body proportions. In contrast, the ZS for unadjusted SH/H ratios did not indicate abnormal values (> 2) in any of the children. For example, it should be noted that patient no. 7 showed a high SH/H ratio adjusted by age (ZS +2.82), with no height deficit (ZS -1.56) and with a normal unadjusted SH/H ratio (ZS +0.87).

DISCUSSION

This study provides growth references related to the SH/H and HC/H ratios, by age, for Argentinean boys and girls 0 to 17 years old.

As expected, correlations between the SH and LL were high for all ages and larger than those published for Dutch children,¹³ between 3 and 12 years old, but similar in both sexes after age 12.

The SH/H ratio decreased from 0.67 at birth to 0.57 at age 4, and reached values around 0.53-0.52 in adolescents. This shows that the most significant change in body proportions occurs in the first 3 years of life, with more significant growth in the legs than in the trunk, and a mean reduction of 10% in the HS/H ratio. As from age 3 and up to age 12, the decrease in SH/H ratio means is lower (5%). Beyond that age, there is little change between height and body segments. On the one hand, this reveals the importance of early childhood as a critical period for the detection of postnatal SD. On the other hand, it evidences that adult proportions are established before final adult height is achieved.

FIGURE 2.A. *Sitting height/height ratio by age in boys*

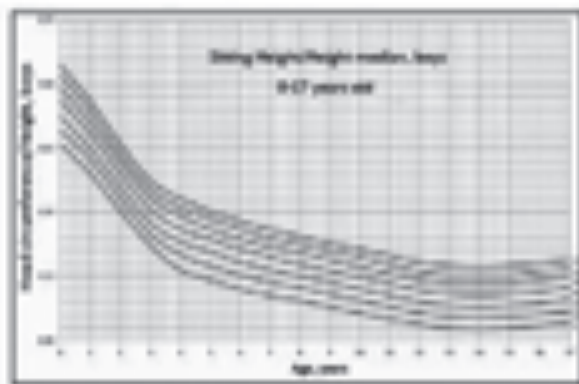


FIGURE 3.A. *Head circumference/height ratio by age in boys*

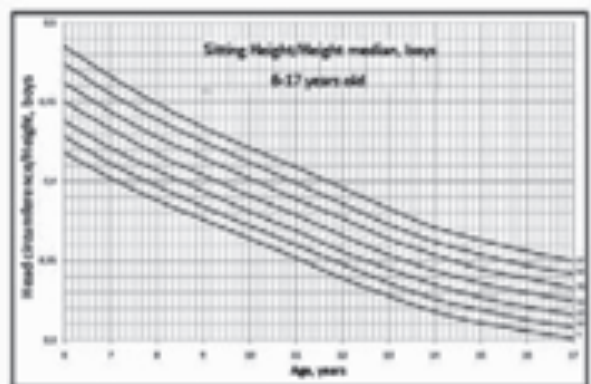


FIGURE 2.B. *Sitting height/height ratio by age in girls*

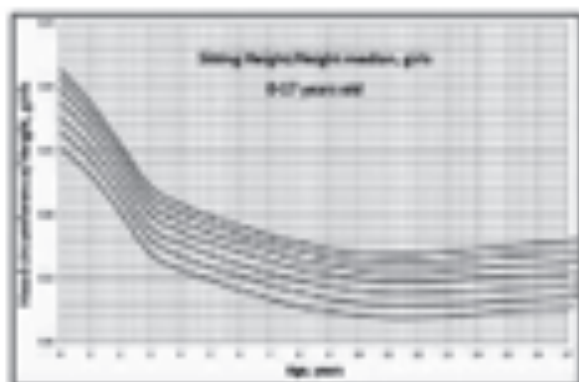
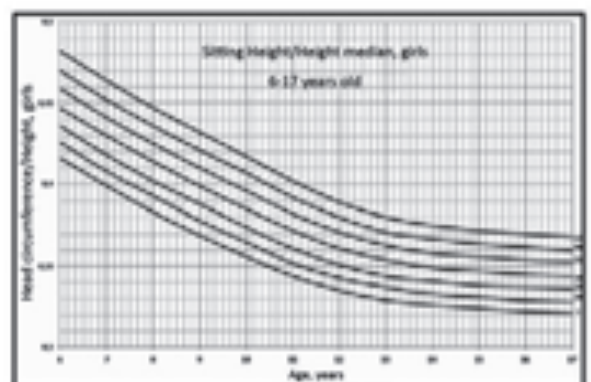


FIGURE 3.B. *Head circumference/height ratio by age in girls*



The correlations between the HC and height have been previously reported for both sexes between the ages of 0 and 6.^{11,31} Such studies show coefficients between 0.30 and 0.79, similar to those found in this research. Moreover, the existence of correlations between 0.30 and 0.50 between these variables shows the usefulness of relating HC with height in the clinical practice. The HC/H ratio decreases by 9%-10% between the ages of 6 and 17, which shows that the change in body proportions between the HC and total height occurs, mostly, during childhood, together with a greater development of the brain.^{1,30}

These references were drawn up based on the need to adjust SH and HC with the height for each age, so as to make anthropometric diagnosis more accurate when evaluating undiagnosed children with short stature. This is particularly useful in the first years, when there are few radiological and clinical signs, and when other causes of retarded growth have been ruled out. In these cases, the presence SDs, such as hypochondroplasia, should be considered.⁹ When no other family members are affected, this disorder is generally diagnosed after the first years of life, when the clinical abnormality in proportions is more evident.

TABLE 2. Z-scores for height, sitting height/height adjusted by age and unadjusted sitting height/height in 20 children diagnosed with hypochondroplasia

Patient	Age	Sex	Height	SH/H/age	SH/H
1	0.26	M	-2.87	1.38	0.32
2	0.27	M	-2.39	2.05	0.71
3	0.36	M	-3.06	3.63	1.34
4	0.36	M	-2.39	3.78	1.36
5	0.37	M	-0.66	1.85	0.72
6	0.39	M	-2.82	2.42	0.71
7	0.62	M	-1.56	2.82	0.87
8	0.67	M	-3.52	4.03	1.40
9	0.67	M	-2.34	1.65	0.72
10	0.64	M	-4.48	4.28	0.87
11	0.22	F	-0.66	1.96	0.33
12	0.44	F	-3.94	6.03	1.40
13	0.46	F	-2.06	4.20	1.36
14	0.61	F	-2.95	4.06	0.87
15	0.62	F	-2.12	2.88	0.71
16	0.65	F	-2.75	2.21	0.68
17	0.76	F	-3.35	2.39	0.67
18	0.78	F	-2.52	3.36	0.88
19	0.86	F	-2.34	3.25	0.89
20	0.92	F	-3.30	2.79	0.70

SH/H/age: sitting height/height ratio adjusted by age;

SH/H: unadjusted sitting height/height ratio;

M: male; F: female.

Age: expressed in decimal fractions for the year of age.

Table 2 shows an example of the usefulness of these references: an alteration of body proportions can be observed, even when the height is normal or only slightly low in 12-months-old children.

Saunders¹¹ showed greater sensitivity to detect macrocephaly with HC/H references, in comparison with only HC references by age in children diagnosed with hypochondroplasia.

Thus, these references allow the early detection of skeletal disorders. This would reduce the number of unnecessary screenings and tests that many children have to undergo when trying to find the cause of growth retardation, or for confirmation of a clinical impression or abnormal body proportions with no auxological evidence.

These references are also useful to restrict the number of possible diagnoses during late childhood in patients with short stature without a certain etiology. In this study, abnormal body proportions are a sign used to evaluate children with short stature without a clear cause.¹⁰

It is necessary to note certain limitations of this study, such as the lower number of data between birth and age 3, which did not allow the proper adjustment of data. Another limitation is that the sample is not representative of all regions in Argentina. The different genetic composition of each region may influence body proportions.

However, the anthropometric data used to establish the references were taken from healthy populations, by trained personnel and following the standards of the Argentine Society of Pediatrics.¹² In addition, more than 200 values were available for each age group and sex, between the ages of 4 and 15, which makes the sample adequate to establish growth references to assess body proportions between birth and 17 years of age.

To conclude, estimated HC/H and SH/H centiles show that the more dramatic changes in body proportions occur in the prepubertal period. These references allow the earlier detection of abnormal body proportions, which in turn improves SD diagnosis in children. ■

Note:

Values obtained for L, M and S, by age, are available at garrahan@gov.ar / *tdecrecimiento* for incorporation to the program LMSGrowth (www.healthforallchildren.co.uk).

Acknowledgments

To Lola Alcázar and Matías Santos del Pino for setting up the database.

REFERENCES

- Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(3):1047-75.
- Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Da Graça Dutra M, López-Camelo J, et al. Clinical epidemiology of skeletal dysplasia's in South America. *Am J Med Genet A* 2012;158A(5):1038-45.
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A(12): 2869-92.
- Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol* 2015;42(2):301-19.
- Guzmán-Huerta ME, Morales AS, Benavides-Serralde A, Camargo-Marín L, et al. Prenatal prevalence of skeletal dysplasias and a proposal ultrasonographic diagnosis approach. *Rev Invest Clin* 2012;64(5):429-36.
- Binder G, Renz A, Martínez A, Keselman A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4403-8.
- Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4891-6.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44(5):306-13.
- Fano V, Gravina LP, Pino MD, Chertkoff L, et al. High specificity of head circumference to recognize N540K mutation in hypochondroplasia. *Ann Hum Biol* 2005;32(6):782-8.
- Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):449-56.
- Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: an anthropometric tool for clinical use base on Argentinian data. *Ann Hum Biol* 2006; 33(4):415-23.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Fredriks AM, Van Buuren S, Van Heel WJ, Dijkman-Neerinx RH, et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child* 2005;90(8):807-12.
- Lee TS, Chao T, Tang RB, Hsieh CC, et al. A longitudinal study of growth patterns in schoolchildren in one Taipei District. II: Sitting height, arm span, body mass index and skinfold thickness. *J Chin Med Assoc* 2005;68(1):16-20.
- Bundak R, Bas F, Furman A, Günöz H, et al. Sitting height and sitting height/ height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr* 2014;173(7):861-9.
- Cusminsky M, Castro E, Acciona L Ch, Jubany E, et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo del niño en La Plata. *Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires* 1966;1-3 Pp:3-13.
- Cusminsky M, Lozano GA, Castro EP, Feller J, et al. Crecimiento y desarrollo del niño normal de 4 a 12 años. Estudio transversal, La Plata, Argentina. At Sociedad Argentina de Pediatría. XIV Congreso Internacional de Pediatría; del 3 al 9 de octubre de 1974; Buenos Aires, Argentina; 5:52-61.
- Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr* 1987;85(4):209-22.
- Abeyá Gilardon E, Anigstein C, Bay L, Caíno S, et al. Referencias y estándares de crecimiento en la Argentina. Consideraciones del Grupo *ad hoc* para el análisis de las tablas de la Organización Mundial de la Salud y su uso en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(2):159-66.
- Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):126-33.
- Orden AB, Apezteguía MC. Weight and height centiles of Argentinian children and adolescents: a comparison with WHO and national growth references. *Ann Hum Biol* 2016;43(1):9-17.
- Cole TJ. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 1988;151(3):385-418.
- Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992;11(10):1305-19.
- Van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth references curves. *Stat Med* 2001;20(8):1259-77.
- Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med* 2000;19(21):2943-62.
- Pan H, Cole TJ. A comparison of goodness of fit tests for age-related reference ranges. *Stat Med* 2004;23(11):1749-65.
- Caíno S, Adamo P, Kelmansky D, Lejarraga H. Impacto del entrenamiento sobre el error de mediciones antropométricas. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(2):110-3.
- Caíno S, Kelmansky D, Adamo P, Lejarraga H. Short-term growth in head circumference and its relationship with supine length in healthy infants. *Ann Hum Biol* 2010;37(1):108-16.
- LMS growth program. [Accessed on: January 04, 2017.] Available at: <http://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmsgrowth>.
- Falkner F, Tanner JM, eds. Human Growth. A Comprehensive Treatise. 2nd ed. New York: Springer; 1986.
- Illingworth RS, Eid EE. The head circumference in infants and other measurements to which it may be related. *Acta Paediatr Scand* 1971;60(3):333-7

Propiedades psicométricas de las escalas de gravedad de obstrucción bronquial en pediatría. Revisión sistemática y metaanálisis

Psychometric properties of scales used for grading the severity of bronchial obstruction in pediatrics: A systematic review and meta-analysis

Klga. Mg. Soledad Luarte-Martínez^{a,b}, Klgo. Dr. Iván Rodríguez-Núñez^{c,d}, Enf. Mg. Paula Astudillo^{b,c,e,f} y Dr. Carlos Manterola^{b,c,e,g}

- a. Departamento de Kinesiología, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
- b. Programa de Magíster Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Chile.
- c. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera, Chile.
- d. Escuela de Kinesiología, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- e. Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Chile.
- f. Programa Doctorado en Psicología, Universidad de Girona, España.
- g. Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile.

Correspondencia:
Enf. Mg. Paula Astudillo:
paula.astudillo@ufrontera.cl

Financiamiento:
Financiado por la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo (VRID) de la Universidad de Concepción, Proyecto N.º 215.082.050IN.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-6-2016
Aceptado: 7-11-2016

RESUMEN

Introducción. En pediatría, es determinante establecer precozmente la gravedad de la obstrucción bronquial (GOB).

Objetivo. Evaluar las propiedades psicométricas de escalas de medición de GOB en pacientes pediátricos.

Población y método. Revisión sistemática de estudios sobre validez y confiabilidad de escalas de GOB realizados en niños menores de 3 años. Se buscó en Medline, WoS, EMBASE, SciELO, Google Scholar. Los coeficientes de correlación de cada artículo fueron metaanalizados mediante el modelo de efectos aleatorios para determinar la validez de criterio y la confiabilidad a través de promedios ponderados de los coeficientes según el tamaño de la muestra.

Resultados. Se incluyeron 9 artículos con un total de 2699 niños; 3 artículos presentaron calidad metodológica buena o excelente. Cuatro artículos determinaron la validez de criterio concurrente considerando la saturación de oxígeno; coeficiente de correlación ponderado -0,627 (IC 95%: de -0,767 a -0,431; $p < 0,001$); 2 artículos determinaron la validez de criterio convergente; coeficiente de correlación ponderado 0,809 (IC 95%: de 0,721 a 0,871; $p < 0,001$); 6 artículos determinaron la confiabilidad interobservador; coeficiente de correlación ponderado de 0,500 para kappa y 0,891 para coeficiente de correlación intraclase.

Conclusión. La evaluación de las propiedades psicométricas para apoyar la estimación del constructo GOB mostró una validez de criterio de moderada a adecuada. El porcentaje de acuerdo entre observadores respecto de la medida observada (GOB) se muestra adecuado; sin embargo, hay que considerar las debilidades presentadas en el diseño de los artículos, lo cual podría afectar a la validez interna de los resultados.

Palabras clave: reproducibilidad de resultados, enfermedades pulmonares obstructivas, fiabilidad de los resultados, validez de los resultados, escalas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.241>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.241>

Cómo citar: Luarte-Martínez S, Rodríguez-Núñez I, Astudillo P, et al. Propiedades psicométricas de las escalas de gravedad de obstrucción bronquial en pediatría. Revisión sistemática y metaanálisis. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):241-248.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda (BA) es una enfermedad frecuente en la infancia y llega a ser la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda (IRA) de vías bajas en niños menores de 2 años.¹ En Latinoamérica, las IRA constituyen la primera causa de hospitalización en pediatría (98% son secundarias a infección del tracto respiratorio inferior).^{2,3} Entre las IRA bajas, se destacan los cuadros bronquiales obstructivos, incluidos el síndrome bronquial obstructivo agudo (SBO) y la bronquiolitis.^{2,4,5} El SBO se caracteriza por obstrucción respiratoria aguda con sibilancias, por lo general, de etiología viral;^{4,6} y la bronquiolitis es el primer episodio de obstrucción en lactantes, cuyo diagnóstico es preferentemente clínico basado en la historia, signos y síntomas del paciente.⁶

Uno de los factores que determinan el curso clínico de las IRA en lactantes es el establecimiento precoz de la gravedad de la obstrucción bronquial (GOB). Por este motivo, se han desarrollado diversas escalas de puntuación clínica, construidas considerando distintos dominios representativos de los signos y síntomas que caracterizan estas patologías y dan origen al constructo GOB.⁷ Entre estas, se encuentran la escala de gravedad de bronquiolitis aguda,⁸ escala de Wang (EWN),⁹ escala de dificultad respiratoria, Ministerio de Salud de Argentina (EDRAR),¹⁰ escala de dificultad respiratoria (EDR),¹¹ escala de puntuación respiratoria

del Hospital Pediátrico de Wisconsin (EHW),¹² escala de Wood,¹³ escala de Tal¹⁴ y escala de Tal modificada.¹⁵ Las propiedades de estas deben considerar íntegramente el constructo GOB y presentar asociación entre el resultado de la medición y la GOB, lo cual permite categorizar a los individuos y direccionar las estrategias terapéuticas.¹⁶

Diversos estudios han evaluado las propiedades psicométricas de las escalas de GOB y mostraron resultados discrepantes en cuanto a su validez y confiabilidad.^{10-12,14,15,17} Por lo tanto, surge la necesidad de determinar las propiedades de medición de este tipo de instrumentos de manera integrada, con el propósito de evaluar la utilidad de la estimación del constructo GOB a partir de métodos indirectos en el contexto clínico.^{7,17,18}

El objetivo de esta revisión fue determinar las propiedades psicométricas de las escalas de medición de GOB en niños menores de 3 años.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Diseño: Revisión sistemática con metaanálisis de acuerdo con la guía PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*).¹⁹⁻²¹

Criterios de inclusión de los estudios: Todos los artículos dirigidos a determinar la validez y confiabilidad de escalas de GOB realizados en niños menores de 3 años ingresados a un centro hospitalario por cuadro bronquial obstructivo, sin restricción de género ni raza. Fueron considerados artículos escritos en idioma inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión de los estudios: Se excluyeron artículos con temáticas no atingentes al estudio, artículos de revisión, discusión, así como también artículos que agruparon niños con alguna patología cardiovascular o pulmonar crónica concomitante, estudios basados en pruebas diagnósticas que presentasen amplia variabilidad de criterios de referencia, puntos de corte y reporte inconstante del área bajo la curva.

Variables de respuesta consideradas en los estudios: a) La validez de criterio concurrente: si se correlacionó la escala con algún criterio exterior ("estándar de oro"), se buscó saber si el puntaje total proporcionado por la escala de GOB se acercó o no al criterio. b) La validez de criterio convergente: si las mediciones del mismo rasgo realizadas con distintos métodos correlacionaban entre sí. Los valores de las correlaciones oscilaron entre -1 y +1; cuanto más cercano a 1 (sin tener en cuenta el signo), mayor era el grado de validez y, cuanto más cercano a 0, menor era la

validez; el signo +/- dependía de la dirección en la relación. c) La confiabilidad interobservador: si correlacionaron los puntajes obtenidos entre distintos observadores; mostraba el porcentaje de acuerdo respecto de la medida observada (GOB) y corregía el factor azar, es decir, la capacidad de la escala para producir los mismos resultados independientemente de quién la utiliza (sus valores oscilan entre 0 y 1; cuánto más próximo a +1, mayor era el grado de concordancia).

Fuentes de información e identificación de los estudios: En una primera búsqueda, fueron consideradas las bases de datos Medline, WoS, EMBASE, SciELO y Google Scholar, desde sus inicios hasta noviembre de 2015. En una segunda búsqueda, fueron consideradas las bases de datos Medline y SciELO desde noviembre de 2015 hasta junio de 2016.

Fueron utilizados términos descriptores médicos (*Medical Subjects Headings*; MeSH, por sus siglas en inglés): bronquiolitis, reproducibilidad de los resultados, estadística, bronquitis viral, enfermedades pulmonares obstructivas y validación de estudios. Se utilizaron también términos libres: obstrucción bronquial, bronquiolitis aguda, bronquitis aguda, validación, reproducibilidad, confiabilidad, fiabilidad, correlación, concordancia, escala, score, score clínico. Se aplicaron los operadores booleanos *and* y *or*, y como límites de búsqueda, "humanos", "lactantes" y "niños".

Recolección de datos: La extracción de datos de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión fue en planilla ad hoc realizada por dos de los investigadores, independientemente uno de otro. Se registró año e idioma de la publicación, tamaño de la muestra, edad de los participantes, escala GOB evaluada, criterio de validez, confiabilidad y variable fisiológica considerada como criterio de referencia. Las diferencias en el registro de datos fueron resueltas por consenso con una tercera persona del grupo de los investigadores.

Evaluación de calidad metodológica (CM) y riesgo de sesgo: La CM fue realizada por dos de los investigadores, independientemente uno de otro, a través de la lista de verificación *Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement* (COSMIN), que permitió determinar la CM de estudios dirigidos a la evaluación de las propiedades psicométricas de parámetros de medición en salud. Solo fue considerada la sección de la lista enfocada en evaluar estudios de confiabilidad y validez de criterio.^{22,23}

En la clasificación, se asignó excelente, buena, razonable, pobre. Se calificó de “excelente” cuando el aspecto metodológico de la calidad del estudio fue adecuado. Se calificó de “bueno” cuando la información pertinente no se informó en el artículo, pero se podía suponer que la calidad era adecuada. Se puntuó como “razonable” si existieron dudas respecto a que la CM fuera adecuada. Se calificó como “pobre” si se aportaron pruebas de que la CM no era adecuada. Las diferencias en la evaluación de CM se resolvieron por consenso con una tercera persona del grupo de los investigadores.

El riesgo de sesgo de publicación fue determinado mediante correlación entre la magnitud del valor absoluto del índice estadístico que determinaba la propiedad de medición y el tamaño de muestra, a través del cálculo del coeficiente de correlación (CC) de rangos tau de Kendall (prueba de correlación de rangos de Begg y Mazumdar). Para ello, todos los coeficientes fueron multiplicados por -1. Adicionalmente, fue construido el gráfico de embudo para los índices de validez de criterio con el fin de determinar el riesgo de sesgo de selección, en el que la línea vertical representaba la media ponderada de los coeficientes y las líneas diagonales representaban los límites (IC 95%) de la distribución esperada en ausencia de sesgo de selección.²⁴

Análisis estadístico: El análisis estadístico de los datos fue realizado en el software MedCalc, versión 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015). Se realizó estadística descriptiva mediante el cálculo de promedio y desviación estándar para variables cuantitativas y porcentaje para variables categóricas.

Como validez de criterio concurrente, se consideró la correlación bivariada (r de Pearson). Como índice de confiabilidad, fue considerado el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el coeficiente kappa.

El metaanálisis de los estudios que determinaron la validez de criterio fue realizado de acuerdo con el método de Hedges-Olkin,²⁵ transformando la z de Fisher de los CC. La inconsistencia fue calculada a través del estadístico I². Considerando la divergencia existente en cuanto a la CM entre artículos, el metaanálisis fue realizado basado en el modelo de efectos aleatorios. Para el metaanálisis de los estudios que determinaban la confiabilidad, fue calculado el promedio ponderado (PP) del CCI y de la estadística kappa según el tamaño

de muestra, de acuerdo con la sumatoria de los coeficientes ponderados de cada artículo (β). El cálculo de PP del CCI y la estadística kappa es la suma de los coeficientes ponderados de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$PP = \Sigma\beta = \frac{Q_i * n_i}{\Sigma n_i}$$

Las abreviaciones:

i: representa el artículo.

Q: representa el coeficiente de confiabilidad utilizado (CCI o kappa).

n: representa el número de sujetos.

Σn_i : representa la suma de todos los “n” de los artículos que usaron Q.

Consideraciones éticas: Se realizó enmascaramiento de los autores, centros de estudio y títulos de los artículos primarios para evitar sesgos de selección y análisis.

RESULTADOS

Selección de los estudios: La búsqueda arrojó 679 artículos. De ellos, 275 fueron encontrados en la base de datos Medline; 11, en WoS; 17, en EMBASE; 11, en SciELO; y 365, en Google Scholar. Se excluyeron artículos con temática no atingente y duplicación; quedaron 30 resúmenes potencialmente relevantes y, de ellos, 19 artículos fueron excluidos porque consideraban adultos, con patología crónica concomitante sin incluir análisis por subgrupo, no definieron la escala utilizada o no cumplieron con algún criterio de selección. De los 11 artículos (textos completos), 2 fueron excluidos por incluir adultos y análisis estadístico mediante curva receiver operating characteristic (ROC) (Figura 1).

Características de los artículos: De los 9 artículos seleccionados, 7 estaban escritos en idioma inglés y 2, en español. El rango de años de publicación fue entre 1999 y 2015. El tamaño muestral encontrado en los estudios fue entre 36 y 1765 participantes, y no fue reportado en 1 artículo. En 8 de 9 artículos, se reportó el promedio de edad y, en 5 de 9 artículos, el rango de edad. El PP de la edad fue 4,2 meses (el PP de la edad máxima y mínima fue 6,3 y 1,7 meses, respectivamente).

En relación con las propiedades de medición evaluadas, 3 artículos determinaron solo la validez de criterio (n= 374; 12,9%); 4, solo la confiabilidad (n= 2417; 83,3%); y 2, ambas propiedades (n= 108; 3,7%) (Tabla 1).

CM y riesgo de sesgo: Solo 3 presentaron una CM buena o excelente; el resto presentó una CM

razonable o pobre (Tabla 1). Respecto al riesgo de sesgo de publicación, se observó un bajo nivel de correlación entre el valor absoluto de los CC y el tamaño de muestra de los estudios. En este

sentido, el CC tau de Kendal para los estudios de validez de criterio fue -0,447 ($p=0,1415$) y, para los estudios de confiabilidad, fue -0,414 ($p=0,1734$), lo que descartó la existencia de sesgo

FIGURA 1. Diagrama de flujo de los estudios primarios



TABLA 1. Características de los artículos primarios incluidos en la revisión sistemática. N= 9

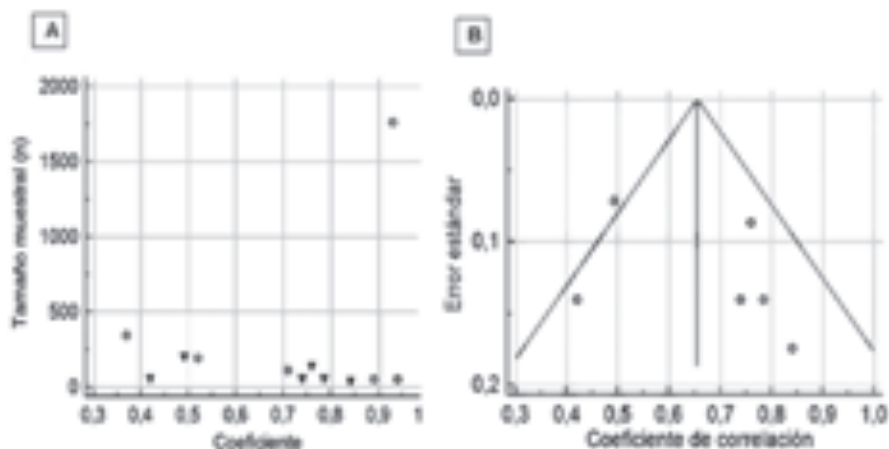
Autor, año	N.º de casos (% hombres)	Edad (meses)	Escala	Propiedad de medición	Criterio de referencia	Estadística	CM
Ho Jen Chin, 2004	54 (63)	6-18	Kristjansson Wang	Validez de criterio concurrente	Saturación de O ₂	R de Pearson	Razonable
				Confiabilidad interobservador	NA	CCI	Razonable
Pavón, 1999	138 (66)	1-24	Tal modificada	Validez de criterio concurrente	Saturación de O ₂	R de Pearson	Razonable
Fernández, 2015	1765 (62)	< 12 m	Dificultad respiratoria	Confiabilidad interobservador	NR	CCI	Razonable
Camargo, 2014	36 (55)	< 24 m	Tal modificada	Validez de criterio convergente	Escala de Wood-Downes modificada	R de Pearson	Razonable
McCallum, 2012	112 (65)	< 24 m	Tal Tal modificada	Confiabilidad interobservador	NR	Kappa	Excelente
Duarte, 2012	54 (56)	< 24	Wood-Downes modificada	Validez de criterio convergente	Escala de Tal	R de Spearman	Razonable
				Confiabilidad interobservador	NA	Kappa	Razonable
Destino, 2012	195 (60)	< 12	Hospital de Wisconsin Dificultad respiratoria	Confiabilidad interobservador	NA	CCI	Buena
Urzúa, 2002	345 (55)	1-24	Tal modificada	Confiabilidad interobservador	NA	Kappa	Pobre
Coarasa, 2010	NR	1-24	Dificultad respiratoria Argentina	Validez de criterio concurrente	Saturación de O ₂	R de Spearman	Excelente

CM: calidad metodológica. NR: no reporta. NA: no aplica. CCI: coeficiente de correlación intraclase. O₂: oxígeno.

de publicación en los estudios (Figura 2. A). Por su parte, el gráfico de embudo reveló que la mayoría de los estudios de validez se ubicaron dentro del límite de confianza para la inexistencia de sesgo de selección. Solo un artículo relacionado con validez de criterio concurrente de las escalas GOB se ubicó fuera del límite de confianza (Figura 2. B).

Escalas GOB identificadas: 9 fueron identificadas: escala de Kristjansson (EK) (n = 54; 1,9%),²⁶ EWN²⁶ (n = 54; 1,9%), escala de Tal²⁷ (n= 112; 3,9%), escalas de Tal modificadas por McCallum²⁸ (ETMc) (n= 112; 3,9%), escala de Tal modificada por Pavón¹⁵ (ETMP) (n= 138; 5,1), EDR^{11,12} (n = 1960; 67,6%), escala de Wood-

FIGURA 2. Riesgo de sesgo de los estudios



2. A: Riesgo de sesgo de publicación mediante la correlación entre los índices de validez y confiabilidad con el número de sujetos de estudios. Los triángulos representan los estudios que determinan la validez de criterio y los círculos, los estudios que determinan la confiabilidad de las escalas de gravedad de obstrucción bronquial.

2. B: Riesgo de sesgo de selección de los estudios de validez mediante el gráfico de embudo.

TABLA 2. Características y propiedades psicométricas de las escalas identificadas

Escala	Ítems evaluados	Rango de puntaje	Validez (r)	Confiabilidad
Kristjansson	FR, retracciones, sonido pulmonar, color de piel, condición general	0-8	-0,75	CCI: 0,89
Wang	FR, sibilancias, retracciones, condición general	0-12	-0,42	CCI: 0,99
Tal (original)	FR, sibilancias, cianosis, uso de musculatura accesoria	0-12	NR	Kappa: 0,72
Dificultad respiratoria	Sibilancias, retracciones	0-17	NR	CCI: 0,93 CCI: 0,30
Wood-Downes modificada	Saturación de O ₂ , murmullo pulmonar, sibilancias, uso de musculatura accesoria, función cerebral	0-10	0,76	Kappa: 0,89
Hospital de Wisconsin	Sonidos respiratorios, disnea, retracciones, FR, FC, necesidad de O ₂ , apariencia, capacidad para toser secreciones, radiografía de tórax, sonidos pulmonares, estado quirúrgico	0-24	NR	CCI: 0,73
Tal modificada por McCallum	FR, sibilancias, saturación de O ₂ , uso de musculatura accesoria	0-12	NR	Kappa: 0,70
Tal modificada por Pavón	FR según edad, sibilancias, uso de musculatura accesoria, cianosis	0-12	-0,76 0,84	Kappa: 0,37
Dificultad respiratoria de Argentina	FR, FC, sibilancias, retracción costal	0-12	-0,492	NR

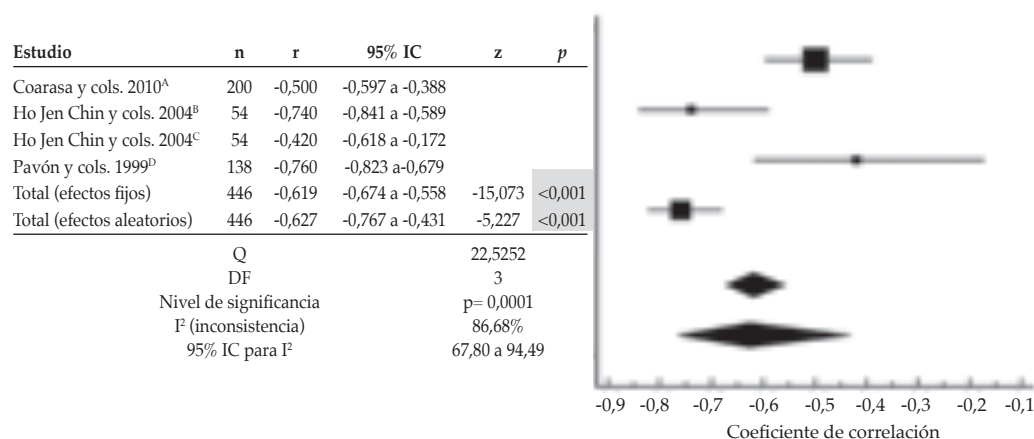
FR: frecuencia respiratoria. FC: frecuencia cardíaca. NR: no reportado. CCI: coeficiente de correlación intraclase. O₂: oxígeno. r: correlación. Coeficientes con signo negativo son referidos a validez de criterio concurrente y coeficientes de correlación positivos, a validez de criterio convergente reportada.

Downes modificada^{28,29} (EWDM) (n= 54; 1,9%), EHW¹² (n= 195; 6,7%) y la EDRAR¹⁰ (n = 200; 6,9%). En la *Tabla 2*, se pueden observar las escalas identificadas, sus características metodológicas y propiedades psicométricas.

Validez de criterio concurrente y convergente: 4 estudios (n= 392; 13,5%) determinaron la validez de criterio concurrente,^{10,15,27,28} todos consideraron la saturación de oxígeno (O₂) como criterio de referencia. Un estudio²⁶ determinó la validez de criterio concurrente de dos escalas, las cuales

fueron consideradas por separado en el análisis. Considerando las divergencias en la CM entre artículos, el modelo de efectos aleatorios arrojó un CC ponderado de -0,627 (IC 95%: de -0,767 a -0,431; p < 0,001) (*Figura 3*). Además, dos estudios (n= 90; 3,1%) determinaron la validez de criterio convergente, utilizando como criterio de referencia la escala de Tal³⁰ y la EWDM.²⁹ En ellos, el modelo de efectos aleatorios arrojó un CC ponderado de 0,809 (IC 95%: de 0,721 a 0,871; p < 0,001) (*Figura 4*).

FIGURA 3. Validez de criterio concurrente de las escalas de obstrucción



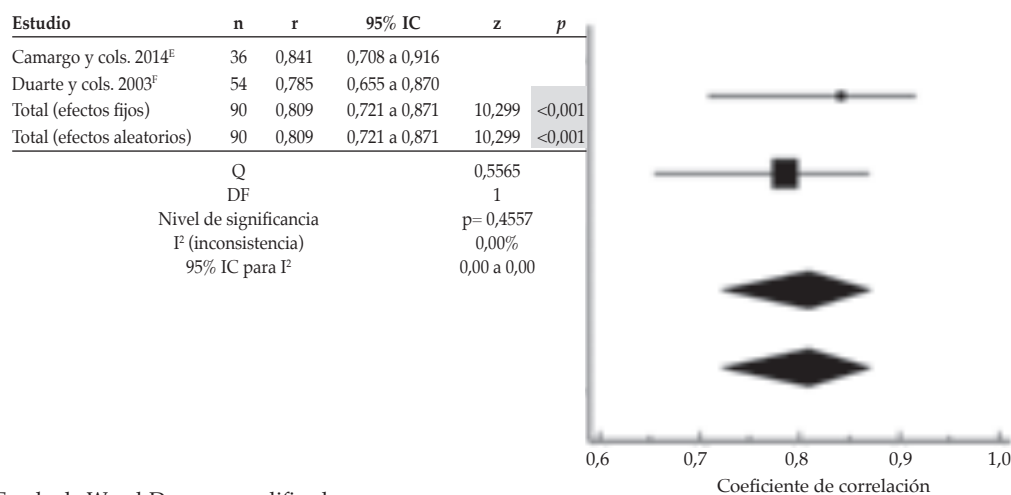
^A Escala de dificultad respiratoria, Ministerio de Argentina (EDRAR).

^B Escala de Kristjansson (EK).

^C Escala de Wang (EW).

^D Escala de Tal modificada.

FIGURA 4. Validez de criterio convergente de las escalas de obstrucción



^E Escala de Wood-Downes modificada.

^F Escala de Tal.

Confiabilidad interobservador y CCI: 6 artículos determinaron la confiabilidad interobservador de las escalas de GOB. Tres consideraron la estadística kappa^{27,28,30} (n= 511; 17,6%) y tres consideraron el CCI como índice de confiabilidad^{11,12,26} (n= 2015; 69,5%). En tres artículos, fue determinada la confiabilidad interobservador de dos escalas,^{12,27,28} en los cuales se consideró la media ponderada del rendimiento de ambas como índice de confiabilidad; los coeficientes ponderados calculados fueron 0,500 para kappa y 0,891 para CCI (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Respecto a la evidencia de las propiedades psicométricas para apoyar la utilidad de estos métodos indirectos para la estimación del constructo GOB, podríamos decir que la validez de criterio se mostró de moderada a adecuada y el porcentaje de acuerdo entre observadores respecto de la medida observada (GOB) fue adecuado. Estos resultados observados en el análisis de validez de criterio concurrente concordaron con estudios realizados previamente bajo el enfoque de pruebas diagnósticas. McCallum y cols.,²⁸ observaron un rendimiento diagnóstico moderado de la escala de Tal (AUC = 0,69), considerando la saturación periférica de O₂ como estándar de referencia. Por su parte, Destino y cols.,¹² reportaron una sensibilidad y especificidad de 65% de la EHW, así como también una curva ROC calculada de 0,68, rendimiento similar al observado en nuestro estudio. Sin embargo, el estándar de referencia

empleado fue el requerimiento de hospitalización según la gravedad del cuadro. Por su parte, Puebla y cols.,³¹ establecieron una sensibilidad y especificidad de 77% y 88%, respectivamente, de la escala de Tal modificada, considerando como estándar de referencia la impresión clínica del médico residente.

Un criterio de referencia ampliamente utilizado para evaluar la validez de criterio concurrente de estas escalas ha sido la saturación de O₂. No obstante, Pavón y cols.¹⁵ observaron que, de los dominios existentes en la escala de Tal modificada, la cianosis tenía el menor nivel de correlación con la saturación periférica (r = -0,38). Por el contrario, estudios dirigidos a la determinación de la consistencia interna de la escala han registrado valores aceptables del alfa de Cronbach²⁷ (cianosis= 0,75 y saturación periférica= 0,72). En relación con la validez de criterio convergente, ha sido evaluada mediante la correlación entre los puntajes de dos escalas, una de ellas se escoge como estándar de referencia debido a la alta calidad de sus propiedades psicométricas establecidas en estudios precedentes.^{28,29}

Entre las limitaciones del estudio, la mayoría de los estudios considerados en esta revisión presentaron una CM razonable, principalmente, debido a debilidades en el diseño metodológico y en el proceso de ejecución, lo cual podría afectar a la validez interna de las conclusiones de este estudio. Además, se verificó un alto porcentaje de heterogeneidad en el metaanálisis de validez de criterio concurrente, posiblemente, debido a los variados criterios de referencia utilizados. No podemos descartar la existencia de sesgo de selección en los estudios que determinan esta propiedad de medición, lo cual concuerda con lo observado en el gráfico de embudo, en el que un artículo (de validez de criterio concurrente) se ubicó fuera del límite de confianza. Además, en la mayoría de los estudios, los evaluadores fueron capacitados en la aplicación de las escalas, por lo tanto, es probable que exista sobreestimación en el cálculo de los coeficientes de validez de criterio.

El hecho de que la GOB sea detectada de manera adecuada con varias metodologías diferentes es un indicador de la existencia real de ese rasgo; sin embargo, la CM de los estudios deben apoyar la validez de dichas conclusiones. Por tanto, para evaluar las propiedades de estos instrumentos de medición, son necesarios futuros estudios con mejor CM. ■

Tabla 3. Promedio ponderado de los coeficientes de confiabilidad de las escalas identificadas en los artículos primarios. N= 6

Autor, año	N	Kappa	β
McCallum, 2012	112	0,71*	0,156
Urzúa, 2002	345	0,37	0,250
Duarte, 2012	54	0,89	0,094
Total ponderado	511		0,500
Autor, año	N	CCI	β
Ho Jen Chin, 2004	54	0,94*	0,025
Destino, 2012	196	0,52*	0,051
Fernández, 2015	1765	0,93	0,815
Total ponderado	2015		0,891

β : coeficientes ponderados. N: tamaño de muestra.

CCI: coeficiente de correlación intraclass.

* El coeficiente de confiabilidad corresponde al promedio ponderado de ambas escalas.

REFERENCIAS

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(3):221.e1-33.
- OMS. Medidas de Control de Infecciones en la Atención Sanitaria de Pacientes con Enfermedades Respiratorias Agudas en Entornos Comunitarios. Organización Mundial de la Salud. 2009. [Acceso: 8 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2009_1/es/.
- Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en menores de 5 años. Santiago: Minsal, 2013. [Acceso: 8 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fcd4341244a9e04001011f0113b9.pdf>.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118(4):1774-93.
- 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.
- McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983;137(1):11-3.
- Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev* 2014;15(1):98-112.
- Ramos Fernández JM, Córdón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(1):3-8.
- Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, et al. Evaluation of an alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Respir Care* 2011;56(7):989-94.
- Coarasa A, Giugno H, Cutri A, Loto Y, et al. Validación de una herramienta de predicción clínica simple para la evaluación de la gravedad en niños con síndrome bronquial obstructivo. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):116-23.
- Fernández RM, Plint AC, Terwee CB, Sampaio C, et al. Validity of bronchiolitis outcome measures. *Pediatrics* 2015;135(6):e1399-408.
- Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 2012;2(4):202-9.
- Martín-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martín-Sánchez JM. Heliox Therapy in Infants With Acute Bronchiolitis. *Pediatrics* 2009;109(1):68-73.
- Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71(1):13-8.
- Pavon D, Castro-Rodríguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(6):423-7.
- McDowell I, Newell C. The Theoretical and technical Foundations of Health Measurement. In: *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. Págs.10-46.
- Van Miert C, Abbott J, Verheoff F, Lane S, et al. Development and validation of the Liverpool infant bronchiolitis severity score: a research protocol. *J Adv Nurs* 2014;70(10):2353-62.
- Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, et al. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(3):243-8.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336-41.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151(4):W65-94.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):737-45.
- Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, et al. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res* 2012;21(4):651-7.
- Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
- Rodríguez I, Zambrano L, Manterola C. Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):120-8.
- Chin HJ, Seng QB. Reliability and validity of the respiratory score in the assessment of acute bronchiolitis. *Malays J Med Sci* 2004;11(2):34-40.
- McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol* 2013;48(8):797-803.
- Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodríguez-Martínez CE, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma* 2013;50(10):1056-61.
- Camargo Crespo C. Validación de una escala de severidad en bronquiolitis viral aguda en una población de lactantes atendidos en el hospital de la Misericordia. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2014. [Acceso: 8 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/12343/1/5599350.2014.pdf>.
- Urzúa S, Duffau G, Zepeda G, Sagredo S. Estudio de concordancia clínica en educandos de pre y postítulo en Pediatría: Puntaje de Tal. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(5):471-7.
- Puebla Molina S, Bustos L, Valenzuela M, Hidalgo M, et al. La escala de Tal como test diagnóstico y el diagnóstico clínico como gold standard en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2008;10(37):45-53.

Psychometric properties of scales used for grading the severity of bronchial obstruction in pediatrics: A systematic review and meta-analysis

Soledad Luarte-Martínez, Kinesiologist, Magister^{a,b}, Iván Rodríguez-Núñez, M.D., Kinesiologist^{b,c}, Paula Astudillo, Nurse, Magister^{b,d,e} and Carlos Manterola, M.D.^{b,d,f}

ABSTRACT

Introduction. In pediatrics, identifying the severity of bronchial obstruction in an early manner is a decisive factor.

Objective. To assess the psychometric properties of the scales for grading the severity of bronchial obstruction in pediatric patients.

Population and Method. This was a systematic review of studies on the validity and reliability of scales for grading the severity of bronchial obstruction conducted in infants and children younger than 3 years old. The search was conducted in Medline, WoS, EMBASE, SciELO, and Google Scholar. The correlation coefficient corresponding to each article was included in a random effects model to establish the criterion validity and reliability using the weighted averages of coefficients as per the sample size.

Results. A total of 9 articles were included, which accounted for 2699 children; 3 articles had an adequate or excellent methodological quality. Four articles established the concurrent criterion validity considering oxygen saturation, with a weighted correlation coefficient of -0.627 (95% confidence interval [CI]: -0.767 to -0.431, $p < 0.001$); 2 articles established the convergent criterion validity, with a weighted correlation coefficient of 0.809 (95% CI: 0.721 to 0.871, $p < 0.001$); 6 articles established the inter-observer reliability, with a weighted correlation coefficient of 0.500 for kappa and 0.891 for the intraclass correlation coefficient.

Conclusion. The assessment of psychometric properties to support the use of scales for grading the construct "severity of bronchial obstruction" showed a moderate to adequate criterion validity. The percentage of agreement among observers in terms of the studied measure (severity of bronchial obstruction) was adequate; however, weaknesses such as the article design should be taken into account since it may affect the internal validity of results.

Key words: result reproducibility, obstructive pulmonary diseases, result reliability, result validity, scales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.241>

To cite: Luarte-Martínez S, Rodríguez-Núñez I, Astudillo P, et al. Psychometric properties of scales used for grading the severity of bronchial obstruction in pediatrics: A systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):241-248.

- Department of Kinesiology, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
- Doctoral Program in Medical Sciences, Universidad de la Frontera, Chile.
- School of Kinesiology, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- Department of Surgery, Universidad de La Frontera, Chile.
- Doctoral Program in Psychology, Universidad de Girona, Spain.
- Biomedical Research Center, Universidad Autónoma de Chile.

E-mail address:

Paula Astudillo, Nurse, Magister:
paula.astudillo@ufrontera.cl

Funding:

This study was funded by the Vice-Rectorship of Research and Development (Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo, VRID) of Universidad de Concepción, Project No. 215.082.050IN.

Conflict of interest: None.

Received: 6-28-2016
Accepted: 11-7-2016

INTRODUCTION

Acute bronchiolitis is a common disease during childhood and is the main cause for admission due to an acute lower respiratory tract infection (ALRTI) among children younger than 2 years old.¹ In Latin America, acute respiratory tract infections are the main reason for pediatric hospitalizations (98% of these infections are secondary to a lower respiratory tract infection).^{2,3} The main ALRTIs include obstructive bronchial diseases, such as acute obstructive bronchial syndrome and bronchiolitis.^{2,4,5} Obstructive bronchial syndrome is characterized by acute respiratory obstruction and wheezing, usually of viral etiology.^{4,6} Bronchiolitis is the first obstructive event among infants and its diagnosis is preferably made based on the patient's history, signs, and symptoms.⁶

One of the factors determining the clinical course of acute respiratory tract infections in infants is the early identification of the severity of bronchial obstruction. For this reason, many clinical scoring scales have been developed based on different domains representative of the signs and symptoms typical of these conditions, which give rise to the construct "severity of bronchial obstruction."⁷ Some of these scales include the acute bronchiolitis severity scale,⁸ Wang's score (WS),⁹ the respiratory distress scale by the Ministry of Health of Argentina (RDSMoHA),¹⁰ the Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI),¹¹ the Children's Hospital of Wisconsin Respiratory Score (CHWRS),¹² the Wood's Clinical Asthma Score (WCAS),¹³ Tal's score,¹⁴

and the Tal's score, modified.¹⁵ The properties of these scales should consider the severity of bronchial obstruction in its entirety and indicate an association between the measurement outcome and the severity of bronchial obstruction, thus categorizing individuals and targeting therapeutic strategies.¹⁶

Several studies have looked into the psychometric properties of scales for grading the severity of bronchial obstruction and showed inconsistent results in terms of validity and reliability.^{10-12,14,15,17} Therefore, it is necessary to establish measurement properties of these type of instruments in a comprehensive manner to assess the usefulness of estimating the severity of bronchial obstruction based on indirect methods in the clinical setting.^{7,17,18}

The objective of this review was to establish the psychometric properties of the scales used for grading the severity of bronchial obstruction in infants and children younger than 3 years old.

POPULATION AND METHOD

Design: This was a systematic review and meta-analysis conducted in accordance with the Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement.¹⁹⁻²¹

Study inclusion criteria: Every article about establishing the validity and reliability of scales for grading the severity of bronchial obstruction in infants and children younger than 3 years old seen at a hospital due to obstructive bronchial diseases, with no restrictions in terms of gender or race, was included. Articles written in English, Spanish and Portuguese were taken into consideration.

Study exclusion criteria: Articles were excluded if the subject matter was not relevant, or if they were reviews, discussions, and articles that grouped children with a concomitant cardiovascular or chronic pulmonary disease, or about studies based on diagnostic tests with a wide range of reference criteria, cut-off points, and inconsistent reporting in relation to the area under the curve.

Response outcome measures considered in the studies: a) Concurrent criterion validity: if the scale was correlated to an external criterion ("gold standard"), whether the total score provided by the scale for grading the severity of bronchial obstruction was close to the criterion or not. b) Convergent criterion validity: whether the measurements done with the same feature and different methods correlated. Correlation

values ranged between -1 and +1; the closer the value to 1 (either + or -), the greater the validity; the closer the value to 0, the smaller the validity; the +/- sign depended on the direction of the relationship. c) Inter-observer reliability: whether there was a correlation between the scores obtained from different observers; it showed the percentage of agreement in relation to the measure observed (severity of bronchial obstruction) and corrected the random factor, i.e., the scale's ability to produce the same results regardless of who uses it (values ranged between 0 and 1; the closer the value to +1, the greater the agreement).

Sources of information and study identification: The first search included the following databases: Medline, WoS, EMBASE, SciELO, and Google Scholar, from their initiation to November 2015. The second search included Medline and SciELO, from November 2015 to June 2016.

The following Medical Subjects Headings (MeSh) were used: bronchiolitis, result reproducibility, statistics, viral bronchitis, obstructive pulmonary diseases, and study validation. Also, the following free terms were used: bronchial obstruction, acute bronchiolitis, acute bronchitis, validation, reproducibility, reliability, correlation, agreement, scale, score, clinical score. The Boolean operators AND and OR were also used, and "humans," "infants," and "children" were used as search limits.

Data collection: Data were collected from studies that met the inclusion criteria in a special worksheet developed by two of the investigators, independently of each other. The following data were collected: year and language of publication, sample size, participants' age, severity of bronchial obstruction scale assessed, validity criterion, reliability, and physiological outcome measure used as reference criterion. Discrepancies in data collection were solved by consensus with a third member of the research team.

Methodological quality (MQ) and risk of bias assessment: MQ was assessed by two investigators, independently of each other, using the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement (COSMIN) checklist to establish the MQ of studies targeted at analyzing the psychometric properties of health measurement parameters. Only the checklist section regarding the assessment of reliability and validity studies was used.^{22,23}

MQ was classified into excellent, adequate, reasonable, and poor. "Excellent" was assigned

if the methodological quality of the study was appropriate. "Adequate" was assigned if relevant information was not provided in the article but the quality was assumed to be adequate. "Reasonable" was assigned if there were concerns regarding the MQ. "Poor" was assigned if there was evidence that the MQ was not adequate. Discrepancies in MQ assessment were solved by consensus with a third member of the research team.

The risk of publication bias was established based on the correlation between the size of the absolute value of the statistical rate that established the measurement property and the sample size using Kendall's tau rank correlation coefficient (CC) (Begg and Mazumdar's rank correlation test). To this end, every coefficient was multiplied by -1. In addition, a funnel plot was developed for criterion validity indexes to establish the risk of selection bias; the vertical line accounted for the coefficient weighted mean, and the diagonal line, for the limits (95% confidence interval [CI]) of the distribution expected in the absence of a selection bias.²⁴

Statistical analysis: The statistical analysis of data was done using the MedCalc software, version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015). Descriptive statistics were established using average and standard deviation for quantitative outcome measures and percentages, for categorical outcome measures.

The bivariate correlation (Pearson's *r*) was used as concurrent validity criterion. The intraclass correlation coefficient (ICC) and the kappa coefficient were used as reliability index.

The meta-analysis of studies that established criterion validity was done based on the Hedges and Olkin's method,²⁵ using Fisher's *z* transformation from CCs. Inconsistency was estimated using the *I*² statistics. Considering the discrepancy in terms of article MQ, the meta-analysis was based on the random effects model. For the meta-analysis of studies that established reliability, the weighted average (WA) of the ICC and of the kappa statistics was estimated based on the sample size, according to the sum of each article's weighted coefficient (β). The ICC and kappa WA is the sum of the weighted coefficients as per the following formula:

$$WA = \Sigma\beta = \frac{\Sigma Qi * ni}{\Sigma ni}$$

Where:

i: article.

Q: reliability coefficient used (ICC or kappa).

n: number of subjects.

Σni : sum of all "n" in articles using Q.

Ethical considerations: Authors, study sites, and primary article titles were blinded to prevent any selection and analysis bias.

RESULTS

Study selection: The search obtained 679 articles: 275 were from Medline; 11, from WoS; 17, from EMBASE; 11, from SciELO; and 365, from Google Scholar. Articles were excluded due to duplication and irrelevant topic; 30 potentially relevant abstracts were left. Of these, 19 articles were excluded because they included adults or a concomitant chronic disease with no subset analysis, did not define the scale used nor met some of the selection criteria. Of the 11 articles (full texts), 2 were excluded because they included adults and statistical analysis using the receiver operating characteristic (ROC) curve (Figure 1).

Characteristics of articles: Out of the 9 selected articles, 7 were in English and 2, in Spanish. The year of publication ranged between 1999 and 2015. The sample size ranged between 36 and 1765 participants, and it was not reported in one of the articles. Participants' average age was reported in 8 out of the 9 articles, and the age range, in 5 out of the 9. The WA of age was 4.2 months old (maximum: 6.3, minimum: 1.7).

In relation to the assessed measurement properties, 3 articles only established criterion validity ($p = 374$, 12.9%); 4, only reliability ($p = 2417$, 83.3%); and 2, both properties ($p = 108$, 3.7%) (Table 1).

MQ and risk of bias: Only 3 articles had an adequate or excellent MQ; the other 6 had a reasonable or poor MQ (Table 1). In relation to the risk of publication bias, there was a small correlation between the absolute value of CCs and the studies' sample sizes. In this regard, Kendall's tau CC was -0.447 ($p = 0.1415$) for the criterion validity studies, and -0.414 ($p = 0.1734$) for reliability studies, which ruled out any publication bias in these studies (Figure 2. A). For its part, the funnel plot showed that most validity studies were within the confidence limit for a null selection bias. Only one article related to concurrent criterion validity regarding the scales for grading the severity of bronchial obstruction was found to

be outside the confidence limit (Figure 2. B).

Identified scales for grading the severity of bronchial obstruction: The following nine scales were identified: the Kristjansson scale (KS)

($p=54, 1.9\%$),²⁶ Wang's score (WS)²⁶ ($p=54, 1.9\%$), Tal's score²⁷ ($p=112, 3.9\%$), Tal's score, modified by McCallum²⁸ (TSMc) ($p=112, 3.9\%$), Tal's score, modified by Pavón¹⁵ (TSP) ($p=138, 5.1$),

FIGURE 1. Flow chart of primary studies

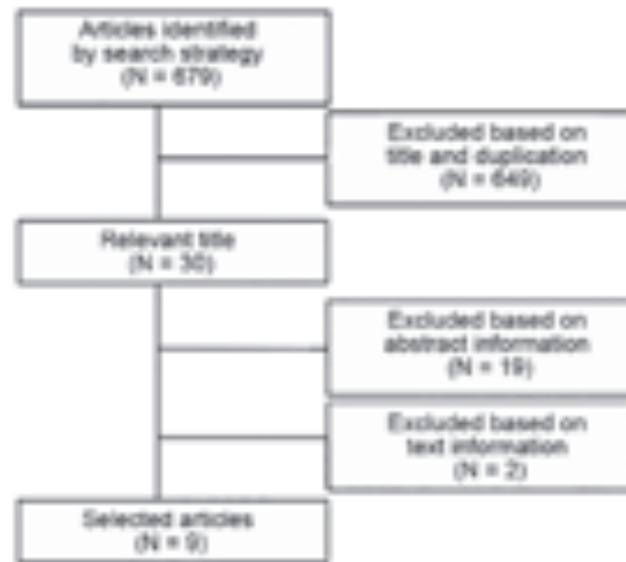


TABLE 1. Characteristics of primary articles included in the systematic review. N= 9

Author, year	No. of cases (% of males)	Age (months old)	Scale	Measurement property	Reference criterion	Statistics	MQ
Ho Jen Chin, 2004	54 (63)	6-18	Kristjansson Wang	Concurrent criterion validity	O ₂ saturation	Pearson's r	Reasonable
				Inter-observer reliability	NA	ICC	Reasonable
Pavón, 1999	138 (66)	1-24	Tal's score, modified	Concurrent convergent criterion	O ₂ saturation	Pearson's r	Reasonable
Fernández, 2015	1765 (62)	< 12 m	Respiratory distress	Inter-observer reliability	NR	ICC	Reasonable
Camargo, 2014	36 (55)	< 24 m	Tal's score, modified	Convergent criterion validity	Wood-Downes modified CAS	Pearson's r	Reasonable
McCallum, 2012	112 (65)	< 24 m	Tal's score, modified	Confiabilidad interobservador	NR	Kappa	Excellent
Duarte, 2012	54 (56)	< 24	Wood-Downes modified CAS	Convergent criterion validity	Tal's score	Spearman's r	Reasonable
				Inter-observer reliability	NA	Kappa	Reasonable
Destino, 2012	195 (60)	< 12	Hospital of Wisconsin Respiratory Score	Inter-observer reliability	NA	ICC	Adequate
Urzúa, 2002	345 (55)	1-24	Tal's score, modified	Inter-observer reliability	NA	Kappa	Poor
Coarasa, 2010	NR	1-24	Respiratory distress scale by the Ministry of Health of Argentina	Concurrent criterion validity	O ₂ saturation	Spearman's r	Excellent

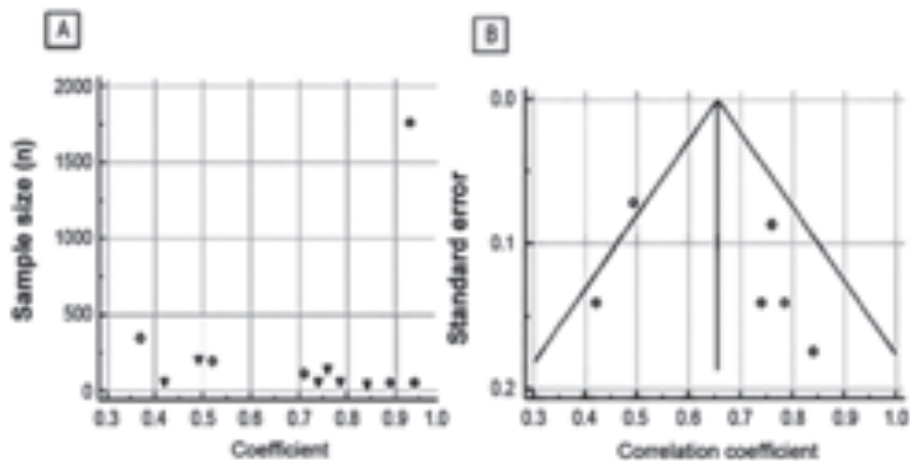
MQ: methodological quality. NR: not reported. NA: not applicable. ICC: intraclass correlation coefficient. O₂: oxygen. CAS: clinical asthma score.

the Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI)^{11,12} (p= 1960, 67.6%), Wood-Downes^{28,29} (modified CAS) (p= 54, 1.9%), the Children’s Hospital of Wisconsin Respiratory Score (CHWRS)¹² (p= 195, 6.7%), and the respiratory distress scale by the Ministry of Health of Argentina (RDSMoHA)¹⁰ (p= 200, 6.9%). Table 2

shows the identified scales, their methodological characteristics, and psychometric properties.

Concurrent and convergent criterion validity: 4 studies (p= 392, 13.5%) established the concurrent criterion validity;^{10,15,27,28} all considered oxygen (O₂) saturation as the reference criterion. One study²⁶ established the concurrent criterion validity of

FIGURE 2. Risk of bias among studies



2.A: Risk of publication bias based on the correlation among validity and reliability indexes and the number of study subjects. Triangles represent studies done to establish validity, and circles, studies done to establish the reliability of the scales for grading the severity of bronchial obstruction.

2.B: Risk of selection bias based on the validity studies established using a funnel plot.

TABLE 2. Characteristics and psychometric properties of identified scales

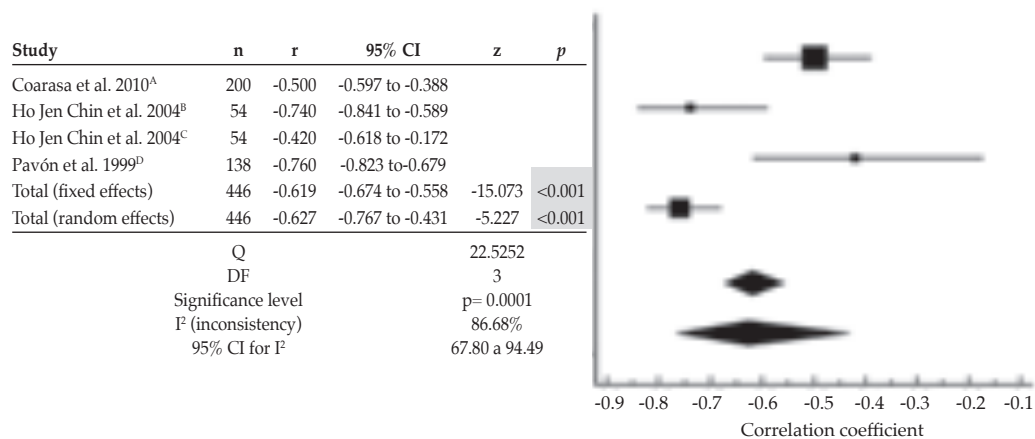
Scale	Assessed items	Scoring range	Validity (r)	Reliability
Kristjansson	RR, retractions, lung sounds, skin color, overall status	0-8	-0.75	ICC: 0.89
Wang’s score	RR, wheezing, retractions, overall status	0-12	-0.42	ICC: 0.99
Tal’s score (original)	RR, wheezing, cyanosis, use of accessory muscles	0-12	NR	Kappa: 0.72
Respiratory distress	Wheezing, retractions	0-17	NR	ICC: 0.93 ICC: 0.30
Wood-Downes (modified CAS)	O ₂ saturation, pulmonary murmur, wheezing, use of accessory muscles, brain function	0-10	0.76	Kappa: 0.89
Children’s Hospital of Wisconsin	Respiratory sounds, dyspnea, retractions, RR, HR, O ₂ requirement, ability to cough up, chest X-ray, lung sounds, surgical status	0-24	NR	ICC: 0.73
Tal’s score, modified by McCallum	RR, wheezing, O ₂ saturation, use of accessory muscles	0-12	NR	Kappa: 0.70
Tal’s score, modified by Pavón	RR by age, wheezing, use of accessory muscles, cyanosis	0-12	-0.76 0.84	Kappa: 0.37
Respiratory distress scale by the Ministry of Health of Argentina	RR, HR, wheezing, chest indrawing	0-12	-0.492	NR

RR: respiratory rate. HR: heart rate. NR: not reported. ICC: intraclass correlation coefficient. O₂: oxygen. r: correlation. Negative coefficients refer to concurrent criterion validity, and positive correlation coefficients, to the reported convergent criterion validity. CAS: clinical asthma score.

two scales, which were considered separately for analysis purposes. Considering the discrepancies among articles in terms of MQ, the random effects model indicated a weighted CC of -0.627 (95% CI: -0.767 to -0.431, $p < 0.001$) (Figure 3). Also, 2 studies ($p = 90$, 3.1%) established the convergent criterion validity using Tal's score³⁰ and the Wood-Downes (modified CAS)²⁹ as reference criterion. In these studies, the random effects model showed a weighted CC of 0.809 (95% CI: 0.721 to 0.871, $p < 0.001$) (Figure 4).

Inter-observer reliability and ICC: Six articles established the inter-observer reliability of the scales for grading the severity of bronchial obstruction. Of these, 3 considered the kappa statistic^{27,28,30} ($p = 511$, 17.6%) and the other 3, the ICC as an index of reliability^{11,12,26} ($p = 2015$, 69.5%). Three articles established the inter-observer reliability of two scales,^{12,27,28} and considered the weighted mean performance of both scales as an index of reliability; the estimated weighted coefficients were 0.500 for kappa and 0.891 for the ICC (Table 3).

FIGURE 3. Concurrent criterion validity for bronchial obstruction scales



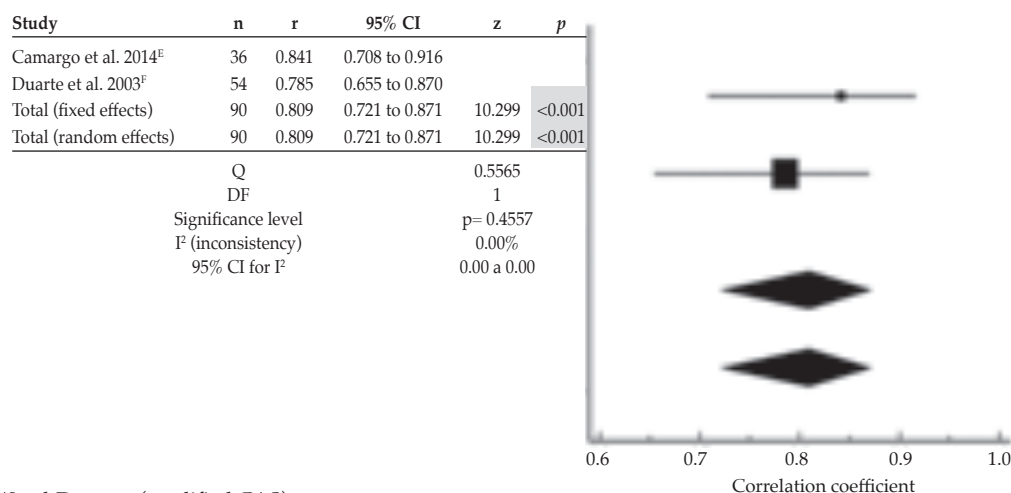
^A Respiratory distress scale by the Ministry of Health of Argentina (RDSMoHA).

^B Kristjansson's scale (KS).

^C Wang's score (WS).

^D Modified Tal's score.

FIGURE 4. Convergent criterion validity for bronchial obstruction scales



^E Wood-Downes (modified CAS).

^F Tal's score.

DISCUSSION

In relation to the evidence of psychometric properties supporting the use of these indirect methods to estimate the severity of bronchial obstruction, it could be said that criterion validity was shown to be moderate to adequate, and the percentage of agreement among observers in relation to the construct (severity of bronchial obstruction) was adequate. The findings observed in the concurrent criterion validity analysis were similar to those of studies done previously using a diagnostic test approach. McCallum et al.²⁸ found that Tal's score had a moderate performance (AUC=0.69), considering peripheral O₂ saturation as the reference standard. On their side, Destino et al.¹² reported a sensitivity and specificity of 65% for the CHWRS, and a ROC curve estimated at 0.68, which is similar to the findings of our study in terms of performance. However, the reference standard used was hospitalization requirement according to the severity of the patient's condition. Also on their side, Puebla et al.³¹ established a sensitivity and specificity of 77% and 88%, respectively, for the modified Tal's score, considering the medical resident's clinical impression as reference standard.

A reference standard widely used to assess the concurrent criterion validity of these scales was O₂ saturation. However, Pavón et al. found that, among the domains included in the modified Tal's score, cyanosis showed the lowest correlation level with peripheral saturation ($r = -0.38$). On the contrary, studies targeted at establishing the scale's internal consistency

recorded acceptable Cronbach's alpha values²⁷ (cyanosis: 0.75, peripheral saturation: 0.72). In relation to convergent criterion validity, it was assessed based on the correlation between two scale scores, one of which is selected as reference standard given its high quality psychometric properties as determined in previous studies.^{28,29}

One of the study limitations is that most studies included in this review had a reasonable MQ, mainly due to weaknesses in their methodological design and conduction, which may affect the internal validity of this study's conclusions. Also, a high percentage of heterogeneity was verified in the concurrent criterion validity meta-analysis, possibly because of the variation in the reference criteria used. It is not possible to rule out the existence of a selection bias in those studies that established this measurement property, which is consistent with what was observed in the funnel plot, where only one of the articles (analyzing the concurrent criterion validity) was outside the confidence limit. In addition, for most studies, observers were trained on how to apply the scale, so the criterion validity coefficients were probably overestimated.

The fact that the severity of bronchial obstruction is adequately detected using several different methods indicates that such feature is real; however, the MQ of studies should support the validity of such conclusions. Therefore, further studies with an improved MQ should be conducted to assess the properties of this measurement instruments.

TABLE 3. Weighted average of reliability coefficients corresponding to the scales identified in the primary articles. N= 6

Author, year	N	Kappa	β
McCallum, 2012	112	0.71*	0.156
Urzúa, 2002	345	0.37	0.250
Duarte, 2012	54	0.89	0.094
Weighted total	511		0.500
Author, year	N	ICC	β
Ho Jen Chin, 2004	54	0.94*	0.025
Destino, 2012	196	0.52*	0.051
Fernández, 2015	1765	0.93	0.815
Weighted total	2015		0.891

β : weighted coefficients. N: sample size.

ICC: intraclass correlation coefficient.

* The reliability coefficient corresponds to the weighted average of both scales.

REFERENCES

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(3):221.e1-33.
- OMS. Medidas de Control de Infecciones en la Atención Sanitaria de Pacientes con Enfermedades Respiratorias Agudas en Entornos Comunitarios. Organización Mundial de la Salud. 2009. [Accessed on: November 8th, 2016]. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_GAR_BDP_2009_1/es/.
- Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en menores de 5 años. Santiago: Minsal, 2013. [Accessed on: November 8th, 2016]. Available at: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341244a9e04001011f0113b9.pdf>.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118(4):1774-93.
- 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.
- McConnochie KM. Bronchiolitis. What's in the name? *Am J Dis Child* 1983;137(1):11-3.

7. Bekhof J, Reimink R, Brand PL. Systematic review: insufficient validation of clinical scores for the assessment of acute dyspnoea in wheezing children. *Paediatr Respir Rev* 2014;15(1):98-112.
8. Ramos Fernández JM, Córdón Martínez A, Galindo Zavala R, Urda Cardona A. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(1):3-8.
9. Postiaux G, Louis J, Labasse HC, Gerroldt J, et al. Evaluation of an alternative chest physiotherapy method in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Respir Care* 2011;56(7):989-94.
10. Coarasa A, Giugno H, Cutri A, Loto Y, et al. Validación de una herramienta de predicción clínica simple para la evaluación de la gravedad en niños con síndrome bronquial obstructivo. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):116-23.
11. Fernández RM, Plint AC, Terwee CB, Sampaio C, et al. Validity of bronchiolitis outcome measures. *Pediatrics* 2015;135(6):e1399-408.
12. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalanski D, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. *Hosp Pediatr* 2012;2(4):202-9.
13. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox Therapy in Infants With Acute Bronchiolitis. *Pediatrics* 2009;109(1):68-73.
14. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71(1):13-8.
15. Pavon D, Castro-Rodríguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(6):423-7.
16. McDowell I, Newell C. The Theoretical and technical Foundations of Health Measurement. In: *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. Pages 10-46.
17. Van Miert C, Abbott J, Verheoff F, Lane S, et al. Development and validation of the Liverpool infant bronchiolitis severity score: a research protocol. *J Adv Nurs* 2014;70(10):2353-62.
18. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, Rutter CM, et al. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(3):243-8.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336-41.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151(4):W65-94.
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
22. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):737-45.
23. Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, et al. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res* 2012;21(4):651-7.
24. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
25. Rodríguez I, Zambrano L, Manterola C. Validez de criterio de las escalas de medición de esfuerzo percibido en niños sanos: una revisión sistemática y metaanálisis. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(2):120-8.
26. Chin HJ, Seng QB. Reliability and validity of the respiratory score in the assessment of acute bronchiolitis. *Malays J Med Sci* 2004;11(2):34-40.
27. McCallum GB, Morris PS, Wilson CC, Versteegh LA, et al. Severity scoring systems: are they internally valid, reliable and predictive of oxygen use in children with acute bronchiolitis? *Pediatr Pulmonol* 2013;48(8):797-803.
28. Duarte-Dorado DM, Madero-Orostegui DS, Rodríguez-Martínez CE, Nino G. Validation of a scale to assess the severity of bronchiolitis in a population of hospitalized infants. *J Asthma* 2013;50(10):1056-61.
29. Camargo Crespo C. Validación de una escala de severidad en bronquiolitis viral aguda en una población de lactantes atendidos en el hospital de la Misericordia. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2014. [Accessed on: November 8th, 2016]. Available at: <http://www.bdigital.unal.edu.co/12343/1/5599350.2014.pdf>.
30. Urzúa S, Duffau G, Zepeda G, Sagredo S. Estudio de concordancia clínica en educandos de pre y postítulo en Pediatría: Puntaje de Tal. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(5):471-7.
31. Puebla Molina S, Bustos L, Valenzuela M, Hidalgo M, et al. La escala de Tal como test diagnóstico y el diagnóstico clínico como gold standard en el síndrome bronquial obstructivo del lactante. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2008;10(37):45-53.

Efecto aditivo de las células madre mesenquimales y del defibrótido en un modelo de trombosis arterial en ratas

Additive effect of mesenchymal stem cells and defibrotide in an arterial rat thrombosis model

Prof. Asoc. Dra. Dilek Dilli^a, Dra. Emine Kılıç^{b,c}, Dr. Nihat Yumuşak^d,
Prof. Asoc. Dr. Serdar Beken^a, Prof. Dra. Duygu Uçkan Çetinkaya^e,
Prof. Asoc. Dr. Ramazan Karabulut^e y Prof. Asoc. Dra. Ayşegül Zenciroğlu^a

- Departamento de Neonatología, Hospital Universitario y de Investigación Materno Infantil Dr. Sami Ulus, Angora, Turquía.
- Departamento de Ciencias Biológicas, Servicios de Formación y TI Hemosoft, Tecnópolis de la Hacettepe Üniversitesi, Angora, Turquía.
- Centro PEDI-STEM de Investigación y Desarrollo de Células Madre, Facultad de Medicina de Hacettepe Üniversitesi, Angora, Turquía.
- Departamento de Patología Veterinaria, Facultad de Medicina Veterinaria de Harran Üniversitesi, Sanliurfa, Turquía.
- Departamento de Cirugía Pediátrica, Facultad de Medicina de Gazi Üniversitesi, Angora, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Dilek Dilli:
dilekdilli2@yahoo.com

Financiamiento:
Este proyecto recibió financiación del Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de Turquía (TUBITAK), ARDEB/SBAG, n.º de proyecto: 3001/114S237-2014

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-9-2016
Aceptado: 29-11-2016

RESUMEN

Introducción. El objetivo de este estudio consistió en investigar el efecto aditivo de las células madre mesenquimales (MSC, por sus siglas en inglés) y del defibrótido (DFT) en un modelo de trombosis arterial femoral en ratas.

Métodos. Se incluyeron 30 ratas Sprague Dawley. Se desarrolló un modelo de trombosis arterial mediante cloruro de hierro (FeCl₃) en la arteria femoral izquierda. Las ratas se asignaron equitativamente en cinco grupos: grupo 1, intervención quirúrgica simulada (sin lesión arterial); grupo 2, inyección de solución salina tamponada con fosfato (PBS); grupo 3, MSC; grupo 4, DFT; grupo 5, MSC + DFT. Todas las ratas recibieron dos inyecciones intraperitoneales de 0,5 ml: la primera se administró 4 horas después del procedimiento y la segunda 48 horas después de la primera. Se sacrificó a las ratas siete días después de la segunda inyección.

Resultados. Aunque el uso por separado de MSC derivadas de médula ósea humana (hBM-MSC) o de DFT permitió una resolución parcial del trombo, la combinación de ambos tuvo como resultado la resolución casi completa. La neovascularización fue doblemente mejor en las ratas tratadas con hBM-MSC + DFT (11,6 ± 2,4 canales) en comparación con los grupos asignados por separado a hBM-MSC (3,8 ± 2,7 canales) y DFT (5,5 ± 1,8 canales) ($P < 0,0001$ y $P = 0,002$, respectivamente).

Conclusión. El uso combinado de hBM-MSC y DFT en un modelo de trombosis arterial en ratas mostró que el efecto aditivo tuvo como resultado la resolución casi completa del trombo.

Palabras clave: trombosis, célula madre mesenquimal, defibrótido, ratas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.249>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.249>

Cómo citar: Dilli D, Kılıç E, Yumuşak N, et al. Efecto aditivo de las células madre mesenquimales y del defibrótido en un modelo de trombosis arterial en ratas. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):249-256.

Abreviaturas:

- Anticuerpo del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1: anti-VEGFR-1
- Anticuerpo del factor de von Willebrand: anti-VWF
- Cardiopatía congénita: CC
- Defibrótido: DFT
- Cloruro de hierro: FeCl₃
- Hematoxilina y eosina: H&E
- Derivado de médula ósea humana: hBM
- Células madre mesenquimales: MSC
- Solución salina tamponada con fosfato: PBS
- Prostaglandina I₂: PGI₂
- Tromboxano A₂: TXA₂

INTRODUCCIÓN

El cateterismo de la arteria umbilical para colocar en la aorta y en ocasiones la arteria femoral, ya sea como catéteres arteriales permanentes para la monitorización continua de la presión arterial y la obtención de muestras de sangre, o un catéter cardíaco para el diagnóstico y el tratamiento de niños con cardiopatías congénitas (CC), son procedimientos frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La inserción del catéter puede provocar lesiones endoteliales locales y la interrupción del flujo sanguíneo en la arteria femoral, lo que genera condiciones que favorecen la trombosis.¹⁻³ La trombosis arterial puede causar complicaciones agudas que revisten gravedad, como la necrosis cutánea y la isquemia de

órganos o extremidades que puede afectar su viabilidad. El tratamiento de la trombosis abarca desde el uso de agentes trombolíticos y anticoagulantes hasta la intervención quirúrgica. La resolución natural de un trombo se produce mediante un proceso organizado similar al de la cicatrización de las heridas.⁴ Se cree que la recanalización de la arteria se produce por medio de la coalescencia de estos canales vasculares. Influenciar estos procesos podría ayudar a optimizar la resolución del trombo.^{5,6}

Se demostraron los beneficios terapéuticos de las células madre mesenquimales (MSC) en los procesos de recanalización y neovascularización.⁷⁻⁹ Las MSC pueden diferenciarse en tipos distintivos de células maduras, como las que producen tejidos mesenquimales específicos, incluidos huesos, cartílagos, músculos, estroma de médula ósea, tendones y ligamentos, grasa, dermis y otros tejidos conjuntivos.^{7,10,11} Debido a estas propiedades excepcionales, las MSC podrían ser una opción para tratar diversas enfermedades en el futuro. Recientemente, algunos estudios sobre el uso potencial de las células madre en enfermedades pediátricas suscitaron el interés de los médicos clínicos.^{12,13} Tanto en estudios experimentales como en tratamientos clínicos de casos de isquemia de extremidades, se demostró que las MSC son capaces de diferenciarse en células maduras del endotelio vascular y participar en diversos procesos de reconstrucción vascular, así como en la producción de tejido vascular.^{7,9}

Se descubrió que el defibrótido (DFT), un polidesoxirribonucleótido, modula la función de las células endoteliales y tiene un efecto antitrombótico en arterias, venas y capilares.¹⁴ El DFT aumenta la producción de prostaglandina I₂ (PGI₂) y E₂ (PGE₂), al mismo tiempo que reduce la producción de tromboxano A₂ (TXA₂).¹⁵ Además, el DFT afecta directamente la migración y la formación de tubos de las células endoteliales, lo que depende de la actividad de mTOR-p70S6k.^{16,17} Asimismo, el DFT posee diferentes propiedades (profibrinolíticas, antitrombóticas, trombolíticas, antiisquémicas, antichoque y antiateroscleróticas) que se complementan con la actividad relacionada con la activación de anticuerpos anticélulas endoteliales.^{14,18-20} Por lo tanto, el presente estudio se diseñó para investigar el efecto aditivo de las MSC derivadas de médula ósea humana (hBM) y el DFT en un modelo experimental de trombosis arterial en ratas. Planteamos como hipótesis que este protocolo aumentaría la frecuencia de los precursores

endoteliales circulantes y estimularía la formación de vasos sanguíneos nuevos (neovascularización). Por lo tanto, optimizaría la resolución de trombos y sería el punto de partida de un plan terapéutico novedoso para la trombosis arterial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Los experimentos se llevaron a cabo en 30 ratas Sprague-Dawley macho adultas, con pesos que oscilaban entre los 250 g y los 350 g, y edades comprendidas entre las 8 y 9 semanas al momento del procedimiento. Se permitía a los animales beber agua y comer alimento para ratas de laboratorio estándar sin restricciones. Todos los procedimientos recibieron la aprobación del comité de ética de experimentación con animales del Consejo de Ética del Hospital de Formación e Investigación de Angora (Angora, Turquía).

Modelo de trombosis: trombosis inducida por cloruro de hierro (FeCl₃).

Se anestesió a las ratas con ketamina/xilacina. Se controló la temperatura corporal mediante una sonda rectal y se mantuvo en aproximadamente 37 °C con una almohadilla eléctrica durante todo el experimento. Se expuso la arteria femoral izquierda mediante una incisión oblicua en la ingle y se la separó del tejido adherente. Tras un período de estabilización, se indujo la trombosis mediante la aplicación tópica de un trozo (2 × 1 mm) de papel Whatman embebido en FeCl₃ al 20% en la arteria femoral expuesta, tal como se describió anteriormente.²¹ Se colocó un trozo pequeño de papel aluminio por debajo de la arteria antes de la aplicación tópica de FeCl₃ para que no entrara en contacto con el tejido adyacente ni con el nervio femoral. Se dejó anestesiados a los animales por 30 minutos para permitir la formación del trombo. A continuación, las ratas se recuperaron y se les permitió beber agua y comer normalmente, sin restricciones.

Diseño del estudio

En total, se distribuyeron 30 ratas equitativamente en cinco grupos del estudio; 4 grupos presentaban la lesión arterial: 1) el grupo simulado (sin lesión arterial) recibió 0,5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS); 2) el grupo de PBS recibió 0,5 ml de PBS; 3) el grupo de hBM-MSC recibió 1×10⁶ de hBM-MSC suspendidas en 0,5 ml de PBS; 4) el grupo de DFT recibió DFT (0,5 ml, 40 mg/kg); y 5) el grupo de hBM-MSC + DFT recibió simultáneamente 1×10⁶ de hBM-MSC suspendidas en 0,5 ml de

PBS y DFT (0,5 ml, 40 mg/kg). Con excepción del grupo comparativo simulado, se sometió a las ratas al procedimiento de trombosis. Todas las ratas recibieron 2 inyecciones intraperitoneales de la solución correspondiente: la 1ª inyección se administró 4 horas después del procedimiento y la 2ª inyección, 48 horas después de la primera.

Aislamiento y cultivo de hBM-MSC

El Consejo de Revisión Institucional de Hacettepe Üniversitesi (Angora, Turquía) aprobó el aislamiento, la caracterización y el marcado de las hBM-MSC provenientes de donantes sanos para trasplantes de médula ósea, para su utilización en los modelos *in vivo*. Los niños sanos de quienes se extrajo médula ósea ya eran donantes para sus hermanos. En total, se extrajeron entre 200 ml y 400 ml (según el peso del receptor) de médula ósea para el receptor bajo anestesia general.

Se aislaron las hBM-MSC y se cultivaron en el laboratorio de células madre PEDI-STEM de Hacettepe Üniversitesi empleando muestras de médula ósea extraídas de un donante sano de 12 años para trasplante de médula ósea. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres y se utilizaron 2 ml de médula ósea. Se llevaron a cabo ensayos de diferenciación y se determinaron los perfiles inmunofenotípicos para caracterizar las hBM-MSC^{22, 23} (Figura 1. A-B).

Marcado de hBM-MSC con partículas de óxido de hierro. Se permitió la proliferación de las hBM-MSC hasta alcanzar una confluencia de entre el 80% y el 90%, antes de cambiar de medio. Se realizó el marcado magnético de las células con óxido de hierro (Endorem, Guerbet, Villepinte, Francia) y se formaron complejos con poli-L-lisina

(Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO), tal como se describió anteriormente²⁴ (Figura 1C).

Inmunofenotipo de las hBM-MSC comparativas y de las hBM-MSC marcadas con hierro. Se realizó la caracterización inmunofenotípica de las hBM-MSC expandidas en cultivo comparativas y marcadas (50 µg/ml de hierro y 0,375 g/ml de poli-L-lisina durante 48 h) mediante citometría de flujo (Becton Dickinson FACS Aria, BD Biosciences, Sparks, MD).²²

Extracción de tejidos

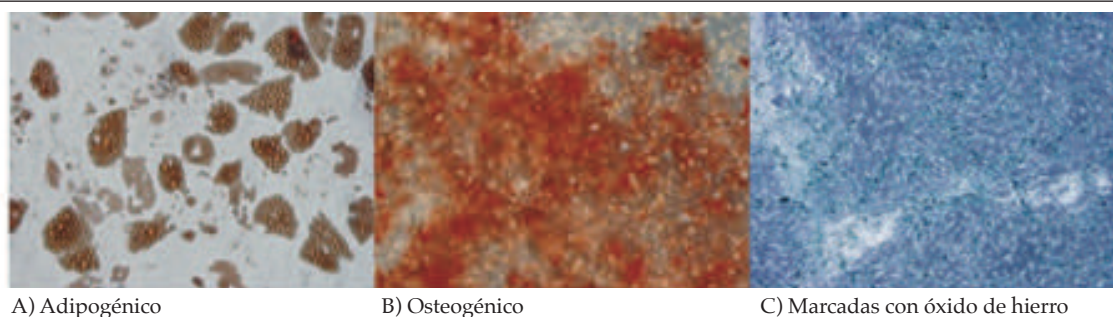
Se sacrificó a las ratas siete días después de la 2ª inyección, tras anestesarlas con ketamina/xilacina. Se abrió la ingle izquierda y se disecó la arteria femoral. Se extrajeron muestras de arterias para realizar una evaluación histopatológica e inmunohistoquímica. Se extrajeron muestras de vasos lesionados del grupo de hBM-MSC + DFT y muestras de vasos, corazón, hígado y pulmón del grupo de hBM-MSC a fin de visualizar las hBM-MSC marcadas con hierro que migraron a distintos órganos.

Evaluación histopatológica

Medición de la neovascularización

Las muestras de arterias femorales que contenían trombos se fijaron en paraformaldehído al 4% durante la noche y se incrustaron en parafina. Se realizaron cortes transversales (5 µm de espesor) a intervalos de 150 µm en toda la longitud de la muestra y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E). Los cortes de tejidos se evaluaron con aumentos de 20x, 40x, 60x y 100x y se digitalizaron con una cámara montada en un microscopio (cámara Olympus DP 73, microscopio Olympus BX53-DIC, Tokio, Japón).

FIGURA 1. (A) Diferenciación de hBM-MSC en el linaje adipogénico, teñidas con Oil Red O. (B) Diferenciación de hBM-MSC en el linaje osteogénico, teñidas con Alizarin Red S. (C) Marcado de hBM-MSC con partículas de óxido de hierro (50 µg/ml de Endorem Prussian). Micrográficos de contraste de fases en A-C (500x)



Los canales de recanalización se identificaron como espacios, revestidos de células planas similares a las endoteliales, hallados entre el trombo en proceso de resolución y la pared arterial, y dentro del cuerpo principal del trombo. La neovascularización se midió contando la cantidad de canales vasculares dentro del trombo y alrededor de este (es decir, canales que contienen eritrocitos) en cinco campos para obtener la cantidad promedio de canales vasculares por campo observado (cada 100x).

Todas las imágenes se analizaron en forma ciega. Se comparó la neovascularización entre los animales tratados de los grupos 3, 4 y 5.

Análisis inmunohistoquímicos

Se realizaron cinco cortes de cada rata a intervalos de 150 μ y se procesaron para la inmunotinción con cada anticuerpo. Para los análisis inmunohistoquímicos, se extrajeron células adherentes y se incubaron con los siguientes anticuerpos: anticuerpo del factor de von Willebrand (anti-VWF) (1:200, 36B11, Leica Biosystems, Newcastle, Reino Unido), anticuerpo del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1 (anti-VEGFR-1, 1:100, ab32152, Abcam, Cambridge, Reino Unido), anti-CD₆₈ (1:100, 514H12, Leica Biosystems, Newcastle, Reino Unido), anti-CD₃₄ (1:100, QBEnd/10, Leica Biosystems, Newcastle, Reino Unido) y anti-CD₁₃₃ (1:100, 18470-1-AP, Prointech Group, Rosemont, IL 60018, EE. UU.). Los anticuerpos anti-VWF y anti-VEGFR-1 se utilizaron para definir las células endoteliales que migraron alrededor del vaso lesionado y del trombo, mientras que los anticuerpos anti-CD₆₈, anti-CD₃₄ y anti-CD₁₃₃ se utilizaron para mostrar la migración de células progenitoras al área lesionada para la formación

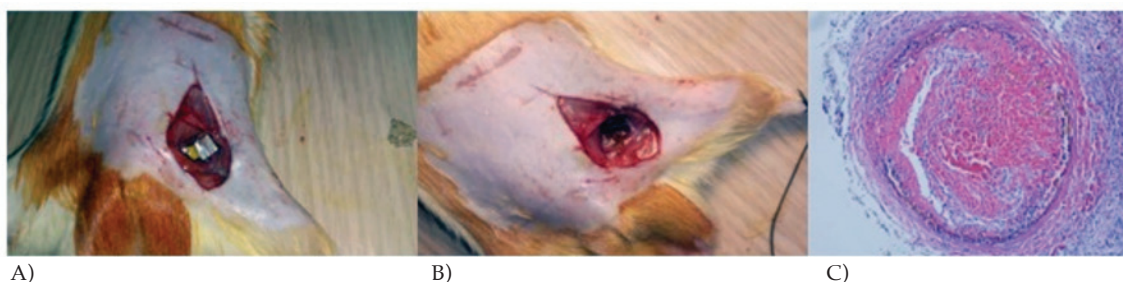
de capilares nuevos.

Se contó la cantidad de células con anticuerpos positivos por campo en cada corte en cinco campos con un aumento de 100x para VWF, CD34, CD68 y CD133, y de 40x para VEGFR-1. Todos los recuentos se realizaron a ciegas y se obtuvieron cantidades promedio de células con anticuerpos positivos por campo de visión (cámara Olympus DP 73, microscopio Olympus BX53-DIC, Tokio, Japón).

Detección de hBM-MSC marcadas con hierro en los tejidos. Las hBM-MSC marcadas con hierro se identificaron con tinte Prussian Blue para distinguir las células humanas inyectadas de las células del huésped. Una vez completados todos los procedimientos, los cortes teñidos se examinaron con un microscopio óptico. El óxido de hierro reactivo en las hBM-MSC se visualizó de color azul.

Examen inmunohistoquímico de las hBM-MSC en los tejidos. Los cortes de 5 μ m de espesor se procesaron con portaobjetos tratados con polilisina. Para el examen inmunohistoquímico, se bloqueó la actividad de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3%. Los epítomos se estabilizaron con una solución bloqueadora sérica (Invitrogen, Carlsbad, CA). Los cortes se incubaron con β -2 microglobulina (B2M-02, ab27588, Abcam, Cambridge, Reino Unido) para detectar las células de origen humano. A continuación, los portaobjetos se tiñeron con hematoxilina de Mayer como contraste y se examinaron con una cámara montada en un microscopio (cámara Olympus DP 73, microscopio Olympus BX53-DIC, Tokio, Japón). Las hBM-MSC con β -2 microglobulina positiva estaban rodeadas de membranas celulares teñidas de color marrón.

FIGURA 2. Sitio de la lesión por FeCl₃ y trombo en desarrollo. (A) Aplicación de FeCl₃ a la arteria femoral izquierda. (B) Sitio decolorado de la lesión por FeCl₃ 30 minutos después de la lesión. (C) Trombosis ocluyente con trombos manifiestos y disminución del diámetro vascular en el grupo de PBS (H&E, 20x)



Análisis estadístico

Se utilizó el paquete SPSS (v15.0; SPSS, Inc., Chicago, IL) para el análisis estadístico. Se empleó la media \pm desviación estándar para mostrar la estadística descriptiva. Se realizaron comparaciones grupales de variables independientes mediante la prueba *t* en muestras independientes para dos grupos y el análisis de la varianza (ANOVA) unidireccional para tres grupos. Se utilizó la prueba κ^2 para analizar las variables categóricas. Se aplicó la prueba de Friedman para las comparaciones de variables dependientes entre grupos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos. Se llevó a cabo un análisis de potencia. Si se usaron una magnitud del efecto de 0,60 y un alfa de 0,05 para obtener una potencia del 80%, seis animales se consideraron adecuados para cada grupo.

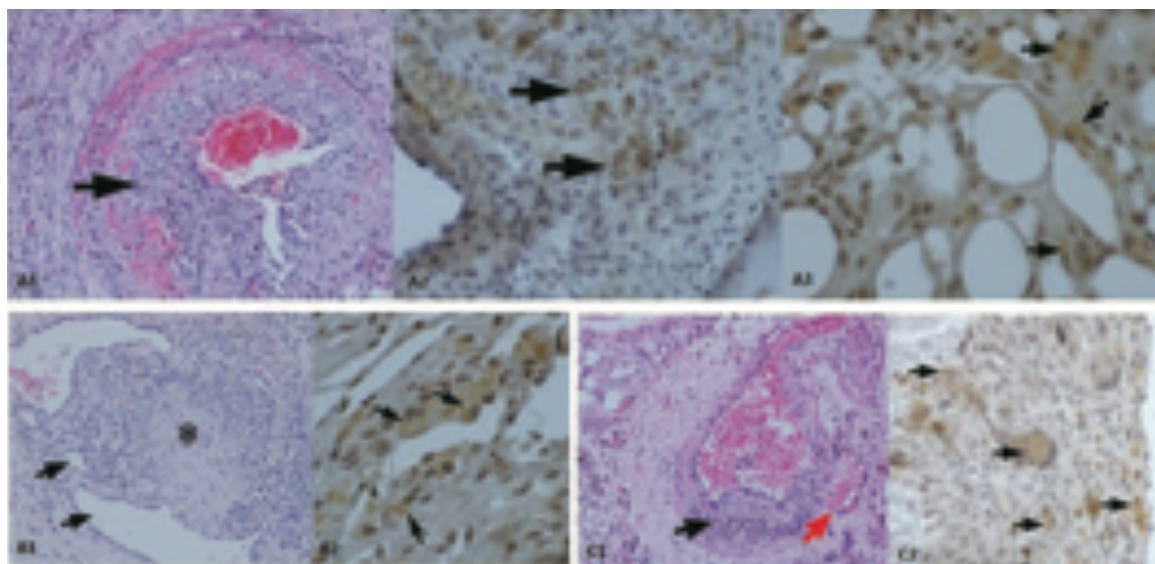
RESULTADOS

Estudio de los animales. Al final del estudio quedaban 29 ratas vivas. Una del grupo de PBS murió debido a necrosis de la extremidad. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia entre los cinco grupos ($P = 0,38$).

Las ratas del grupo de la intervención simulada no se sometieron al procedimiento de trombosis. La arteria femoral era de color rosado normal. En los otros grupos, la aplicación durante 30 minutos de FeCl_3 para inducir la lesión causó una decoloración inmediata en el punto de contacto con la arteria femoral (Figura 2A-B). Se mantuvo a las ratas en el mismo estabulario, en condiciones óptimas. A manera de seguimiento, se observó que las ratas del grupo de intervención simulada no presentaron decoloración de la piel en el área de disección ni renguera. La decoloración de la piel hacia un tono gris azulado y la renguera aumentaron gradualmente en el grupo de PBS. Se observaron decoloración de la piel y renguera moderadas en los grupos de hBM-MSC y DFT. Las ratas del grupo de hBM-MSC + DFT no presentaron síntomas o solo presentaron síntomas leves. Se sacrificó a todas las ratas siete días después del procedimiento.

No se produjo trombosis en las ratas sometidas a la intervención simulada. En el grupo de PBS, se observaron trombosis ocluyente con trombos manifiestos y disminución del diámetro

FIGURA 3. (A1) Resolución parcial de los trombos, formación de canales nuevos alrededor de la pared vascular y adyacentes al área del lumen en el grupo de hBM-MSC (flecha) (H&E; 20x). (A2) Células con CD68+ alrededor de los trombos (la flecha muestra las células con CD68+) (40x). (A3) Tinción de VEGFR-1+, formación de vasos nuevos alrededor de los trombos (la flecha muestra células con VEGFR-1+) (60x). (B1) Resolución parcial de los trombos (estrella), adelgazamiento de la túnica íntima, formación de canales nuevos alrededor de la pared vascular y adyacentes al área del lumen en el grupo de DFT (flecha) (H&E; 20x). (B2) Tinción de VEGFR-1+, formación de vasos nuevos alrededor de los trombos (las flechas muestran las células con VEGFR-1+) (40x). (C1) En el grupo de hBM-MSC + DFT, resolución casi completa de los trombos (flecha izquierda) y formación de capilares nuevos (flecha derecha) (H&E; 20x). (C2) Células con VWF+ alrededor de la pared vascular (las flechas muestran las células con VWF+) (40x)



vascular. No se observó recanalización ni neovascularización con patrón de inmunotinción negativo (Figura 2C).

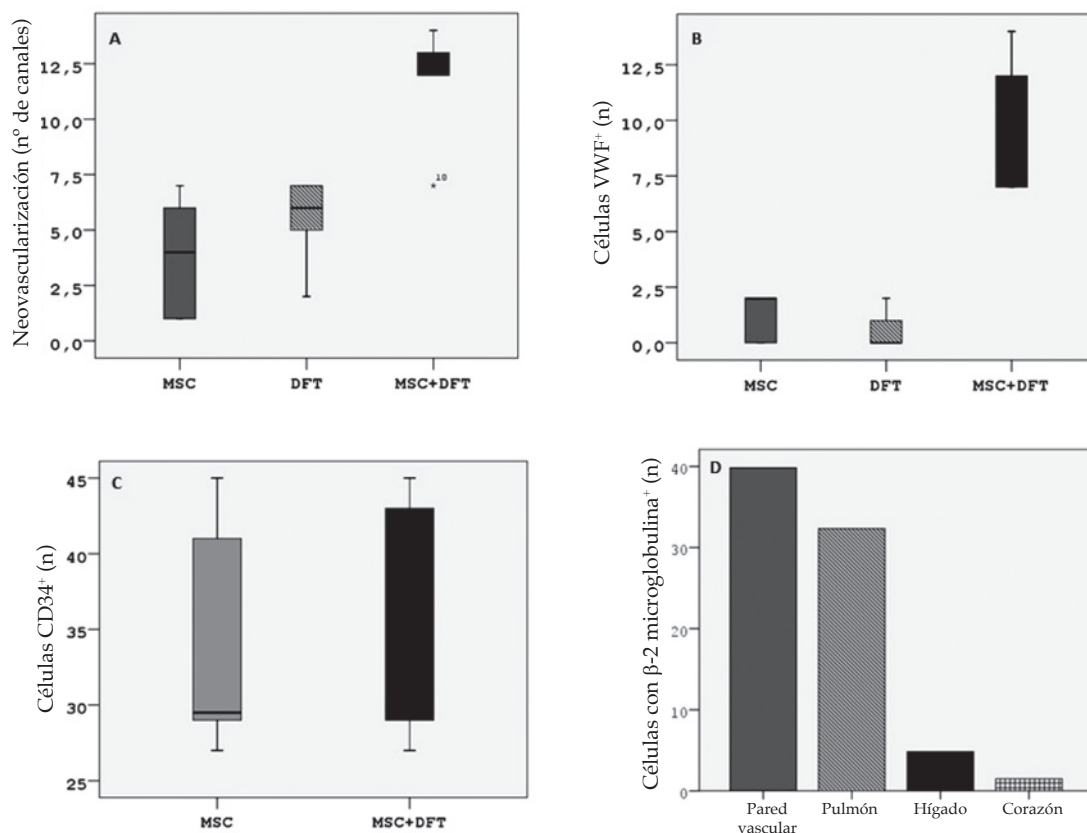
En el grupo 3, solo se administraron las hBM-
MSC después del procedimiento. Se observaron
la resolución parcial de los trombos, la formación
de canales nuevos alrededor de la pared vascular
y adyacentes al área del lumen con un patrón de
inmunotinción positivo por parte de todos los
anticuerpos (Figura 3A1-A3). El grupo 4 recibió
únicamente DFT después del procedimiento.
La investigación histopatológica de las paredes
vasculares mostró la resolución parcial de los
trombos. Se detectó la formación de canales
nuevos alrededor de la pared vascular y
adyacentes al área del lumen. Había células con
VWF⁺, VEGFR-1⁺ y CD68⁺ alrededor del trombo.
La inmunotinción con CD34 y CD133 resultó
negativa (Figura 3B1-B2). Las ratas del grupo 5
recibieron hBM-MSC y DFT simultáneamente. La

investigación histopatológica mostró la resolución
casi completa de los trombos y la formación
de canales vasculares nuevos (Figura 3C1). Se
observó un patrón de inmunotinción positivo con
todos los anticuerpos. La Figura 3C2 muestra las
células con VWF⁺ alrededor de la pared vascular.
Aunque el uso por separado de MSC o DFT
permitió una resolución parcial del trombo, la
combinación de ambos tuvo como resultado la
resolución casi completa.

La neovascularización fue doblemente mayor
en las ratas tratadas con hBM-MSC + DFT
($11,6 \pm 2,4$ canales) en comparación con las ratas
de los grupos asignados por separado a hBM-
MSC ($3,8 \pm 2,7$ canales) y DFT ($5,5 \pm 1,87$ canales)
($P < 0,0001$ y $P = 0,002$, respectivamente). No se
observó ninguna diferencia entre los grupos de
hBM-MSC y DFT ($P = 0,46$) (Figura 4A).

La inmunotinción con VWF y VEGFR-1 reveló
un patrón idéntico en los grupos de hBM-MSC y

FIGURA 4. (A) Neovascularización (canales por campo, 100x) siete días después del procedimiento en los grupos de ratas tratadas. (B) Cantidad de células con VWF⁺ (por campo, 100x). (C) Cantidad de células con CD34⁺ (por campo, 100x) en los grupos tratados con MSC. (D) El diagrama de barras muestra la mayor migración de hBM-MSC hacia la pared vascular lesionada y la menor hacia el tejido cardíaco (cantidad de células con β -2 microglobulina⁺ por campo, 100x).



MSC: células madres mesenquimales.
DFT: Defibrótico.

DFT. La cantidad de células con VWF⁺ por campo (100x) fue de $1,3 \pm 1,0$ en el grupo de HBM-MSc y de $0,5 \pm 0,8$ en el grupo de DFT ($P = 0,73$) (Figura 4B). La cantidad de células con VEGFR-1⁺ por campo (40x) fue de $9,5 \pm 10,2$ en el grupo de hBM-MSc y de $3,8 \pm 4,2$ en el grupo de DFT ($P = 0,39$). Sin embargo, en el grupo de hBM-MSc + DFT, la cantidad de células con VWF⁺ ($9,1 \pm 3,0$) y con VEGFR-1⁺ ($25,5 \pm 6,2$) por campo (40x) fue significativamente mayor en comparación con los grupos de hBM-MSc y DFT ($P \leq 0,005$ en todas las comparaciones).

Tal como se esperaba, no se observaron células con CD34⁺ y CD133⁺ en el grupo de DFT. Ambos anticuerpos mostraron un patrón de tinción similar en los grupos tratados con hBM-MSc ($P = 0,91$; $P = 0,42$). La Figura 4C muestra la tinción con CD34⁺ en los grupos tratados con hBM-MSc. Tampoco se observó ninguna diferencia en términos de la cantidad de células con CD68⁺ por campo (100x) entre los grupos de hBM-MSc ($28,8 \pm 1,8$) y hBM-MSc + DFT ($33,6 \pm 6,9$) ($P = 0,16$). Se halló una pequeña cantidad de células con CD68⁺ en el grupo de DFT ($1,8 \pm 0,83$), que fue el recuento más bajo en comparación con los grupos tratados con hBM-MSc ($P < 0,001$).

La cantidad de hBM-MSc marcadas con hierro que migraron a la pared vascular lesionada fue similar en los grupos tratados con hBM-MSc. La cantidad de células por campo (100x) fue de $39,8 \pm 8,8$ en el grupo de hBM-MSc y de $41,6 \pm 6,8$ en el grupo de hBM-MSc + DFT ($P = 0,69$).

La migración de hBM-MSc fue la mayor hacia la pared vascular lesionada y la menor hacia el tejido cardíaco en el grupo 3 ($P = 0,001$). La cantidad de hBM-MSc con β -2 microglobulina⁺ por campo (100x) fue de $39,8 \pm 8,8$ en la pared vascular, de $32,3 \pm 4,3$ en tejido pulmonar, de $4,8 \pm 2,0$ en tejido hepático y de $1,5 \pm 1,9$ en tejido cardíaco ($P = 0,001$) (Figura 4D).

DISCUSIÓN

La organización y la recanalización de los trombos son procesos dinámicos y complejos que están influenciados por factores microambientales, como citocinas, fibroblastos, macrófagos, células endoteliales y leucocitos.^{4,25} En los últimos años, se descubrió que las células progenitoras endoteliales (EPC) tienen una función importante en el proceso trombótico. Xiao-qiang et al.²⁶ investigaron los efectos de las EPC derivadas de médula ósea trasplantada en el microambiente venoso en un modelo de trombosis venosa crónica en ratas. Observaron que los marcadores de

superficie de las células endoteliales, como CD34, VEGF-2 y VWF, eran detectables, y que las células proliferaban gradualmente hasta que comenzaban a diferenciarse en células endoteliales maduras. En el presente modelo de trombosis en ratas, descubrimos que los patrones de inmunotinción de VWF y VEGFR-1 eran similares en los grupos de hBM-MSc y DFT, pero significativamente más potentes en el grupo de hBM-MSc + DFT. Se observó la formación optimizada de capilares nuevos cuando se utilizó una combinación de MSc y DFT.

Recientemente, Guerin et al.,⁹ aislaron células madre similares a las embrionarias de pacientes con isquemia crítica de extremidades y estudiaron su potencial para diferenciarse en linajes vasculares en un modelo en ratones. Los autores informaron que las células madre eran una nueva y potencial fuente de células terapéuticas que podrían dar origen a células del linaje endotelial en seres humanos.⁹

El DFT es capaz de modular la función de las células endoteliales y tiene un efecto antitrombótico en arterias, venas y capilares.¹⁴ Se demostró que el DFT afecta directamente la migración y la formación de tubos de las células endoteliales.¹⁶ Las diferentes propiedades del DFT (profibrinolíticas, antitrombóticas, trombolíticas, antiisquémicas [corazón, hígado, riñón], antichoque y antiateroscleróticas) confirmaron su actividad relacionada con la activación de anticuerpos anticélulas endoteliales.¹⁵ El DFT resultó útil especialmente en condiciones isquémicas y microtrombóticas, y en trastornos vasculares.^{27,28}

En este caso, utilizamos hBM-MSc solas y junto con DFT para activar la formación de canales vasculares nuevos en vasos trombosados. Aunque el uso por separado de MSc o DFT permitió una resolución parcial del trombo, la combinación de ambos tuvo como resultado la resolución casi completa. También demostramos que la migración de hBM-MSc fue la mayor hacia la pared vascular lesionada y la menor hacia el tejido cardíaco. Nuestras observaciones sugieren que el trasplante de MSc puede cambiar el microambiente trombótico y proporcionar un mecanismo molecular para la resolución y neovascularización de los trombos.

Como limitación del estudio, si bien nuestro objetivo era llevar a cabo un ensayo sobre el tratamiento de la trombosis arterial femoral en sujetos recién nacidos, los experimentos se realizaron en ratas Sprague-Dawley macho adultas debido al calibre pequeño de las arterias femorales en ratas recién nacidas. Por lo tanto,

esto puede ocultar la aplicación de los resultados en una población pediátrica. No obstante, este estudio puede servir de inspiración para investigaciones posteriores.

CONCLUSIÓN

Según sabemos, este es el primer intento de combinar MSC y DFT para optimizar la resolución de trombos al estimular la neovascularización. Esta aumentó significativamente al emplear el tratamiento combinado de DFT y hBM-MS, pero aún resta obtener información clara sobre los mecanismos moleculares y celulares que regulan este proceso. ■

REFERENCIAS

- Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(4):329-38.
- Brotschi B, Hug MI, Latal B, Neuhaus D, et al. Incidence and predictors of indwelling arterial catheter-related thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2011;9(6):1157-62.
- Dumond AA, da Cruz E, Almodovar MC, Friesen RH. Femoral artery catheterization in neonates and infants. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(1):39-41.
- McGuinness CL, Humphries J, Waltham M, Burnand KG, et al. Recruitment of labelled monocytes by experimental venous thrombi. *Thromb Haemost* 2001;85(6):1018-24.
- Waltham M, Burnand KG, Collins M, Smith A. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor are found in resolving venous thrombi. *J Vasc Surg* 2000;32(5):988-96.
- Waltham M, Burnand K, Fenske C, Modarai B, et al. Vascular endothelial growth factor naked DNA gene transfer enhances thrombus recanalization and resolution. *J Vasc Surg* 2005;42(6):1183-9.
- Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007;213(2):341-7.
- Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, Senechal G, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: Engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1919-26.
- Guerin CL, Loyer X, Vilar J, Cras A, et al. Bone-marrow-derived very small embryonic-like stem cells in patients with critical leg ischaemia: evidence of vasculogenic potential. *Thromb Haemost* 2015;113(5):1084-94.
- Gnecchi M, Melo LG. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: isolation, expansion, characterization, viral transduction, and production of conditioned medium. *Methods Mol Biol* 2009;482:281-94.
- Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol* 1996;166(3):585-92.
- Pillekamp F, Reppel M, Brockmeier K, Hescheler J. Stem cells and their potential relevance to pediatric cardiology. *Cardiol Young* 2006;16(2):117-24.
- Tayman C, Uckan D, Kilic E, Ulus AT, et al. Mesenchymal stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: a rat study. *Pediatr Res* 2011;70(5):489-94.
- Niada R, Mantovani M, Prino G, Pescador R, et al. PGI₂-generation and antithrombotic activity of orally administered DFT. *Pharmacol Res Comm* 1982;14(10):949-57.
- Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, et al. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol* 2013;59(1-2):1-10.
- Koehl GE, Geissler EK, Iacobelli M, Frei C, et al. Defibrotide: an endothelium protecting and stabilizing drug, has an anti-angiogenic potential in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2007;6(5):686-90.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 2010;328(5976):321-6.
- Grodzinska L, Konig E, Schror K. DFT is equipotent to urokinase in stimulating arterial and venous thrombolysis. *Pharmacol Res Comm* 1987;19:609-15.
- Paul W, Gresele P, Momi S, Bianchi G, et al. The effect of defibrotide on thromboembolism in the pulmonary vasculature of mice and rabbits and in the cerebral vasculature of rabbits. *Br J Pharmacol* 1993;110(4):1565-71.
- Tettamanti R, Bianchi G, Vitte PA, Kato G, et al. A novel insight into the mechanism of the antithrombotic action of DFT. *LIFE Sci* 1992;51(19):1545-55.
- Surin WR, Prakash P, Barthwal MK, Dikshit M. Optimization of ferric chloride induced thrombosis model in rats: effect of anti-platelet and anti-coagulant drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2010;61(3):287-91.
- Uckan D, Kilic E, Sharafi P, Kazik M, et al. Adipocyte differentiation defect in mesenchymal stromal cells of patients with malignant infantile osteopetrosis. *Cytotherapy* 2009;11(4):392-402.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slapper-Cortenbach I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-7.
- Amsalem Y, Mardor Y, Feinberg MS, Landa N, et al. Iron-oxide labeling and outcome of transplanted mesenchymal stem cells in the infarcted myocardium. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I38-45.
- Modarai B, Burnand KG, Humphries J, Waltham M, et al. The role of neovascularisation in the resolution of venous thrombus. *Thromb Haemost* 2005;93(5):801-9.
- Li XQ, Meng QY, Wu HR. Effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cell transplantation on vein microenvironment in a rat model of chronic thrombosis. *Chin Med J (Engl)* 2007;120(24):2245-9.
- Coccheri S, Biagi G. Defibrotide. *Cardiovasc Drug Rev* 1991;9(2):172-96.
- Palmer KJ, Goa KL. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* 1993;45(2):259-94.

Additive effect of mesenchymal stem cells and defibrotide in an arterial rat thrombosis model

Dilek Dilli, M.D., Assoc. Prof.^a, Emine Kılıç, Ph.D.^{b,c}, Nihat Yumuşak, Ph.D.^d,
Serdar Beken, M.D., Assoc. Prof.^a, Duygu Uçkan Çetinkaya, M.D., Prof.^c,
Ramazan Karabulut, M.D., Assoc. Prof.^e and Ayşegül Zenciroğlu, M.D., Assoc. Prof.^a

ABSTRACT

Background/aim. In this study, we aimed to investigate the additive effect of mesenchymal stem cells (MSC) and defibrotide (DFT) in a rat model of femoral arterial thrombosis.

Methods. Thirty Sprague Dawley rats were included. An arterial thrombosis model by ferric chloride (FeCl₃) was developed in the left femoral artery. The rats were equally assigned to 5 groups: Group 1-Sham-operated (without arterial injury); Group 2-Phosphate buffered saline (PBS) injected; Group 3-MSC; Group 4-DFT; Group 5-MSC + DFT. All had two intraperitoneal injections of 0.5 ml: the 1st injection was 4 h after the procedure and the 2nd one 48 h after the 1st injection. The rats were sacrificed 7 days after the 2nd injection.

Results. Although the use of human bone marrow-derived (hBM) hBM-MSC or DFT alone enabled partial resolution of the thrombus, combining them resulted in near-complete resolution. Neovascularization was two-fold better in hBM-MSC + DFT treated rats (11.6 ± 2.4 channels) compared with the hBM-MSC (3.8 ± 2.7 channels) and DFT groups (5.5 ± 1.8 channels) ($P < 0.0001$ and $P = 0.002$, respectively).

Conclusion. The combined use of hBM-MSC and DFT in a rat model of arterial thrombosis showed additive effect resulting in near-complete resolution of the thrombus.

Key words: Thrombosis, mesenchymal stem cell, defibrotide, rats.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.249>

To cite: Dilli D, Kılıç E, Yumuşak N, et al. Additive effect of mesenchymal stem cells and defibrotide in an arterial rat thrombosis model. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):249-256.

- Department of Neonatology, Dr Sami Ulus Maternity and Children Research and Training Hospital, Ankara, Turkey.
- Department of Life Sciences, Hemosoft IT and Training Services, Technopolis of Hacettepe University, Ankara, Turkey.
- PEDI-STEM Center for Stem Cell Research and Development, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.
- Department of Veterinary Pathology, Harran University Faculty of Veterinary Medicine, Şanlıurfa, Turkey.
- Departments of Pediatric Surgery, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Dilek Dilli, M.D.:
dilekdilli2@yahoo.com

Funding:

This project was supported by The Scientific And Technological Research Council Of Turkey (TUBITAK), ARDEB/SBAG, Project No: 3001/114S237-2014.

Conflict of interest:

None.

Received: 9-23-2016

Accepted: 11-29-2016

INTRODUCTION

Femoral artery catheterization either in form of indwelling arterial catheters for continuous blood pressure monitoring and blood sampling or cardiac catheter for the diagnosis and treatment of children with congenital heart disease (CHD) represents frequent procedures in neonatal intensive care units. Catheter insertion may lead to local endothelial injury and cessation of blood flow in the femoral artery, creating an environment contributive to thrombosis.¹⁻³ Arterial thrombosis may cause serious acute complications such as skin necrosis, and threatened limb or organ viability. Management of thrombosis ranges from the use of thrombolytics and anticoagulants to surgical intervention. Natural thrombus resolution occurs by a process of organization that is similar to that found in wound healing.⁴ It is thought that recanalization of the artery proceeds by the coalescence of these vascular channels. Influencing these processes may enable to enhanced resolution of the thrombus.^{5,6}

Therapeutic benefits of mesenchymal stem cells (MSCs) at recanalization and neovascularization processes have been shown.^{7,9} MSCs can differentiate into distinctive end-stage cell types, such as those that fabricate specific mesenchymal-derived tissues including bone, cartilage, muscle, bone marrow stroma, tendon/ligament, fat, dermis and other connective tissues.^{7,10,11} Because of these unique properties, MSCs could be a future option to treat various diseases. Studies on the potential use of stem cells in pediatric

Abbreviations:

- Anti-vascular endothelial growth factor receptor-1: anti-VEGFR-1.
- Anti-von Willebrand factor: anti-VWF.
- Congenital heart disease: CHD.
- Defibrotide: DFT.
- Ferric chloride: FeCl₃.
- Hematoxylin and eosin: H&E.
- Human bone marrow-derived: hBM.
- Mesenchymal stem cells: MSC.
- phosphate buffered saline (PBS).
- Prostaglandin I₂: PGI₂.
- Thromboxane A₂: TXA₂.

diseases have recently aroused interest among clinicians.^{12,13} MSCs have been shown to be able to differentiate into mature vascular endothelial cells and to participate in a variety of vascular reconstruction processes in both experimental studies and clinical treatments of limb ischemia, as well as in the construction of engineered vascular tissue.^{7,9}

Defibrotide (DFT), a polydeoxyribonucleotide, has been found to modulate endothelial cell function and to have an antithrombotic effect on arteries, veins and capillaries.¹⁴ DFT increases prostaglandin I₂ (PGI₂) and PGE₂ generation, while decreasing thromboxane A₂ (TXA₂) generation.¹⁵ Furthermore, DFT directly interferes with migration and tube formation of endothelial cells which is dependent on mTOR-p70S6k activity.^{16,17} Besides, DFT has different activities [pro-fibrinolytic, anti-thrombotic, thrombolytic, anti-ischemic, anti-shock and anti-atherosclerotic] that fit antiendothelial cell activation activity.^{14,18-20} Thus, our present study was designed to investigate the additive effect of human bone marrow-derived (hBM) MSC and DFT in an experimental rat model of arterial thrombosis. We hypothesized that this protocol would increase the frequency of circulating endothelial precursors and promote the formation of new blood vessels (neovascularization), thereby enhancing the resolution of thrombi, and building a novel treatment regimen for arterial thrombosis.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Experiments were carried out on 30 male adult Sprague-Dawley rats, with weights ranging from 250 to 350 g, and ages 8-9 weeks at the time of the procedure. The animals were allowed free access to water and standard laboratory rat chow. All procedures were approved by animal ethics committee of Ankara Training and Research Hospital Ethical Board (Ankara, Turkey).

Thrombosis model- Ferric chloride (FeCl₃) induced thrombosis

Rats were anesthetized with ketamine/ xylazine. Body temperature was monitored with a rectal probe and maintained at approximately 37°C with a heating pad throughout the experiment. Left femoral artery was exposed by oblique groin incision, separated from the adherent tissue. After a stabilization period, thrombosis was induced by topically applying a piece (2×1 mm) of Whatman paper, soaked in FeCl₃ 20% to the exposed rat femoral artery

as previously described.²¹ A small piece of aluminum foil was kept below the artery prior to the topical application of FeCl₃ so that it should not come in contact with the adjacent tissue or femoral nerve. The animals were left anesthetized for 30 minutes to allow thrombus to form. Then, the rats were recovered and allowed free access to water and normal chow.

Study design

A total of 30 rats were equally assigned to one of five study groups. The four groups carried the artery injury: 1) Sham (without arterial injury): administered 0.5 ml phosphate buffered saline (PBS), 2) PBS: administered 0.5 ml PBS, 3) hBM-MSC: administered 1×10⁶ hBM-MSCs suspended in 0.5 ml PBS, 4) DFT: administered DFT (0.5 ml, 40 mg/kg), 5) hBM-MSC + DFT: administered simultaneously 1×10⁶ hBM-MSCs suspended in 0.5 ml PBS and DFT (0.5 ml, 40mg/kg). Except for sham controls, the rats were subjected to thrombosis procedure. All the rats received two intraperitoneal injections with the corresponding solution: the 1st injection was 4 h after the procedure and 2nd one 48 h after the 1st injection.

Isolation and culture of hBM-MSCs

Hacettepe University Institutional Review Board (Ankara, Turkey) approved isolation, characterization and labeling of hBM-MSCs from healthy BM transplant donors, for use in in-vivo models. The healthy children whom we extracted bone marrow were already transplant donors for their siblings. A total of 200-400 ml (based on the weight of the recipient) of bone marrow were extracted for the recipient under general anesthesia. We only used 2 ml of these bone marrow samples for the research. If a child was cooperative, informed consent was taken both the child and his/her parent.

hBM-MSCs were isolated and grown in culture at the PEDI-STEM Stem Cell laboratory of Hacettepe University using marrow samples obtained from a healthy, 12-y-old bone marrow transplant donor. An informed consent was obtained from the parents and 2 ml of bone marrow was used. Differentiation assays and immunophenotypic profiling were performed for characterization of hBM-MSCs [22, 23] (Figure 1A-B).

Labeling of hBM-MSCs with iron oxide particles. hBM-MSCs were allowed to grow until 80%–90% confluence, before changing medium.

Cells were magnetically labeled with ferrum oxide (Endorem; Guerbet, Villepinte, France) and complexed to poly-L-lysine (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO), as previously described.²⁴ (Figure 1C).

Immunophenotype of control hBM-MSCs and iron-labeled hBM-MSCs. Culture expanded control and labeled (50 μ g/mL iron and 0.375 g/mL poly-L-lysine for 48 h) hBM-MSCs were immunophenotypically characterized by flow cytometry (Becton Dickinson FACS Aria; BD Biosciences, Sparks, MD).²²

Tissue harvesting

Rats were sacrificed 7 days after the 2nd injection, after anesthetized with ketamine/xylazine. The left groin was opened and femoral artery was dissected. The artery specimens were harvested for a histopathological and immunohistochemical evaluation. Injured vessel samples from hBM-MSC + DFT group, and vessel, heart, liver, and lung samples from hBM-MSC group were obtained to visualize iron-labeled hBM-MSCs that *homed* in different organs.

Histopathologic evaluation

Measurement of neovascularization

The femoral artery specimens that contained the thrombus were fixed in 4% paraformaldehyde overnight and embedded in paraffin wax. Transverse sections (5 μ m thick) were cut at 150 μ m intervals throughout the length of the sample and stained with hematoxylin and eosin (H&E). Sections of tissues were evaluated at 20x, 40x, 60x and 100x magnifications and were digitized using a microscope-mounted camera

(Olympus DP 73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Tokyo, Japan).

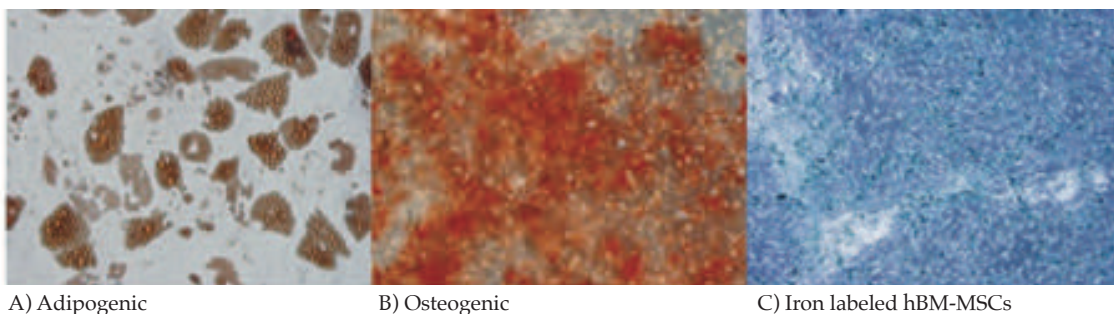
Recanalization channels were identified as spaces, lined by flat endothelial-like cells, found among resolving thrombus and the artery wall and within the main body of the thrombus. Neovascularization was measured by counting the number of vascular channels within and around the thrombus (ie., channels that contain erythrocytes) in five fields to obtain the average number of vascular channels per viewed field (per 100x).

All the images were analyzed blindly. Neovascularization was compared among the treated animals in groups 3, 4 and 5.

Immunohistochemical analyses:

Five sections from each rat were cut on interval of 150 μ and processed for each antibody for immunostaining. For immunohistochemical analyses, adherent cells were collected and incubated with the following antibodies: anti-von Willebrand factor (anti-VWF) [1:200; 36B11, Leica Biosystems, Newcastle, UK], anti-Vascular endothelial growth factor receptor-1 [anti-VEGFR-1, 1:100; ab32152, Abcam, Cambridge, UK], anti-CD₆₈ [1:100; 514H12, Leica Biosystems, Newcastle, UK], anti-CD₃₄ [1:100; QBEnd/10, Leica Biosystems, Newcastle, UK], and anti-CD₁₃₃ (1:100; 18470-1-AP, Prointech Group, Rosemont, IL 60018, USA). Anti-VWF and anti-VEGFR-1 were used to define endothelial cells migrated around the injured vessel wall and thrombus, and anti-CD₆₈, anti-CD₃₄ and anti-CD₁₃₃ were used to show progenitor cell migration to injured area for new capillary formation.

FIGURE 1. (A) Differentiation of hBM-MSCs into the adipogenic lineage, stained with Oil Red O. (B) Differentiation of hBM-MSCs into the osteogenic lineage, stained with Alizarin Red S. (C) Labeling of hBM-MSCs with iron oxide particles (50 μ g/ml endorem Prussian). Phase-contrast micrographs in A–C (500x)



A) Adipogenic

B) Osteogenic

C) Iron labeled hBM-MSCs

The number of antibody⁺ cells per field in each section was counted in five fields at 100x magnification for VWF, CD34, CD68 and CD133 and at 40x for VEGFR-1. All counts were performed in a blind manner and average numbers of antibody⁺ cells per view field were obtained (Olympus DP 73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Tokyo, Japan).

Detection of iron-labeled hBM-MSCs in the tissues. Iron-labeled hBM-MSCs were detected with Prussian Blue staining to distinguish injected human cells from the host cells. After all procedures were completed, the stained sections were examined under a light microscope. Ferric reactive iron in the hBM-MSCs was visualized as blue.

Immunohistochemical examination of hBM-MSCs in tissues. Sections of 5 μ m thickness were processed with polylysine microscope slides. For the immunohistochemical examination, endogenous peroxidase activity was blocked with 3% hydrogen peroxide. Epitopes were stabilized with a serum blocking solution (Invitrogen, Carlsbad, CA). Sections were incubated with β -2 microglobulin [B2M-02, ab27588, Abcam, Cambridge, UK] to detect cells of human origin. The slides were then counterstained with Mayer's hematoxylin and examined under a microscope-mounted camera (Olympus DP 73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Tokyo, Japan). β -2 microglobulin positive hBM-MSCs were surrounded by brown-stained cell membranes.

Statistical analysis.

The SPSS statistical package (v15.0; SPSS, Inc., Chicago, IL) was used for the statistical analysis.

The mean \pm SD were used to display descriptive statistics. Group comparisons of independent variables were performed by independent *t* test for two groups and one way ANOVA for three groups. Categorical variables were tested by κ -test. Friedman's test was applied for intergroup comparisons of dependent variables. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. A power analysis was conducted; if 0.60 of the effect size and an alpha of 0.05 were used to obtain 80% power, six animals were adequate for each group.

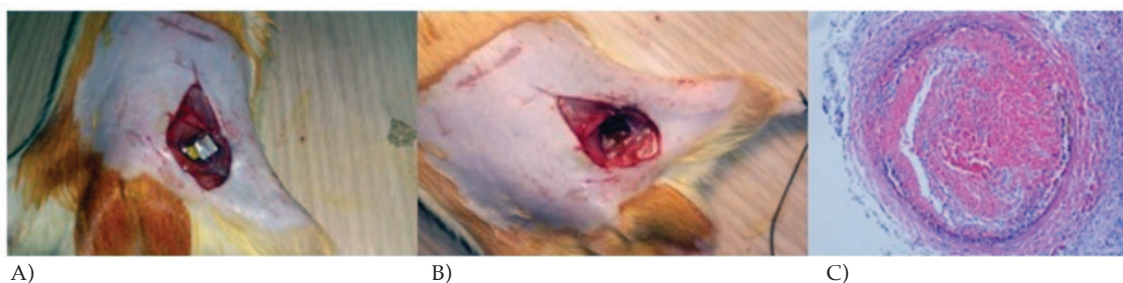
RESULTS

Animal study. Twenty-nine rats were alive at the end of the study; one from PBS group died of limb necrosis. No significant differences were found for survival among the five groups ($P = 0.38$).

Sham-operated rats were not subjected to thrombosis procedure. Femoral artery was in normal pink color. In other groups, the 30-min application of FeCl₃ injury caused an immediate discoloration at the contact point with the femoral artery (*Figure 2A-B*). The rats were kept in the same animal room in optimum conditions. At follow up, it was noted that the rats in the sham group showed no skin discoloration at the dissection area or limping. Bluish-gray skin discoloration and limping were gradually increased in PBS group. A moderate skin discoloration and limping were observed in hBM-MSC and DFT groups. There were no symptoms or only mild symptoms in the rats from hBM-MSC + DFT group. All the rats were sacrificed 7 days after the procedure.

Thrombosis did not occur in sham operated

FIGURE 2. FeCl₃ injury site and developing thrombus. (A) FeCl₃ application to the left femoral artery. (B) Discolored site of FeCl₃ injury 30-min after injury. (C) Occlusive thrombus with evident thrombi and decreased vessel diameter in PBS group (H&E, 20x).



rats. In the PBS group, occlusive thrombus with evident thrombi and decreased vessel diameter were seen. There was no recanalization or neovascularization with negative immunostaining pattern (Figure 2C).

In group 3, only hBM-MSc was given after the procedure. Partial resolution of thrombi, formation of new channels around the vessel wall and adjacent to lumen area with positive immunostaining pattern by all antibodies were noted (Figure 3A1-A3). Group 4 received DFT alone following the procedure. Histopathological investigation of the vessel walls showed partial resolution of thrombi. Formation of new canals around the vessel wall and adjacent to lumen area were detected. There were VWF⁺, VEGFR-1⁺ and CD68⁺ cells around the thrombus; immunostaining for CD34 and CD133 were negative (Figure 3B1-B2). The rats in group 5 received hBM-MSc and DFT simultaneously. In histopathological investigation, near-complete resolution of the thrombi and new vascular channel formation were shown (Figure 3C1). There was positive immunostaining pattern with all antibodies. Figure 3C2 shows VWF⁺ cells around the vessel wall. Although the use of hBM-

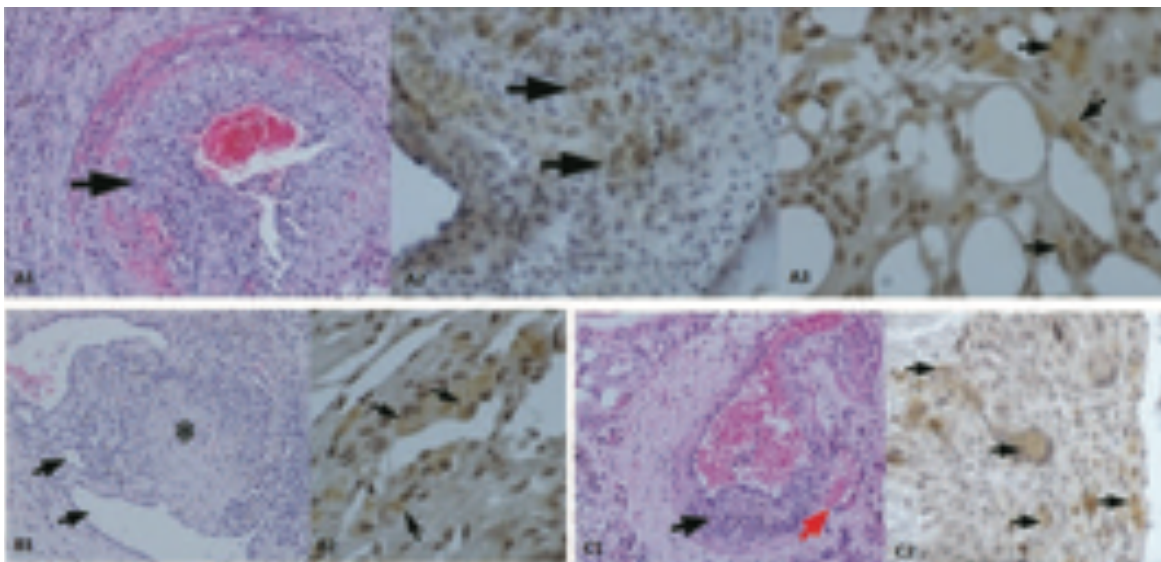
MSc or DFT alone enabled partial resolution of the thrombus, combining them resulted in near-complete resolution.

Neovascularization was two-fold higher in hBM-MSc + DFT treated rats (11.6 ± 2.4 channels) as compared to the rats in hBM-MSc (3.8 ± 2.7 channels) and DFT groups (5.5 ± 1.87 channels) ($P < 0.0001$ and $P = 0.002$, respectively). There was no difference between the hBM-MSc and DFT groups ($P = 0.46$) (Figure 4A).

VWF and VEGFR-1 immunostaining revealed identical pattern in hBM-MSc and DFT groups; VWF⁺ cell numbers per field (100x) was 1.3 ± 1.0 in hBM-MSc group and 0.5 ± 0.8 in DFT group ($P = 0.73$) (Figure 4B). VEGFR-1⁺ cells number per field (40x) was 9.5 ± 10.2 in hBM-MSc group and 3.8 ± 4.2 in DFT group ($P = 0.39$). However, in hBM-MSc + DFT group, VWF⁺ (9.1 ± 3.0) and VEGFR-1⁺ (25.5 ± 6.2) cells number per field (40x) were significantly higher compared to hBM-MSc and DFT groups ($P \leq 0.005$ for all comparisons).

As expected, there was no CD34⁺ and CD133⁺ cells in the DFT group. Both antibodies showed a similar staining pattern in hBM-MSc treated groups ($P = 0.91$, $P = 0.42$). Figure 4C shows

FIGURE 3. (A1) Partial resolution of thrombi, formation of new channels around the vessel wall and adjacent to lumen area in hBM-MSc group (arrow) (H&E; 20x). (A2) CD68⁺ cells around the thrombi (arrow shows CD68⁺ cells) (40x). (A3) VEGFR-1⁺ staining, new vessel formation around the thrombi (arrow shows VEGFR-1⁺ cells) (60x). (B1) Partial resolution of thrombi (star), intimal slimming, formation of new channels around the vessel wall and adjacent to lumen area in DFT group (arrow) (H&E; 20x). (B2) VEGFR-1⁺ staining, new vessel formation around the thrombi (arrows show VEGFR-1⁺ cells) (40x). (C1) In hBM-MSc + DFT group, near-complete resolution of the thrombi (left arrow) and new capillary formation (right arrow) (H&E; 20x). (C2) VWF⁺ cells around the vessel wall (arrows show VWF⁺ cells) (40x)



CD34⁺ staining in hBM-MSc treated groups. There was also no difference in terms of CD68⁺ cell number per field (100x) between hBM-MSc (28.8 ± 1.8) and hBM-MSc + DFT (33.6 ± 6.9) groups (*P* = 0.16). A small number of CD68⁺ cells were found in DFT group (1.8 ± 0.83), which was the lowest count compared to hBM-MSc treated groups (*P* < 0.001).

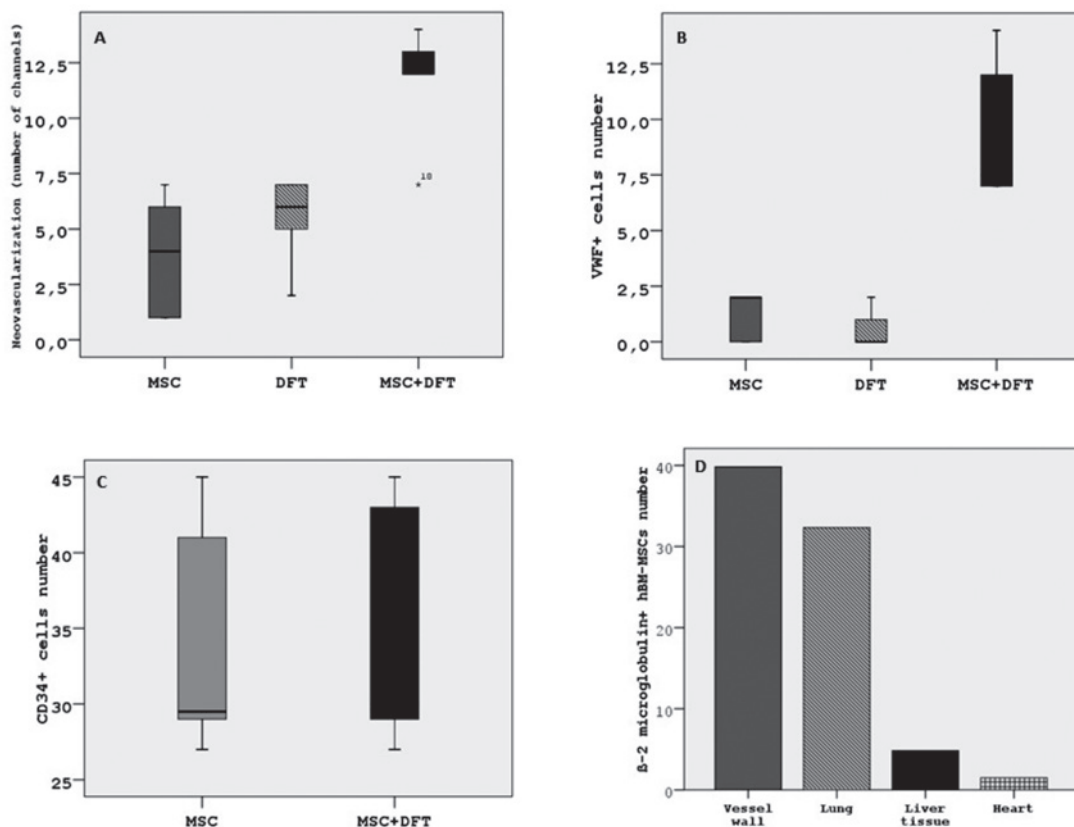
Iron-labeled hBM-MSc homing to injured vessel wall was similar in hBM-MSc treated groups; cell number per field (100x) was 39.8 ± 8.8 in hBM-MSc and 41.6 ± 6.8 in hBM-MSc + DFT group (*P* = 0.69).

hBM-MSc homing was the highest in injured vessel wall and the lowest in the heart tissue in group 3 (*P* = 0.001); β-2 microglobulin⁺ hBM-MSCs number per field (100x) was 39.8 ± 8.8 in vessel wall, 32.3 ± 4.3 in lung tissue, 4.8 ± 2.0 in liver tissue, and 1.5 ± 1.9 in heart tissue (*P* = 0.001) (Figure 4D).

DISCUSSION

The organization and recanalization of thrombi are dynamic and complex processes that are influenced by microenvironmental factors, including cytokines, fibroblasts, macrophages, endothelial cells and leukocytes [4,25]. In recent years, endothelial progenitor cells (EPCs) have been found to play an important role in thrombotic process. Xiao-qiang et al.,²⁶ investigated the effects of transplanted bone marrow-derived EPCs on the vein microenvironment in a rat model of chronic vein thrombosis. They observed that endothelial cells surface markers, such as CD34, VEGF-2, and VWF were detectable, and cells grew gradually until they began to differentiate into mature endothelial cells. In this rat model of thrombosis, we found that immunostaining patterns for VWF and VEGFR-1 were similar in hBM-MSc and DFT groups, but significantly stronger in hBM-MSc + DFT group. Enhanced

FIGURE 4. (A) Neovascularization (channels per field, 100x) at day 7 after the procedure in rats treated groups. (B) VWF⁺ cells number (per field, 100x). (C) CD34⁺ cells number (per field, 100x) in MSC treated groups. (D) Bar graph showing the highest hBM-MSc homing to injured vessel wall and the lowest to heart tissue (β-2 microglobulin⁺ cells number per field, 100x)



MSC: Mesenchymal stem cells.
DFT: Defibrotide.

new capillary formation was observed when MSC and DFT were used combined.

Recently, Guerin et al.,⁹ isolated embryonic-like stem cells from the patients with critical limb ischemia and studied their potential to differentiate into vascular lineages in a mouse model. The authors reported that stem cells were a potential new source of therapeutic cells that might give rise to cells of the endothelial lineage in humans.⁹

DFT can modulate endothelial cell function and have an antithrombotic effect on arteries, veins and capillaries.¹⁴ It was showed that DFT directly interferes with migration and tube formation of endothelial cells.¹⁶ Different properties of DFT [pro-fibrinolytic, anti-thrombotic-thrombolytic, anti-ischemic (heart, liver, kidney), anti-shock and anti-atherosclerotic] have confirmed its anti-endothelial cell activation activity.¹⁵ It has been found that DFT was useful especially in ischemic and microthrombotic conditions and vascular disorders.^{27,28}

Here, we used hBM-MSC alone and together with DFT to enable new vascular formation in thrombosed vessels. Although the use of hBM-MSC or DFT alone enabled partial resolution of the thrombus, combining them resulted in near-complete resolution. We also showed that hBM-MSC homing number was the highest in injured vessel wall and the lowest in the heart tissue. Our observations suggest that transplantation of MSCs can change the thrombotic microenvironment and provide a molecular mechanism for resolution and neovascularization of the thrombi.

As a limitation of the study, although we aimed to conduct a trial on the treatment of femoral arterial thrombosis in newborns, experiments were carried out on male adult Sprague-Dawley rats because of the small calibers of the femoral arteries in newborn rats. Thus this may mask the application of the results in pediatric population. However, this study may give some inspiration for further research.

CONCLUSION

To our knowledge, this is the first to attempt to combine MSC and DFT to enhance thrombus resolution by promoting neovascularization. Neovascularization significantly increased by using combined treatment with DFT and hBM-MSC, but the molecular and cellular mechanisms that regulate this process still need to be clarified. ■

REFERENCES

1. Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(4):329-38.
2. Brotschi B, Hug MI, Latal B, Neuhaus D, et al. Incidence and predictors of indwelling arterial catheter-related thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2011;9(6):1157-62.
3. Dumond AA, da Cruz E, Almodovar MC, Friesen RH. Femoral artery catheterization in neonates and infants. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(1):39-41.
4. McGuinness CL, Humphries J, Waltham M, Burnand KG, et al. Recruitment of labelled monocytes by experimental venous thrombi. *Thromb Haemost* 2001;85(6):1018-24.
5. Waltham M, Burnand KG, Collins M, Smith A. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor are found in resolving venous thrombi. *J Vasc Surg* 2000;32(5):988-96.
6. Waltham M, Burnand K, Fenske C, Modarai B, et al. Vascular endothelial growth factor naked DNA gene transfer enhances thrombus recanalization and resolution. *J Vasc Surg* 2005;42(6):1183-9.
7. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007;213(2):341-7.
8. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, Senechal G, et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: Engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1919-26.
9. Guerin CL, Loyer X, Vilar J, Cras A, et al. Bone-marrow-derived very small embryonic-like stem cells in patients with critical leg ischaemia: evidence of vasculogenic potential. *Thromb Haemost* 2015;113(5):1084-94.
10. Gnechi M, Melo LG. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: isolation, expansion, characterization, viral transduction, and production of conditioned medium. *Methods Mol Biol* 2009;482:281-94.
11. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 alpha. *J Cell Physiol* 1996;166(3):585-92.
12. Pillekamp F, Reppel M, Brockmeier K, Hescheler J. Stem cells and their potential relevance to pediatric cardiology. *Cardiol Young* 2006;16(2):117-24.
13. Tayman C, Uckan D, Kilic E, Ulus AT, et al. Mesenchymal stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: a rat study. *Pediatr Res* 2011;70(5):489-94.
14. Niada R, Mantovani M, Prino G, Pescador R, et al. PGI2-generation and antithrombotic activity of orally administered DFT. *Pharmacol Res Comm* 1982;14(10):949-57.
15. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, et al. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol* 2013;59(1-2):1-10.
16. Koehl GE, Geissler EK, Iacobelli M, Frei C, et al. Defibrotide: an endothelium protecting and stabilizing drug, has an anti-angiogenic potential in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2007;6(5):686-90.
17. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 2010;328(5976):321-6.
18. Grodzinska L, Konig E, Schror K. DFT is equipotent to urokinase in stimulating arterial and venous thrombolysis. *Pharmacol Res Comm* 1987;19:609-15.
19. Paul W, Gresele P, Momi S, Bianchi G, et al. The effect of defibrotide on thromboembolism in the pulmonary vasculature of mice and rabbits and in the cerebral vasculature of rabbits. *Br J Pharmacol* 1993;110(4):1565-71.
20. Tettamanti R, Bianchi G, Vitte PA, Kato G, et al. A novel insight into the mechanism of the antithrombotic action of DFT. *LIFE Sci* 1992;51(19):1545-55.

21. Surin WR, Prakash P, Barthwal MK, Dikshit M. Optimization of ferric chloride induced thrombosis model in rats: effect of anti-platelet and anti-coagulant drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2010;61(3):287-91.
22. Uckan D, Kilic E, Sharafi P, Kazik M, et al. Adipocyte differentiation defect in mesenchymal stromal cells of patients with malignant infantile osteopetrosis. *Cytotherapy* 2009;11(4):392-402.
23. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slapper-Cortenbach I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8(4):315-7.
24. Amsalem Y, Mardor Y, Feinberg MS, Landa N, et al. Iron-oxide labeling and outcome of transplanted mesenchymal stem cells in the infarcted myocardium. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I38-45.
25. Modarai B, Burnand KG, Humphries J, Waltham M, et al. The role of neovascularisation in the resolution of venous thrombus. *Thromb Haemost* 2005;93(5):801-9.
26. Li XQ, Meng QY, Wu HR. Effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cell transplantation on vein microenvironment in a rat model of chronic thrombosis. *Chin Med J (Engl)* 2007;120(24):2245-9.
27. Coccheri S, Biagi G. Defibrotide. *Cardiovasc Drug Rev* 1991;9(2):172-96.
28. Palmer KJ, Goa KL. Defibrotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in vascular disorders. *Drugs* 1993;45(2):259-94.

Perfil de la demanda espontánea de niños de hasta 30 días de vida en un hospital pediátrico de alta complejidad

Profile of spontaneous demand for services among infants younger than 30 days old at a children's tertiary care hospital

Dra. Soledad Arbio^a, Dr. Nicolás Brunner^b, Dr. Eugenio Pierro^c, Dra. Susana Rodríguez^d y Dra. Diana Fariña^e

RESUMEN

En los últimos años, la aceptación de recién nacidos (RN) críticos al Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Garrahan (HG) se ha limitado, debido al ingreso de menores de 30 días a través de la demanda espontánea. Esta situación posiblemente multifactorial tiene, entre sus causas, la falta de regionalización, que determina el uso inadecuado de los recursos o distorsiona el uso de recursos pensados para la mayor complejidad.

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil de los RN que concurren espontáneamente para su atención al HG y evaluar el nivel de complejidad requerido según su patología.

Material y métodos. Estudio de corte transversal. Se evaluaron todos los niños \leq 30 días que consultaron al HG en un período de 12 meses. De cada RN, se analizaron las características clínicas, las consultas previas, la motivación de los padres a consultar al HG y se evaluó si podrían haber sido asistidos en instituciones de menor complejidad.

Resultados. Se analizaron 307 consultas, edad X 18 días \pm 7,6. Requiere hospitalización el 78%. El motivo de internación más frecuente fue la infección respiratoria aguda. El 35% tenía cobertura social; 54% consultó en más de una oportunidad a otro centro. Solo 15% de los neonatos presentaban una patología de alta complejidad pasible de ser resuelta en el HG.

Conclusión. El análisis del perfil de RN que concurre por demanda espontánea al HG mostró una alta necesidad de internación de patología de mediana y baja complejidad.

Palabras clave: recién nacido, cuidados críticos, cuidados intensivos neonatales, hospitales pediátricos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.257>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.257>

- a. Área de Terapia Intensiva Neonatal.
- b. Neonatología.
- c. Consultorio de Orientación.
- d. Docencia e Investigación.
- e. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Soledad Arbio,
mariasolarbio@gmail.com

Financiamiento:

Beca de Investigación financiada por Fundación Garrahan..

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 22-3-2016

Aceptado: 21-11-2016

INTRODUCCIÓN

La regionalización es un proceso por el cual se establece un sistema de prestadores de salud de complejidad creciente, de manera que, coordinadamente, den respuesta a las necesidades de atención de la población.^{1,2} Este sistema requiere de un adecuado primer nivel de atención, con capacidad de asignarle al paciente el lugar de control en salud o de una eventual internación, de un óptimo sistema de comunicación que permita el flujo de la información sobre las necesidades de atención y, por último, de un sistema organizado y centralizado de traslado. Esto se efectúa en el marco de acuerdos entre instituciones y equipos de salud.³ En Argentina, la regionalización de los servicios perinatales es una política con implementación variable.⁴ Está claramente establecida en varias provincias, pero aún en vías de desarrollo en la provincia de Buenos Aires y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.² Como consecuencia de esto, no es infrecuente que sean los padres los que deciden dónde se seguirá el embarazo, dónde se efectuará el parto, dónde se efectuará la atención primaria de la salud (APS) de su hijo y a dónde concurrirá frente a una interconurrencia.

El Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Garrahan (HG) fue creada en 1988 con el objetivo de atender a recién nacidos (RN) derivados desde las maternidades por una patología de alta complejidad que no pudiera ser resuelta en su lugar de nacimiento.

Cómo citar: Arbio S, Brunner N, Pierro E, et al. Perfil de la demanda espontánea de niños de hasta 30 días de vida en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):257-261.

Si bien el ingreso de pacientes debería responder, principalmente, a derivaciones acordadas entre profesionales y programadas según condiciones de prioridad, el HG responde tanto a la demanda programada como a la demanda espontánea (DE) y cuenta con un área ambulatoria (consultorios y emergencias).

En los últimos años, la proporción de pacientes \leq de 30 días ingresados al Área de Terapia Intensiva Neonatal por DE se ha incrementado paulatinamente, desde 33% de los ingresos en el año 2004 hasta 45% en el año 2011 (datos propios del HG del año 2011).

En este marco, en el que la DE y la programada por derivación desde una institución asistencial compiten por las plazas de la Unidad Neonatal, observamos, con frecuencia, que se pone en riesgo la eficiencia del sistema y el cumplimiento de los objetivos primarios de creación de una unidad neonatal de alta complejidad.

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil de los RN que concurren espontáneamente para su atención al HG y evaluar el nivel de complejidad que requerirían acorde a su patología.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Lugar de realización: HG durante el período comprendido entre el 01/07/2012 y el 30/06/2013.

Diseño: Estudio de corte transversal.

Población: Se incluyeron en el estudio todas las consultas de pacientes con edad menor o igual a 30 días de vida en el Área de Emergencia o Consultorios de Pediatría.

Criterios de exclusión: consultas de pacientes en seguimiento por el HG.

Para cada consulta, el investigador responsable (SA) completó un formulario *ad hoc* y administró un cuestionario a la familia, que consintió la participación mediante consentimiento informado.

Reclutamiento: De 8 a 16 h, todos los padres de los pacientes \leq 30 días de vida que solicitaron ser atendidos en el Área de Emergencia, Mediano o Bajo Riesgo del HG fueron entrevistados por el investigador responsable (SA). Cada día de guardia estuvo a cargo de un responsable para aquellos pacientes que no requirieron internación. Los padres de los pacientes ingresados al Área de Neonatología fueron entrevistados por el investigador responsable dentro de las 48 h de su ingreso.

De cada paciente, se determinó edad en días,

motivo de consulta, tiempo en días de evolución del cuadro actual, necesidad de interconsulta con el especialista, necesidad de hospitalización, sector de internación (Terapia Intensiva, Terapia Intermedia o Bajo Riesgo), tiempo de internación y evolución.

Se definieron las siguientes variables:

- Referenciamiento desde la maternidad donde nació el paciente hacia un centro de APS para control en salud o para la atención de interurrencias.
- Análisis de la disponibilidad de servicios de salud cercanos a su domicilio. Se interrogó a los padres sobre si conocían cuál o cuáles eran los centros más accesibles a su domicilio y si era su centro de referencia.
- Establecimiento de la trayectoria a través de otras instituciones antes de concurrir al HG por el motivo de consulta actual. La trayectoria se identificó a través del número de la consulta según línea de tiempo.
- Motivos de los padres para concurrir al HG. Se interrogó según una lista de motivos prefijados: experiencia con un hijo anterior, demora en la atención, cercanía geográfica, derivación por otro profesional, desconfianza de un centro anterior, falta de respuesta del centro de salud más próximo, otra respuesta o respuesta abierta.
- Adecuación consulta/complejidad: se definieron como no adecuación aquellas consultas que podrían haber sido absorbidas por otra institución de menor complejidad (pacientes que, por su patología poco compleja o menor criticidad, no requerían de la capacidad tecnológica del HG o de un especialista para el manejo actual). Por el contrario, se consideró adecuación positiva a las consultas en las que hubo necesidad de mayor complejidad, requirieron soporte vital y ser hospitalizados por el sector de emergencia, los que, por su patología de base, necesitaron la atención de 2 o más especialistas o quienes presentaron 2 o más patologías asociadas. Con estas consignas, los casos fueron presentados de modo independiente a tres expertos, ajenos al estudio, que clasificaron la adecuación consulta/complejidad.

Plan de análisis: Los datos fueron ingresado a una planilla tipo Excel para su análisis. Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos recabados en forma de medias, medianas, medidas de dispersión, rangos y frecuencias mediante porcentajes y gráficos. Se exploraron

asociaciones con la adecuación o no de la consulta como variable de resultado dependiente, sobre la base de factores del paciente o el contexto mediante tablas de contingencia. Se empleó el paquete estadístico STATA 10.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Revisor y el Comité de Ética Hospitalario.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, ingresaron al Área de Terapia Intensiva Neonatal del HG 709 pacientes; el 43% (304/709) se hospitalizaron luego de consultar por DE. Además, un total de 307 niños ≤ de 30 días consultaron por DE en el año analizado. De ellos requirió internación el 78% (240/307); en 67 RN, la consulta se resolvió de forma ambulatoria. Todos los pacientes aceptaron ingresar al estudio. La *Tabla 1* describe las características de esta población.

TABLA 1. Características de la población

	N= 307
Sexo femenino, n (%)	172 (56%)
Edad (días)*	18 ± 7,6
Cobertura social, n (%)	107 (35%)
Procedencia, n (%)	
Conurbano	230 (75%)
CABA	77 (25%)
Referenciamiento, n (%)	270 (88%)
Control de salud previo, n (%)	215 (70%)
Conocimiento del centro de salud, n (%)	289 (94%)

* Media de edad.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los principales diagnósticos que motivaron la consulta por DE se enumeran en la *Tabla 2*.

Podemos observar que la infección respiratoria aguda baja y las causas infecciosas (fiebre sin foco: 25%; infección del tracto urinario: 15%; etc.) representaron el 48% de las consultas.

Al analizar la trayectoria (recorrido) de los padres antes de consultar al HG, el 54% tuvo, al menos, una consulta previa.

Con respecto a los motivos de los padres para concurrir al HG, podemos señalar que el 41% de las consultas fue por desconfianza del centro al que había consultado previamente. El siguiente motivo de concurrencia fue la derivación por otro profesional (24%). El 16% se desplazó hacia este

TABLA 2. Diagnósticos de consulta

Diagnóstico de consulta	N (%)
IRA	89 (29%)
Patología infecciosa	58 (19%)
Puericultura	40 (13%)
Otros	28 (9%)
Ictericia	21 (7%)
Patología gastrointestinal	21 (7%)
Malformaciones	12 (4%)
Patología oftalmológica	11 (3,50%)
Patología cardiológica	6 (2%)
Patología otorrinolaringológica	8 (2,50%)
TEC	5 (1,5%)
Patología quirúrgica	5 (1,5%)
Patología dermatológica	3 (1%)

IRA: infección respiratoria aguda baja;

TEC: traumatismo de cráneo.

Otros: síndromes genéticos, etc.

TABLA 3. Distribución según la adecuación de ingreso o consulta al Hospital Garrahan de acuerdo con el nivel de complejidad (véase el texto). N= 307 consultas

Características	No adecuadas (n= 260)	Adecuadas (n= 47)
Malformaciones	5	7
IRA	84	7
Patología infecciosa	57	5
Ictericia	22	0
Puericultura	41	0
Patología gastrointestinal	20	1
Patología oftalmológica	11	0
Patología otorrinolaringológica	8	0
Patología cardiológica	2	4
Patología dermatológica	2	0
Patología quirúrgica	2	2
TEC	0	5
Otros	8	16
Cobertura social	90	16
Derivado por otro profesional	75	14

IRA: infección respiratoria aguda; TEC: traumatismo de cráneo.

Hospital por falta de respuesta del centro a donde había consultado y el 8% había tenido experiencia en consultar al HG con un hijo.

Del total de pacientes derivados informalmente por otro profesional, el 29% requirieron internación en nuestro servicio. Ninguno de estos pacientes internados llegó al Hospital trasladado por un sistema formal de derivación, que incluía médico, enfermera de traslado y equipamiento adecuado para monitoreo permanente del RN.

No existió una época del año determinada para realizar las consultas: se mantuvieron constantes a lo largo de todo el período analizado.

Al analizar, según su morbilidad y evolución, cuáles pacientes podrían haber sido absorbidos por otra institución de menor complejidad, el grupo evaluador externo determinó que el 85% de las consultas podrían haber sido absorbidas por un centro de menor complejidad tanto público como privado. En la *Tabla 3*, se detalla este análisis.

DISCUSIÓN

Este estudio cumplió con el objetivo de obtener los datos necesarios para efectuar un análisis en profundidad de las características de la DE de los niños \leq de 30 días del HG.

Nuestros resultados nos permiten concluir que los esfuerzos para descentralizar el sistema de salud aún resultan insuficientes. La mayoría de los ingresos por DE podrían haber sido resueltos en el primer o segundo nivel de atención. Los recursos humanos (RR. HH.) que integran el Área y que están calificados para la atención de pacientes críticos y complejos están empleados en pacientes con patologías de mediana o baja complejidad. Además, estos pacientes poco complejos ocupan no solo una plaza en el servicio, sino también horas de atención de enfermería, cuya consecuencia es la falta de disponibilidad de horas para la aceptación de RN más complejos.

Las consultas por temas de puericultura o ictericia podrían haber sido resueltas en el primer nivel de atención, ya que los centros de APS tienen como objetivo principal resolver las necesidades básicas de salud de un grupo de población. Berra y col. enfatizan la importancia de que los centros de APS ofrezcan servicios de salud accesibles y capaces de cubrir la mayoría de las necesidades de la población y desarrollar una relación de confianza, sostenida en el tiempo entre la persona y los profesionales de

la salud.⁵ En Argentina, la puesta en práctica de la estrategia de APS se ha caracterizado por su heterogeneidad y discontinuidad, y coexisten modelos centrados en la comunidad, el individuo y la familia, con el modelo asistencial tradicional del ámbito hospitalario trasladado al marco de una comunidad con grados variables de inserción, impacto y eficiencia.⁶

Un aspecto para destacar de nuestros resultados es que la mayoría de las madres había sido referenciada desde su lugar de nacimiento a un centro de APS cercano a su domicilio para que su hijo efectuara los controles correspondientes a su primer año de vida. Esto muestra un buen funcionamiento del sistema sanitario en lo que representa atención "en salud". Lo mismo ocurrió con aquellos pacientes que nacieron en una institución perteneciente a su obra social. Sin embargo, frente a una interurrencia, en un 54% de las veces, el centro cercano al domicilio no pudo responder a esa demanda.

Rabasa y col., mostraron que la posibilidad de acceso de RN graves a una unidad de mayor complejidad disminuyó a la mitad en los meses de invierno. Los autores señalan que esta disminución de la accesibilidad resulta un ejemplo de la utilización ineficiente de los recursos, ya que el aumento de la DE de camas por patología infecciosa respiratoria disminuye aún más las posibilidades de acceso para aquellos que requieren internación en un centro de alta complejidad.⁷

En el año 2005, Rowensztein y col. evaluaron los motivos que llevaron a la población a consultar al HG. Los resultados mostraron que la cantidad de consultas realizadas a centros de salud, hospitales de II y III nivel de atención previas a la internación en el HG fue, en promedio, de 2 por paciente y que el 62% se dirigió directamente a hospitales de nivel III. En este estudio, 97,5% de los pacientes llegó en forma espontánea.⁸ Casi 10 años después y en la misma institución, nuestro análisis de la DE neonatal mostró algunas coincidencias; el 46% de los padres consultó directamente al HG y el resto hizo una media de 2 consultas previas. Un dato diferente es que 1 de cada 4 pacientes concurre al HG por consejo de un pediatra/neonatólogo perteneciente tanto a instituciones públicas como privadas. Cabe notar que, como se menciona en "Resultados", ninguno de los pacientes que consultó con una sugerencia de internación fue derivado en la forma adecuada que requiere un niño menor de 30 días con una patología que necesita hospitalización.

Un estudio, con diseño similar al nuestro, fue efectuado por Kovacs y col. en Brasil. Los autores evaluaron el perfil de los niños atendidos en servicios de emergencia de hospitales de alta complejidad que no asistieron a los centros de salud correspondientes a su domicilio y al médico de familia designado. La conclusión principal fue que los padres de los pacientes decidían concurrir a centros de mayor complejidad porque se encontraban legitimados por su prestigio.⁹

Vinelli y col., (2011) analizaron la prevalencia de consultas no urgentes en el Departamento de Urgencias del Hospital Elizalde y señalaron que el 59% de las consultas fueron no urgentes según el puntaje del "Emergency Severity Index". Encontraron que el principal motivo para haber concurrido al Departamento de Urgencias fue la dificultad para obtener un turno en un centro de atención primaria.¹⁰

Con respecto a la cobertura social (CS), el 35% de los pacientes declaró poseerla. Este resultado no era el esperable, ya que la presencia de CS en pacientes aceptados por derivaciones formales en el Área de Terapia Intensiva Neonatal del HG es inferior al 15%. En este grupo de pacientes con CS analizados en nuestro estudio, a pesar de que el sistema "privado" los absorbe para su nacimiento, no se hace cargo de sus intercurencias. Varios de los padres concurren como primera instancia de consulta al establecimiento donde su hijo había nacido sin encontrar la posibilidad de atención, en ocasiones, por requerimientos administrativos (solicitud de pago) o por la falta de neonatólogo de guardia. Cabe mencionar que la mayoría de las intercurencias en RN sanos pueden ser resueltas por un pediatra.

Este estudio posee ciertas debilidades. A pesar de que se extremaron las medidas para detectar a cualquier paciente \leq de 30 días que haya consultado al HG en el período analizado, no podemos descartar que algún RN haya sido visto por un especialista en forma ambulatoria sin la intervención de un neonatólogo.

A modo de resumen de lo desarrollado en la discusión, podemos especular sobre lo siguiente:

- El sistema público de salud, en lo que a patología neonatal se refiere, está preparado para atender los controles de salud y no las intercurencias.
- El sistema privado cubre la demanda al nacer, pero no lo hace con igual eficiencia frente a la enfermedad.

- Se debería reforzar el concepto entre los pediatras de que las derivaciones para internación de los pacientes \leq de 30 días deben efectuarse de médico a médico.
- La atención de las intercurencias en los pacientes \leq de 30 días debe ser absorbida por centros de menor complejidad o por instituciones privadas y, en caso de no poder resolverlas, efectuar una derivación formal tanto para una consulta como para la hospitalización de ese RN.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados mostraron que los menores de 30 días que consultaron por DE al HG se hospitalizaron por patología, en su mayoría, de baja o mediana complejidad, lo que podría ser resuelto en su hospital de origen. ■

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud de la Nación. Plan para la reducción de la mortalidad materno infantil, de las mujeres y de las adolescentes. Plan operativo, 2010. [Acceso: 22 de noviembre de 2016]. Disponible en: www.msal.gov.ar/plan-reduccion-mortalidad.
2. Ministerio de Salud de la Nación - Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Regionalización de la atención perinatal: Documentos. 2011. [Acceso: 22 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/otras%20pub/RegAtencionPerinatal.pdf>.
3. Committee on Perinatal Health. Toward improving the outcome of pregnancy: recommendations for the regional development of maternal and perinatal health services. White Plains, New York: The National Foundation-March of Dimes; 1976.
4. Speranza A, Kurlat I. La regionalización del cuidado perinatal: una estrategia para disminuir la mortalidad infantil y la mortalidad materna. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(7):40-2.
5. Berra S, Audisio Y, Mántaras J, Nicora V, et al. Adaptación cultural y al sistema de salud argentino del conjunto de instrumentos para la evaluación de la atención primaria de la salud. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(8):6-14
6. Paganini J, Etchegoyen G, Bo A, Rubio AM, et al. Evaluación de sistemas de salud y la estrategia de APS. *Rev Argent Salud Pública* 2010;1(2):18-23.
7. Rabasa C, Bossi L, Santos P, Rodríguez S, et al. Accesibilidad a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de alta complejidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(4):325-30.
8. Rowensztein H, Demirdjian G, Rodríguez J. Evaluación del impacto socioeconómico de las internaciones por infección respiratoria en un hospital público terciario. *Med Infant* 2005;12(1):25-31.
9. Kovacs H, Feliciano K, Sarinho S, Vera AA. Acessibilidade às ações básicas entre crianças atendidas em serviços de pronto-socorro. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(3):251-8.
10. Vinelli N, Mannucci C, Laba N, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un Hospital Pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):8-13.

Profile of spontaneous demand for services among infants younger than 30 days old at a children's tertiary care hospital

Soledad Arbio, M.D.^a, Nicolás Brunner, M.D.^b, Eugenio Pierro, M.D.^c,
Susana Rodríguez, M.D.^d and Diana Fariña, M.D.^a

ABSTRACT

In recent years, admission of critical newborn infants (NBIs) to the neonatal intensive care unit of Hospital Garrahan (HG) has been limited due to the hospitalization of infants younger than 30 days old through spontaneous demand for services. This is probably a multifactorial situation, and one of its causes is a lack of regionalization, which results in an inadequate use of resources or a distorted use of resources intended for more complex care.

The *objective* of this study was to establish the profile of NBIs who make a spontaneous demand for services at HG and to assess the level of care required based on their medical condition.

Material and methods. Cross-sectional study. All infants ≤ 30 days old who sought care at HG in a period of 12 months were assessed. The analysis included clinical characteristics of NBIs, prior visits, parental reason for consultation at HG, and whether NBIs could have been seen at a primary or secondary care facility.

Results. A total of 307 consultations were analyzed; NBI age was 18 days \pm 7.6. Of these, 78% required hospitalization. The most common reason for hospitalization was acute respiratory tract infection. Thirty-five percent had health insurance coverage; 54% had sought care more than once at a different facility. Only 15% of NBIs had a highly complex condition that should have actually been solved at HG.

Conclusion. Based on the analysis of NBIs seen at HG through spontaneous demand for services, a high requirement of hospitalization for low and medium complexity pathologies was observed.

Key words: newborn infant, critical care, neonatal intensive care, children's hospitals.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.257>

To cite: Arbio S, Brunner N, Pierro E, et al. Profile of spontaneous demand for services among infants younger than 30 days old at a children's tertiary care hospital. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):257-261.

- a. Neonatal Intensive Care Unit.
 - b. Division of Neonatology.
 - c. General practice offices.
 - d. Department of Research and Teaching.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Autonomous City of Buenos Aires,
Argentina.

E-mail address:
Soledad Arbio, M.D.:
marisolarbio@gmail.com

Funding:
Research fellowship granted by Fundación Garrahan.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-22-2016
Accepted: 11-21-2016

INTRODUCTION

Regionalization is a process in which a health care system is established in an increasing complexity order so that providers may meet the population's health care needs in a coordinated manner.^{1,2} Such system should provide adequate primary care and provide patients with a setting where they could have health checkups or probably be hospitalized, provide an optimal communication system that promotes the flow of information about care needs, and include an organized, centralized system for patient transfer. This occurs within the framework of agreements made among health care facilities and teams.³ However, in Argentina, perinatal service regionalization is a policy with varied implementation levels.⁴ It has been clearly established in several provinces, but it is still underway in the province of Buenos Aires and in the Autonomous City of Buenos Aires.² As a result, it is not uncommon for parents to decide where to receive antenatal care, where to deliver their baby, where the baby will receive primary health care (PHC), and where to seek care in case of a concurrent condition.

The neonatal intensive care unit (NICU) of Hospital Garrahan (HG) was founded in 1988 to cater for newborn infants (NBIs) referred from maternity centers with highly complex conditions that could not be solved at their place of birth.

Although patient admission should be mainly the result of referrals agreed among health care providers and scheduled based on priorities, HG offers both scheduled and walk-in appointments, and has outpatient offices and an emergency department.

In recent years, the proportion of patients ≤ 30 days old admitted to the NICU through spontaneous demand for services has increased progressively, from 33% of all admissions in 2004 to 45% in 2011 (HG data from 2011).

Within this context, in which spontaneous demand and scheduled referrals from other health care facilities struggle for a bed in the NICU, it is common to see that the system's effectiveness and compliance with the primary goals of creating a tertiary care neonatal unit are at stake.

The objective of this study was to establish the profile of NBIs who seek care at HG spontaneously and to assess the level of care required based on their medical condition.

POPULATION AND METHODS

Site: HG, in the period between July 1st, 2012 and June 30th, 2013.

Design: Cross-sectional study.

Population: The study included every consultation made by patients ≤ 30 days old at the emergency department or the Pediatrics outpatient offices.

Exclusion criteria: Visits made by patients receiving follow-up care at HG.

For each consultation, the investigator in charge (SA) completed a specially designed form and administered a questionnaire to the family, who gave their informed consent to participate.

Recruitment: From 8 am through 4 pm, all parents of infants ≤ 30 days old who sought care at the emergency department, either for low or medium risk pathology, were interviewed by the investigator in charge (SA). Each day on duty, there was a person in charge to care for patients who did not require hospitalization. The parents of patients admitted to the Division of Neonatology were interviewed by SA within the 48 hours of admission.

For each patient, the following data were collected: age in days old, reason for consultation, days since the present condition had started, need for consultation with a specialist, hospitalization requirement, hospitalization area (intensive care, intermediate care, low risk), length of stay, and clinical course.

The following outcome measures were defined:

- Referral from the maternity center where the patient was born to a PHC center (PHCC) for a health checkup or treatment of a concurrent condition.

- Analysis of availability of health care services near the patient's home. Parents were asked if they knew the closest health care facilities and whether any of those was used as their PHCC.
- History of visits to other health care facilities before seeking care at HG for the present condition. History of visits was identified based on the number of visits made in a specific timeline.
- Parental reasons to seek care at HG. The following list of predetermined reasons was used: experience with another child, delays in care, geographic proximity, referral from other health care provider, mistrust of a previous health care facility, lack of response at the closest health care facility, other reason, or open-ended response.
- Consultation/complexity adequacy: lack of adequacy was defined for those consultations that could have been solved at a primary or secondary care facility (patients who, based on their low complexity or not critical condition, did not require the hospital's technological capacity or specialists to manage their present condition). On the contrary, positive adequacy was defined for those consultations that required tertiary care, vital support, and hospitalization in the emergency area, and those whose underlying condition required management by two or more specialists or had two or more associated conditions. Based on these definitions, cases were presented independently to three experts, external to the study, who classified the consultation/complexity adequacy.

Analysis schedule: Data were entered into an Excel-like spreadsheet for analysis. Descriptive statistics were used to summarize collected data as mean, median, dispersion measures, ranges, and rates using percentages and charts. Associations with adequacy or lack of adequacy were explored as a dependent outcome measure based on the patient's factors or the context, using contingency tables. The statistical software package used was STATA 10.

The study was submitted and approved by the Review Committee and the Ethics Committee of the hospital.

RESULTS

A total of 709 patients were admitted to the NICU of HG during the study period; 43% (304/709) were hospitalized after seeking care

spontaneously. In addition, 307 infants ≤ 30 days made a spontaneous demand for services in the study year. Of these, 78% (240/307) required hospitalization; the conditions of 67 NBIs were solved in the outpatient offices. All patients agreed to participate in the study. *Table 1* describes the characteristics of this population.

The main diagnoses that led to the spontaneous demand for services are listed in *Table 2*.

Acute lower respiratory tract infections and infectious diseases (fever without a source: 25%, urinary tract infection: 15%, etc.) accounted for 48% of consultations.

Once the history of hospital visits made by parents prior to seeking care at HG was analyzed, it was observed that 54% made at least one prior consultation.

In terms of the reasons parents had to seek care at HG, 41% of consultations were the result of mistrust of the previous health care facility where they had sought care for their child. This was followed by referral from other health care provider (24%). Also, 16% of parents turned to HG because of a lack of response from the previous health care facility, and 8% had attended HG before with another child.

Among all patients informally referred to HG by other health care provider, 29% required hospitalization in our unit. None of these hospitalized patients was transferred to HG through a formal referral system, which should have included a physician, a transfer nurse,

TABLE 1. Characteristics of the population

	N= 307
Female, n (%)	172 (56%)
Age (days old)*	18 ± 7,6
Health insurance coverage, n (%)	107 (35%)
Place of origin, n (%)	
Greater Buenos Aires	230 (75%)
CABA	77 (25%)
Referral, n (%)	270 (88%)
Prior health checkup, n (%)	215 (70%)
Knowledge about the health care facility, n (%)	289 (94%)

* Mean age ± standard deviation.

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

TABLE 2. Diagnosis that led to consultation

Diagnosis that led to consultation	N (%)
ALRTI	89 (29%)
Infectious disease	58 (19%)
Newborn infant care	40 (13%)
Other	28 (9%)
Jaundice	21 (7%)
Gastrointestinal disease	21 (7%)
Malformation	12 (4%)
Ophthalmologic disease	11 (3.50%)
Cardiac disease	6 (2%)
Otorhinolaryngological disease	8 (2.50%)
Head trauma	5 (1.5%)
Surgical pathology	5 (1.5%)
Dermatological disease	3 (1%)

ALRTI: acute lower respiratory tract infection.

Other: genetic disorders, etc.

TABLE 3. Distribution based on the adequacy of admission or consultation to Hospital Garrahan according to the level of care. N= 307 consultations

Characteristics	Lack of adequacy (n= 260)	Adequacy (n= 47)
Malformation	5	7
ALRTI	84	7
Infectious disease	57	5
Jaundice	22	0
Newborn infant care	41	0
Gastrointestinal disease	20	1
Ophthalmologic disease	11	0
Otorhinolaryngological disease	8	0
Cardiac disease	2	4
Dermatological disease	2	0
Surgical pathology	2	2
Head trauma	0	5
Other	8	16
Health insurance coverage	90	16
Referred by other health care provider	75	14

ARTI: acute respiratory tract infection.

and adequate equipment for continuous NBI monitoring.

The number of consultations did not peak during any season in particular but remained constant throughout the study period.

Once the external assessment team analyzed which patients could have been admitted to a primary or secondary care facility based on their morbidity and course, they established that 85% of consultations could have been solved at a public or private primary or secondary care facility. *Table 3* shows the details of this analysis.

DISCUSSION

This study met the objective of collecting the necessary data to make an in-depth analysis of the characteristics of NBIs ≤ 30 days old who make a spontaneous demand for services at HG.

Based on the results of this study, it may be concluded that efforts made at decentralizing the health care system are still insufficient. Most admissions resulting from spontaneous demand could have been solved at a primary or secondary care facility. The NICU's human resources are qualified and trained to provide care to critical and complex patients but are being used to deal with medium or low complexity pathologies. In addition, these low complexity patients occupy a bed in the NICU and also take up hours of nurse care, and this results in the unavailability of resources to admit other NBIs with more complex conditions.

Consultations for newborn infant care or jaundice could have been solved at primary care facilities; the main purpose of PHCCs is to solve the basic health needs of a population group. Berra et al. underlined the importance of PHCCs that offer accessible health care services and are able to cover most population needs and develop a trusted relationship between patients and health care providers over time.⁵ In Argentina, the implementation of the PHCC approach has been characterized by its heterogeneity and lack of flow, with several coexisting community-, patient-, and family-centered models, pushing the traditional hospital health care model to the community setting with several levels of insertion, impact, and effectiveness.⁶

Based on our results, it is also worth noting that most mothers had been referred from the PHCC where their child was born, close to their home, for their one-year-old health checkup. This shows that the health care system works adequately in terms of "health." This

was also observed for patients born at a facility corresponding to their health insurance coverage. However, in the case of concurrent conditions, 54% of the times, the PHCC that was closer to their home was not able to respond to such demand.

Rabasa et al. showed that accessibility to a tertiary care unit in the case of NBIs with severe conditions decreased by half in the winter months. The authors pointed out that such reduction in accessibility is an example of the ineffective resource use because the increased bed occupation by patients with a respiratory infection who made a spontaneous demand for services reduces, even more, the potential accessibility for those who do require hospitalization in a tertiary care facility.⁷

In 2005, Rowensztein et al. assessed the reasons that led the population to seek care at HG. Results showed that the number of visits made to PHCCs, secondary and tertiary care hospitals prior to admission to HG was, in average, 2 per patient, and 62% attended tertiary care hospitals directly. In that study, 97.5% of patients had made a spontaneous demand for services at HG.⁸ Almost 10 years later, at the same hospital, our analysis of spontaneous demand showed some similarities: 46% of parents attended HG directly, and the rest attended HG after 2 previous visits to other facilities. A difference is that 1 in every 4 patients attended HG on the advice of a pediatrician or neonatologist who worked at other public or private institution. It is worth noting that, as mentioned in the Results section, none of the patients who had a recommendation for hospitalization had been referred in the appropriate manner for an infant younger than 30 days old who has a disease that requires hospitalization.

Kovacs et al. conducted a study with a similar design to this study in Brazil. The authors assessed the profile of children seen at the emergency departments of tertiary care hospitals who bypassed the PHCC corresponding to their home and the assigned family doctor. The main conclusion of that study was that parents decided to take their children to tertiary care hospitals because these were highly valued because of their prestige.⁹

Vinelli et al. analyzed the prevalence of non-urgent visits made at the emergency department of Hospital Elizalde, and pointed out that 59% of consultations were not urgent based on the Emergency Severity Index. They found that

the main reason for attending the emergency department was the difficulty for making an appointment at their PHCC.¹⁰

In terms of health insurance coverage, 35% of patients indicated that they had insurance. This was not expected because the number of patients with health insurance accepted through formal referrals to the NICU of HG is usually below 15%. It is observed that although patients in this group are born at an institution provided by their "private" insurance system, the system is later unable to deal with their concurrent conditions. Several parents first sought care at the facility where their child had been born but were not seen by a physician, either for administrative matters (payment request) or the lack of an on-call neonatologist. It is worth noting that most concurrent diseases in NBIs may be solved by a pediatrician.

This study has some weaknesses. Although strict measures were taken to detect any patient ≤ 30 days old who sought care at HG in the study period, we cannot rule out the possibility that some NBIs may have been seen by a specialist at the outpatient offices without the intervention of a neonatologist.

To sum up this discussion, the following may be pondered:

- In terms of neonatal diseases, the public health care system is prepared to see patients for health checkups but not to manage concurrent conditions.
- The private health care system is capable of providing coverage to patients at birth but not in the case of a concurrent disease.
- Pediatricians should reinforce the concept that referrals for the hospitalization of infants ≤ 30 days should be made from physician to physician.
- Care provided for concurrent diseases to patients ≤ 30 days old should be provided by primary or secondary public facilities or by private institutions; and if these are not able to solve them, they should make a formal referral for a consultation and/or hospitalization at HG.

CONCLUSION

The results of this study showed that infants younger than 30 days old who were seen at HG through spontaneous demand for services were, mostly, low or medium complexity patients whose conditions could have been solved at the facility where they were born. ■

REFERENCES

1. Ministerio de Salud de la Nación. Plan para la reducción de la mortalidad materno infantil, de las mujeres y de las adolescentes. Plan operativo, 2010. [Accessed on: November 22th, 2016]. Available at: www.msal.gov.ar/plan-reduccion-mortalidad.
2. Ministerio de Salud de la Nación - Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Regionalización de la atención perinatal: Documentos. 2011. [Accessed on: November 22th, 2016]. Available at: <http://publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/otras%20pub/RegAtencionPerinatal.pdf>.
3. Committee on Perinatal Health. Toward improving the outcome of pregnancy: recommendations for the regional development of maternal and perinatal health services. White Plains, New York: The National Foundation-March of Dimes; 1976.
4. Speranza A, Kurlat I. La regionalización del cuidado perinatal: una estrategia para disminuir la mortalidad infantil y la mortalidad materna. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(7):40-2.
5. Berra S, Audisio Y, Mántaras J, Nicora V, et al. Adaptación cultural y al sistema de salud argentino del conjunto de instrumentos para la evaluación de la atención primaria de la salud. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(8):6-14.
6. Paganini J, Etchegoyen G, Bo A, Rubio AM, et al. Evaluación de sistemas de salud y la estrategia de APS. *Rev Argent Salud Pública* 2010;1(2):18-23.
7. Rabasa C, Bossi L, Santos P, Rodríguez S, et al. Accesibilidad a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de alta complejidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(4):325-30.
8. Rowensztein H, Demirdjian G, Rodríguez J. Evaluación del impacto socioeconómico de las internaciones por infección respiratoria en un hospital público terciario. *Med Infant* 2005;12(1):25-31.
9. Kovacs H, Feliciano K, Sarinho S, Vera AA. Acessibilidade às ações básicas entre crianças atendidas em serviços de pronto-socorro. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(3):251-8.
10. Vinelli N, Mannucci C, Laba N, del Vecchio L, et al. Consultas no urgentes al Departamento de Urgencias de un Hospital Pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):8-13.

Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos

Salivary and serum cortisol levels in newborn infants

Dra. María V. Forclaz^a, Dr. Eduardo Moratto^b, Dra. Alicia Pennisi^c, Dra. Silvina Falco^c, Dra. Graciela Olsen^c, Dra. Patricia Rodríguez^b, Dra. Regina Papazian^a y Dr. Ignacio Bergadá^d

RESUMEN

Introducción. Dada la dificultad en la interpretación de los valores de cortisol sérico en recién nacidos (RN), el objetivo de este estudio fue correlacionar los niveles basales de cortisol en el suero y la saliva, y describir las concentraciones de cortisol salival durante el primer mes de vida.

Población y métodos. Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal y de correlación. Se seleccionaron RN de término del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas en 2014. En la saliva, se determinó cortisol; en la sangre, cortisol, globulina transportadora de cortisol y albúmina. Se utilizó la correlación lineal para relacionar cortisol sérico y salival; el test de Friedman para comparar el cortisol durante el primer mes de vida y la diferencia para analizar el comportamiento de valores iguales o inferiores al primer cuartil.

Resultados. Se evaluaron 55 RN. Cortisol sérico: 7,65 (1,0-18,1 $\mu\text{g}/\text{dl}$); cortisol salival: 35,88 (5,52-107,64 nmol/L); globulina transportadora de cortisol: 22,07 (16,5-33,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$), expresados como mediana y rango. El coeficiente de correlación entre el cortisol sérico y salival fue de 0,54; $P=0,001$. El comportamiento del cortisol durante el primer mes de vida no mostró diferencias estadísticamente significativas y la diferencia entre la segunda y la primera muestra de valores iguales o inferiores al primer cuartil aumentó en 10 de 12 pacientes.

Conclusión. La determinación de cortisol en la saliva refleja la concentración de cortisol sérico en RN normales. Algunos pacientes presentaron niveles bajos de cortisol a las 36 h de vida y mostraron una tendencia a incrementarse espontáneamente durante el primer mes de vida.

Palabras clave: recién nacido, cortisol en saliva, cortisol sérico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.262>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.262>

- Endocrinología
Pediátrica, Servicio
de Pediatría,
Hospital Nacional
Prof. Dr. A. Posadas,
Buenos Aires,
Argentina.
- Laboratorio de
Endocrinología,
Servicio de
Laboratorio,
Hospital Nacional
Prof. Dr. A. Posadas,
Buenos Aires,
Argentina.
- Servicio de
Neonatología,
Hospital Nacional
Prof. Dr. A. Posadas,
Buenos Aires,
Argentina.
- Departamento de
Endocrinología,
Hospital de
Niños Dr. Ricardo
Gutiérrez, Buenos
Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María V. Forclaz,
mforclaz@intramed.net

Financiamiento:
Dosaje de CBG
financiada por
Biodiagnóstico S. A.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-4-2016
Aceptado: 22-12-2016

INTRODUCCIÓN

La activación del eje hipotálamo-hipofisoadrenal con la liberación de cortisol es crítica para mantener la homeostasis en respuesta al estrés.¹ Más del 80% de la corteza de la glándula adrenal en el feto está constituida por la zona fetal que sintetiza, predominantemente, sulfato de dehidroepiandrosterona¹ y bajas concentraciones de cortisol, que se explican por la reducida actividad de la enzima 3- β ol-deshidrogenasa.¹⁻³ Luego del nacimiento, la corteza fetal involuciona de modo paulatino y, concomitantemente, se observa un aumento en la actividad de la enzima 3- β ol-deshidrogenasa.

Los niveles de cortisol sérico en RN sanos suelen ser bajos, en un rango similar a los observados en aquellos con deficiencia hormonal. Esto dificulta el diagnóstico en niños con baja sospecha clínica de insuficiencia adrenal, lo que limita su valor diagnóstico y obliga a realizar la terapia de reemplazo con diagnóstico incierto. Sin embargo, se ha descrito que la fracción de hormona libre tiende a ser similar a la observada en adultos, aparentemente, secundaria a una baja concentración sérica de la globulina transportadora de cortisol (*cortisol-binding globulin*; CBG, por sus siglas en inglés).^{4,5} El cortisol en la saliva es un marcador confiable de la actividad del eje hipotálamo-hipofisoadrenal; se correlaciona con el cortisol plasmático y refleja el cortisol libre plasmático.⁶ La muestra de saliva es relativamente fácil para recolectar con una técnica no invasiva.^{6,7} Para obtener cantidad suficiente de saliva en recién nacidos (RN), se han utilizado diferentes estimulantes: ácido cítrico^{4,7,8} o jugo de limón.

Cómo citar: Forclaz MV, Moratto E, Pennisi A, et al. Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):262-266.

En neonatos, ha sido demostrada la correlación entre los valores de sangre y saliva en muestras procesadas por métodos radioinmunométricos.⁹ La determinación del cortisol en la saliva facilitó la exploración del ritmo circadiano suprarrenal en RN y lactantes,^{4,10} y la investigación de la influencia del estrés en neonatos en Cuidados Intensivos y del contacto cercano con la madre.^{6,11}

OBJETIVO

1. Correlacionar los niveles basales de cortisol en el suero y la saliva.
2. Analizar los niveles de cortisol en la saliva en muestras seriadas durante el primer mes de vida de recién nacidos de término (RNT) sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: descriptivo, prospectivo, longitudinal y de correlación.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas y el consentimiento informado fue obtenido por la firma de uno de los padres o el tutor del RN.

Población

El tamaño muestral se calculó sobre la base de trabajos previos. Para estimar con un nivel de confianza del 95% la media de cortisol salival matinal en RN, tomando como aceptable un error de 3 nmol/L y estimando una varianza de 72 nmol/L⁹ más una pérdida del 15% por diferentes motivos, deberían reincorporarse, al menos, 36 RN en el estudio.

Se seleccionaron los RNT sanos nacidos los días hábiles desde el 1 al 15 de marzo de 2014 en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Se incluyeron los hijos de madres sanas con embarazo normal, que nacieron por parto vaginal o cesárea, con puntaje de Apgar ≥ 7 al primer minuto de vida, alimentados por vía oral y con examen físico normal. Se excluyeron aquellos que presentaron malformaciones congénitas, los hijos de madres que habían recibido tratamiento con corticoides y aquellos que no tenían, al menos, una hora de ayuno antes de la toma de la muestra. La edad gestacional (EG) se determinó por la fecha de última menstruación (FUM); en los casos en que fue incierta, por ecografía precoz y/o examen físico (Capurro) evaluado por 2 personas experimentadas. Se definió RNT a aquel que, por lo mencionado anteriormente, tenía ≥ 37 y $<$ de 42 semanas de EG; RN de peso adecuado, si el peso de nacimiento (PN) estaba comprendido

entre el pc 10 y 90 para la EG; RN de bajo peso, si el PN estaba debajo del pc 10 para la EG; y RN de alto peso, si el PN estaba sobre el pc 90 para la EG.¹²

Se consideraron como relevantes variables demográficas de la población: sexo del RN, peso de nacimiento (g), longitud corporal (cm), EG (semanas).

Muestras

Se les tomaron muestras de saliva (100 μ l) y de sangre periférica (1 ml) por punción venosa en días hábiles entre las 7:00 y las 8:00 de la mañana, después de las 36 horas de vida, que coincidió con la muestra solicitada para la pesquisa neonatal. En las muestras de saliva, se determinó cortisol y, en las de sangre periférica, cortisol total, CBG y albúmina. Las muestras de saliva se tomaron inmediatamente antes de la extracción de sangre, con 1 o más horas de ayuno. Para estimular la secreción de saliva, se colocaron sobre la lengua 2 gotas de ácido cítrico al 5%, 2 minutos antes de la toma de la muestra.^{4,7,8} Para evitar interferencias, se empleó el estimulante en todos y no solo en los cuales la recolección fue dificultosa.⁸ Se realizó una inspección suave de la boca con el objeto de minimizar el riesgo de contaminación con leche que pudiera interferir en el ensayo.¹³ La saliva se obtuvo por aspiración suave del piso de la boca con pipetas Pasteur de plástico blando y se colocó en tubos de plástico, que se conservaron congelados a -20 °C hasta su procesamiento.⁴ Las muestras de sangre periférica se colocaron en tubos secos, se centrifugaron y se conservaron congeladas a -20 °C hasta su procesamiento.

A aquellos que concurren a control dentro de los primeros 30 días de vida se les tomaron muestras adicionales de saliva en días diferentes, de 9:00 a 11:00 de la mañana.

Las determinaciones de cortisol sérico y en la saliva se realizaron utilizando inmunoensayos competitivos automatizados quimioluminiscentes en un analizador ACCESS (Beckman-Coulter),¹⁴ sin extracción previa,^{4,15} con un límite de detección de 0,4 μ g/dl y 11,0 nmol/L, respectivamente, y coeficiente de variación interensayo e intraensayo de 6,0% y 2,14%. La concentración de la CBG se determinó por medio de un ensayo inmunoradiométrico (Diasource) con un límite de detección de 6,5 mg/L y un coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 8,6% y 10,8%, respectivamente.

Los valores de cortisol sérico se expresaron en

µg/dl; los de cortisol en la saliva, en nmol/L y µg/dl; y los de CBG, en mg/L.

Factores de conversión: nmol/L x 0,036= µg/d; µg/dl x 27,6= nmol/L.

Análisis estadístico

Los datos continuos se expresaron como media y mediana con sus respectivas dispersiones (desvío estándar -DE-/rango) y los categóricos, como números absolutos y medidas de frecuencia (porcentaje). La correlación entre el cortisol sérico y en la saliva fue evaluada usando el test de correlación lineal. Se consideraron diferencias significativas con valor p <0,05. Para comparar el comportamiento del cortisol sérico y en la saliva según la forma de finalización del embarazo, se utilizó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Para comparar los 3 valores de cortisol en la saliva matinales no consecutivos durante el primer mes de vida, se utilizó el análisis de Friedman. El comportamiento de cortisol en la saliva de los

pacientes con valores iguales o menores al primer cuartil en la primera muestra se analizó como la diferencia de los valores de cortisol en la saliva entre la segunda y la primera muestra.

RESULTADOS

Se evaluaron 55 RNT y citados para control y toma de muestras de saliva durante el primer mes de vida, como se observa en la *Figura 1*. Las características clínicas y los resultados se detallan en la *Tabla 1*.

Los resultados de la regresión lineal entre los niveles de cortisol sérico y en la saliva (r= 0,54; P= 0,001) se presentan en la *Figura 2*.

De los 52 pacientes con muestras suficientes, 39 (75%) pudieron ser evaluados en más de

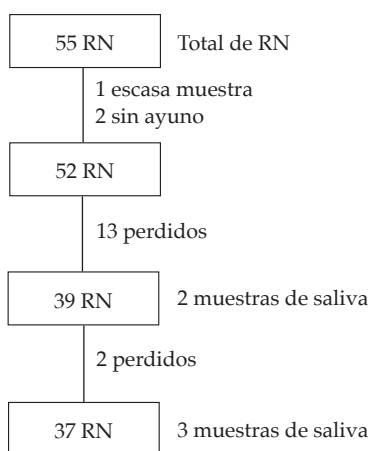
Tabla 1. Características de la población estudiada

VARIABLES CLÍNICAS (n= 52)	Mediana y rango n (%)
Femenino/masculino	26/26 (50%)
Edad gestacional (sem)	39,00 (37,0-41,6)
Peso de nacimiento (g)	3210 (2450-4420)
Longitud corporal (cm)	50,0 (45,0-52,0)
Edad (días)	1,9 (1,5-3,1)
Cortisol sérico (µg/dl)	7,65 (1,0-18,1)
Cortisol en la saliva (nmol/L)	35,88 (5,52-107,64)
CBG (µg/ml) (n= 48)	22,07 (16,5-33,0)
Albúmina (g/dl) (n= 41)	4,10 (3,5-5,2)

Valores expresados como mediana y rango o número de casos y porcentaje.

CBG: globulina ligada al cortisol.

Figura 1. Flujoograma de recién nacidos



RN: recién nacidos.

Figura 2. Correlación entre los niveles de cortisol sérico y en la saliva en 52 muestras basales de recién nacidos de término

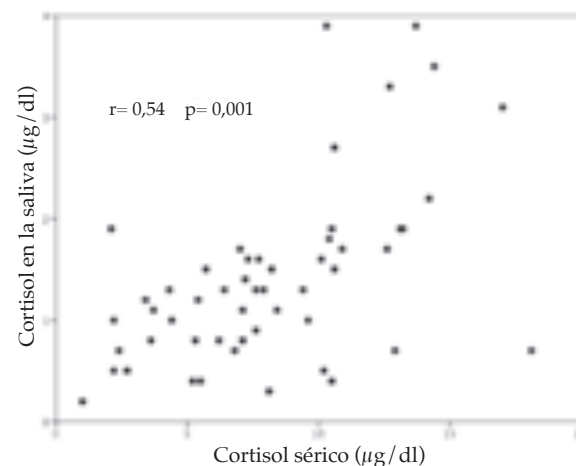
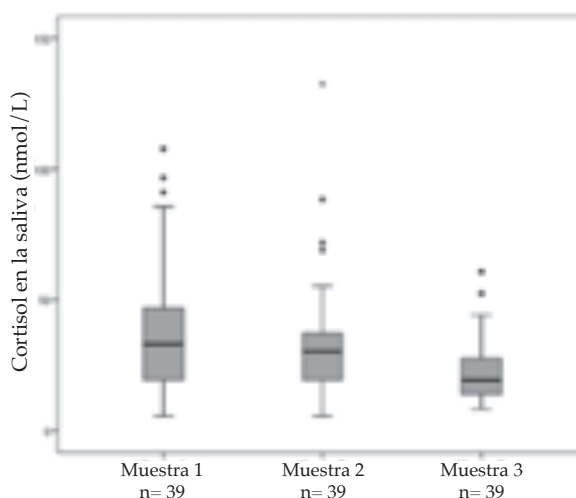


Figura 3. Niveles de cortisol en la saliva durante el primer mes de vida



una ocasión durante el primer mes de vida. La comparación de las mediciones de cortisol en la saliva matinal, no consecutivas durante el primer mes de vida se muestra en la *Figura 3*.

En la muestra 1 (n= 39), obtenida a una mediana de edad de 1,9 días de vida (rango: 1,5-3,1), la mediana de cortisol en la saliva fue de 33,12 nmol/L (rango: 5,52-107,6); en la muestra 2 (n= 39), obtenida a una mediana de edad de 5 días de vida (rango: 3-20 nmol/L), la mediana de cortisol en la saliva fue de 30,3 nmol/L (rango: 5,52-132,48); y, en la muestra 3 (n= 37), obtenida a una mediana de edad de 16 días de vida (rango: 7-30), la mediana de cortisol en la saliva fue de 19,3 nmol/L (rango: 8,28-60,7). Los valores de cortisol en la saliva a lo largo del primer mes de vida no mostraron diferencias estadísticamente significativas (P= 0,99).

En 12 de 16 pacientes con valores de cortisol en la saliva iguales o menores al primer cuartil (22,0 nmol/L), se obtuvo una segunda muestra (*Figura 4*). La diferencia mostró una tendencia a aumentar en 10 pacientes, en 1 disminuyó y, en otro, se mantuvo igual.

La mediana de la CBG sérica fue de 22,07 µg/ml (rango: 16,5-33,0).

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo de RNT, se encontró una correlación entre el cortisol sérico y en la saliva. Esta fue de 0,54, lo cual está en concordancia con lo publicado por Maas y

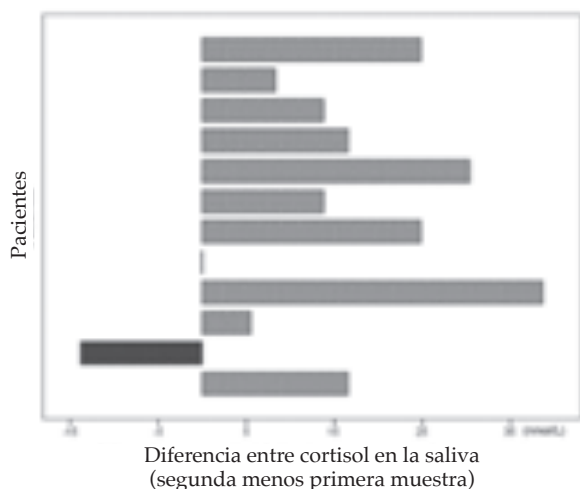
col., quienes, en una revisión sistemática de la literatura, informaron que variaba entre 0,44 y 0,83.¹⁶ De los resultados obtenidos, se desprende que las concentraciones bajas de cortisol en el suero se corresponderían con bajas concentraciones en la saliva. Ello implica que, en condiciones fisiológicas, existiría una proporción de RN sanos que presentarían una "hipocortisolemia fisiológica", la cual podría correlacionarse con los niveles bajos de cortisol en la saliva. Estos hallazgos se encontraron asociados a concentraciones de CBG comparables a las de los adultos, a diferencia de lo publicado,^{8,16,17} lo cual confirmaría que algunos RN presentan una secreción baja de cortisol en esta etapa de la vida.⁶⁻⁸ Hadjian y col., demostraron, mediante equilibrio de diálisis y una técnica adsorbente, una menor capacidad en las proteínas del suero de ligar cortisol en RNT.⁷ Sin embargo, Scott y col., en una muestra de 120 RN prematuros, obtuvieron valores bajos de cortisol que no pudieron explicarlos por el déficit de CBG, ya que los valores de CBG medidos en 61 RN (16 ± 5 mg/L) estaban solo levemente debajo del rango adulto normal (19-45 mg/L).¹⁷

Los bajos niveles de cortisol sérico en algunos de estos niños, probablemente, correspondan a algún fenómeno de inmadurez o tiempos diferentes de involución de la zona fetal adrenal asociados a los bajos niveles de hormona adrenocorticotropina (*adrenocorticotropic hormone*; ACTH, por sus siglas en inglés) y de la 3-β ol-deshidrogenada, como ha sido descrito.¹⁻³ Se ha postulado que la placenta humana sintetiza grandes cantidades de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*; CRH, por sus siglas en inglés), que es liberada a la circulación materna y fetal, lo que resulta en las concentraciones de CRH más altas de la vida. Después del parto, ocurre una disminución abrupta de CRH circulante. Frente a esas circunstancias, las hipótesis serían que el hipotálamo del RN no habría alcanzado la madurez suficiente para secretar CRH o que la hipófisis, habiendo estado expuesta a grandes cantidades de CRH, fuera transitoriamente refractaria a las bajas concentraciones producidas por el hipotálamo del RN.³

La mediana de cortisol sérico fue de 7,65 µg/dl (rango: 1-18,1) de muestras obtenidas de 7:00 a 8:00 con, al menos, 1 hora de ayuno, similares a las reportadas.⁴

En una muestra piloto de RNT entre los 2 y los 7 días de vida alimentados a libre demanda, se

FIGURA 4. Comportamiento del cortisol en la saliva en 12 recién nacidos con valores iguales o menores al primer cuartil en la primera muestra (cada barra corresponde a un paciente)



ha observado que las concentraciones de cortisol sérico obtenidas entre las 10:00 y las 11:00 fueron de $3,5 \pm 2,3 \mu\text{g/dl}$ (media \pm DE) y la mediana, de $2,7 \mu\text{g/dl}$ (rango: 0,7-11,5 $\mu\text{g/dl}$).¹⁸

La mediana de los valores de cortisol en la saliva fue similar a la reportada con mayor dispersión.^{4,11} Esta variabilidad puede ser una limitante para el diagnóstico clínico definitivo de insuficiencia adrenal.

Cabe destacar que la utilización de ácido cítrico resultó útil para obtener muestras de saliva con cantidades adecuadas para procesar en la mayoría de los niños, sin generar efectos adversos y, al utilizarla en todos los RN, se evitó la interferencia que se podría haber producido.

En el muestreo longitudinal de cortisol en la saliva durante las primeras tres semanas de vida, se pudo evaluar más del 70% de la población estudiada; no se evidenciaron cambios significativos respecto de la muestra del día 2 de vida. Sin embargo, la diferencia de los valores de cortisol en la saliva entre la segunda y la primera muestra de pacientes que se encontraban en el primer cuartil o por debajo de este mostró una tendencia a aumentar en 10 de 12 pacientes.

Una limitación de este trabajo fue que el tiempo de ayuno fue referido por la madre sin haber sido corroborado por un testigo. Las muestras se obtuvieron solo los días de semana por disponibilidad del personal. Otra limitación fue que no se pudo medir la ACTH ni la CRH, lo cual puede explicar la presencia de sesgos no advertidos. Los amplios rangos en los resultados de las determinaciones de cortisol en la saliva reflejan la alta variabilidad interindividual, tal como se ha reportado.⁹

El dosaje de cortisol en la saliva podría ser una herramienta que ayudara al diagnóstico de insuficiencia adrenal en estos niños, aunque se precisan más estudios para confirmar estos hallazgos. Existe una proporción de RN normales cuyo cortisol sérico y salival se encuentra en concentraciones bajas, lo que dificulta el diagnóstico de insuficiencia adrenal solamente sobre la base de esta determinación.

CONCLUSIÓN

La determinación de cortisol en la saliva refleja la concentración de cortisol sérica en RN normales. Los bajos niveles de cortisol observados a las 36 horas de vida en los RN normales mostraron una tendencia a incrementarse espontáneamente a lo largo del primer mes de vida.

Agradecimientos

Al Dr. Fernando Ríos por su invaluable contribución en el análisis estadístico, a la Lic. Silvana Varela por el aporte brindado, al Dr. Horacio Repetto por su colaboración y dedicación en la corrección del manuscrito. ■

REFERENCIAS

1. Fernandez E, Watterberg K. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009;29(Suppl 2):S44-9.
2. Voutilainen R. Endocrine pathology of the premature infant-adrenal function [abstract]. *Horm Res* 2009;72(Suppl 3):11.
3. Fernandez E, Montman R, Watterberg K. ACTH and Cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. *J Perinatol* 2008;28(12):797-802.
4. Calixto C, Martinez F, Jorge S, Moreira A, et al. Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140(1):116-8.
5. Francis S, Walker R, Riad-Fahmy D, Hughes D, et al. Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. *J Pediatr* 1987;111(1):129-33.
6. Hadjian A, Chedin M, Cochet C, Chambaz E. Cortisol Binding to proteins in plasma in the human neonate and infant. *Pediatr Res* 1975;9:40-5.
7. Neu M, Laudenslager M, Robinson J. Coregulation in Salivary Cortisol during maternal holding of premature infants. *Biol Res Nurs* 2009;10(3):226-40.
8. Talge N, Donzella B, Kryzer E, Gierens A, et al. It's Not That Bad: Error Introduced by Oral Stimulants in Salivary Cortisol Research. *Dev Psychobiol* 2005;47(4):369-76.
9. Gröschl M, Rauh M, Dörr H. Circadian Rhythm of salivary cortisol, 17 α -Hydroxyprogesterone, and Progesterone in healthy Children. *Clin Chem* 2003;49(10):1688-91.
10. de Weerth C, Zijl C, Buitelaar J. Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Hum Dev* 2003;73(1-2):39-52.
11. Cabral D, Antonini S, Custódio R, Martinelli C Jr, et al. Measurement of Salivary Cortisol as a marker of stress in newborns in a Neonatal Intensive Care Unit. *Horm Res Paediatr* 2013;79(6):373-8.
12. Lejarraga H, Diaz Ballvé, Guerra A. Estudio antropométrico de 1.401 recién nacidos sanos del área urbana de Buenos Aires. *Rev Hosp Niños B Aires* 1976;18:9-21.
13. Magnano CL, Diamond EJ, Gardner JM. Use of salivary cortisol measurements in young infant: a note of caution. *Child Dev* 1989;60(5):1099-101.
14. Van Aken M, Romijn J, Miltenburg J, Lentjes E. Automated measurement of Salivary Cortisol. *Clin Chem* 2003; 49(8):1408-9.
15. Flück CE. Assessing the function of the human adrenal cortex. In Ranke M, Mullis P-E, eds. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. 4th ed. Basel: Karger; 2011. Págs.350-78.
16. Maas C, Ringwald C, Weber K, Engel C, et al. Relationship of Salivary and Plasma Cortisol levels in Preterm Infants: Results of a prospective observational study and systematic review of the literature. *Neonatology* 2014;105(4):312-8.
17. Scott S, Watterberg K. Effect of gestational age, postnatal age and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995;37(1):112-6.
18. Forclaz V, Moratto E, Falco S, Romero E, et al. Growth Hormone (GH), Insulin (I) and Cortisol (F) values in relation to glycaemia (G) in term neonates [abstract]. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 3):1071.

Salivary and serum cortisol levels in newborn infants

María V. Forclaz, M.D.,^a Eduardo Moratto, M.D.,^b Alicia Pennisi, M.D.,^c Siloína Falco, M.D.,^c Graciela Olsen, M.D.,^c Patricia Rodríguez, M.D.,^b Regina Papazian, M.D.,^a and Ignacio Bergadá, M.D.^d

ABSTRACT

Introduction. Given that serum cortisol level interpretation in newborn infants (NBIs) is hard, the objective of this study was to correlate baseline salivary and serum cortisol levels and to describe salivary cortisol levels in the first month of life.

Population and Methods. Descriptive, prospective, longitudinal, and correlational study. Term NBIs were selected from the Division of Neonatology of Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas in 2014. Cortisol was measured in saliva specimens while cortisol, cortisol-binding globulin, and albumin were measured in blood specimens. A linear correlation was performed to relate serum and salivary cortisol levels; Friedman test was conducted to compare cortisol levels during the first month of life, and the difference was used to analyze the performance of values equal to or lower than the first quartile.

Results. Fifty-five NBIs were studied. Serum cortisol: 7.65 (1.0-18.1 $\mu\text{g/dL}$); salivary cortisol: 35.88 (5.52-107.64 nmol/L); cortisol-binding globulin: 22.07 (16.5-33.0 $\mu\text{g/mL}$), expressed as median and range. The correlation coefficient between serum and salivary cortisol was 0.54, $P = 0.001$. Cortisol performance during the first month of life showed no statistically significant differences, and the difference between the second and the first specimen of values equal to or lower than the first quartile increased in 10 out of 12 patients.

Conclusion. The measurement of cortisol in saliva reflects serum cortisol levels in normal NBIs. Some patients had low levels of cortisol at 36 hours of life and showed a trend towards a spontaneous increase during the first month of life.

Key words: newborn infant, salivary cortisol, serum cortisol.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.262>

- a. Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, Buenos Aires, Argentina.
- b. Endocrinology Lab, Laboratory Department, Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, Buenos Aires, Argentina.
- c. Division of Neonatology, Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, Buenos Aires, Argentina.
- d. Department of Endocrinology, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

María V. Forclaz, M.D.:
mforclaz@intramed.net

Funding:

CBG level determination funded by Bodiagnóstico S.A.

Conflict of interest:

None.

Received: 4-7-2016

Accepted: 12-22-2016

INTRODUCTION

Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with cortisol release is critical to maintain stress-induced homeostasis.¹ In the fetus, over 80% of the adrenal cortex consists of the fetal zone that predominantly synthesizes dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S)¹ and low cortisol levels, which account for 3- β -ol-dehydrogenase deficiency.¹⁻³ After birth, the fetal cortex progressively disappears and a concomitant increase in the activity of the enzyme 3- β -ol-dehydrogenase is observed.

Serum cortisol levels in healthy NBIs are low, within a range similar to that observed in those with hormone deficiency. This renders the diagnosis among children with low clinical suspicion of adrenal insufficiency difficult, limiting its diagnostic value and leading to hormone replacement therapy with an uncertain diagnosis. However, it has been described that free hormone fraction level tends to be similar to that observed among adults, apparently secondary to a low serum cortisol-binding globulin (CBG) concentration.^{4,5} Cortisol in saliva is a reliable marker of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity; it correlates with plasma cortisol and reflects plasma free cortisol levels.⁶ Saliva specimens are relatively easy to collect with a non-invasive technique^{6,7} and they can be successfully collected in newborn infants by using different stimulating agents like citric acid^{4,7,8} or lemon juice.

In newborn infants, the correlation between blood and salivary levels has been shown in specimens processed by immunoradiometric assays.⁹ Cortisol measurement in saliva enabled to monitor circadian rhythm variations

To cite: Forclaz MV, Moratto E, Pennisi A, et al. Salivary and serum cortisol levels in newborn infants. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):262-266.

in adrenal activity in newborns and infants^{4,10} and to study the impact of stress on newborn infants in Neonatal Intensive Care Units and in close contact with the mother.^{6,11}

OBJECTIVE

1. To correlate salivary and serum cortisol baseline levels.
2. To determine salivary cortisol levels on serial specimens collected during the first month of life from healthy term NBIs.

MATERIAL AND METHODS

Design: prospective, descriptive, longitudinal, and correlational study.

This study was approved by the Ethics Committee of Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. An informed consent was obtained from one of the NBI's parents or legal guardian.

Population

The sample size was estimated based on previous studies. In NBIs, in order to estimate the median serum morning cortisol level with a 95% confidence interval, considering an error of 3 nmol/L as acceptable, and estimating a 72 nmol/L⁹ variance and a loss of 15% because of different reasons, at least 36 NBIs should be re-enrolled in the study.

Healthy NBIs born in Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, in working days from March 1st to 15th, 2014 were selected. Children born to healthy mothers with a normal pregnancy, born by vaginal or abdominal delivery, with an Apgar score ≥ 7 at 1 minute, documented oral feeding, and a normal physical examination were included. Newborns with congenital malformations, born to mothers who had received corticosteroid treatment and those who had not fasted at least for an hour before specimen collection were excluded. Gestational age (GA) was based on the date of the mother's last menstrual period (LMP); if LMP was uncertain, GA was estimated by an early ultrasound and/or physical examination (Capurro) assessed by 2 qualified professionals. A term newborn was defined as an infant born between ≥ 37 and < 42 completed weeks of gestation; NBI of appropriate weight was defined as a NBI with a birth weight (BW) between the 10th and 90th percentile for the GA; low weight NBI referred to a NBI with a BW below the 10th percentile for the GA; and high weight NBI, if the

BW was above the 90th percentile for the GA.¹²

Relevant population demographic outcome measures were: NBI sex, birth weight (g), length (cm), GA (weeks).

Specimens

Saliva (100 μ L) and peripheral blood (1 mL) specimens were collected, the latter by venipuncture, between 7:00 and 8:00 AM on business days, after 36 hours of life, coinciding with the specimen requested for the neonatal screening. Cortisol was measured in saliva specimens while total cortisol, CBG, and albumin were determined in peripheral blood specimens. Saliva specimens were collected immediately before blood withdrawal, with 1 or more hours of fasting. Salivary secretion was induced by placing 2 drops of 5% citric acid on the tongue, 2 minutes before sample collection.^{4,7,8} To avoid interferences, the stimulating agent was administered to all the infants instead of using it only when specimen collection was difficult.⁸ Gentle examination of the oral cavity was performed to minimize the risk of contamination with milk that could have interfered with the assay.¹³ Saliva specimens were obtained by careful aspiration of the floor of the mouth with soft plastic Pasteur pipettes and were placed in plastic tubes which were kept frozen at -20 °C until their processing.⁴ Peripheral blood specimens were placed in dry tubes, they were centrifuged and kept frozen at -20 °C until their processing.

Additional saliva specimens were collected from those infants who were seen at the office within the first 30 days of life, from 9:00 to 11:00 AM.

Serum and salivary cortisol determinations were performed using automated competitive chemiluminescence immunoassays in an ACCESS analyzer (Beckman-Coulter),¹⁴ without previous collection,^{4,15} with a limit of detection of 0.4 μ g/dL and 11.0 nmol/L, respectively and an inter- and intra-assay coefficient of variation of 6.0% and 2.14%, respectively. CBG concentration was determined by means of an immunoradiometric assay (Diasource) with a limit of detection of 6.5 mg/L and an intra- and inter-assay coefficient of variation of 8.6% and 10.8%, respectively.

Serum cortisol values were expressed in μ g/dL; salivary cortisol levels, in nmol/L and μ g/dL; and CBG values, in mg/L.

Conversion factors: nmol/L \times 0.036 = μ g/d; μ g/dL \times 27.6 = nmol/L.

Statistical analysis

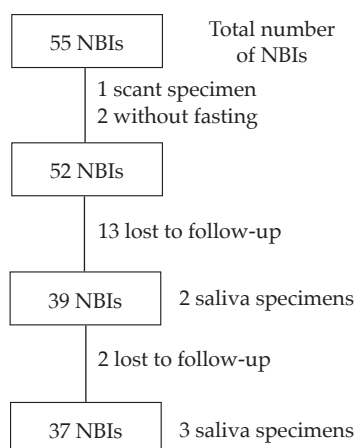
Continuous data were expressed as mean and median with their respective dispersions (standard deviation [SD]/range) whereas categorical data were described as absolute numbers and measures of frequency (percentage). The correlation between serum and salivary cortisol was evaluated with the linear correlation test. Differences were considered significant if the *p* value was < 0.05. The Mann-Whitney-Wilcoxon test was used to compare serum and salivary cortisol performance based on the approach to birthing. The Friedman test was conducted to compare the 3 non-consecutive levels of morning salivary cortisol during the first month of life. The performance of cortisol in patients' saliva with values equal to or lower than the first quartile in the first specimen was analyzed in terms of the difference of salivary cortisol values between the second and the first specimens.

TABLE 1. Characteristics of the population under study

Clinical outcome measures (n= 52)	Median and range n (%)
Female/male	26 / 26 (50%)
Gestational age (weeks)	39.00 (37.0-41.6)
Birth weight (g)	3210 (2450-4420)
Length (cm)	50.0 (45.0-52.0)
Age (days)	1.9 (1.5-3.1)
Serum cortisol (µg/dL)	7.65 (1.0-18.1)
Salivary cortisol (nmol/L)	35.88 (5.52-107.64)
CBG (µg/mL) (n= 48)	22.07 (16.5-33.0)
Albúmin (g/dL) (n= 41)	4.10 (3.5-5.2)

CBG: cortisol-binding globulin.

FIGURE 1. Flowchart of newborn infants



NBIs: newborn infants.

RESULTS

Fifty-five term newborn infants were examined; parents were asked to return for follow-up and saliva specimen collection during the first month of life, as observed in Figure 1. Clinical characteristics and results are described in Table 1.

Linear regression results among serum and salivary cortisol levels ($r = 0.54$, $P = 0.001$) are presented in Figure 2.

Out of the 52 patients with sufficient specimens, 39 (75%) could be evaluated more than once during the first month of life. The comparison of non-consecutive measurements of cortisol in morning saliva during the first month of life is shown in Figure 3.

FIGURE 2. Correlation between serum and salivary cortisol levels in 52 baseline specimens in term newborn infants

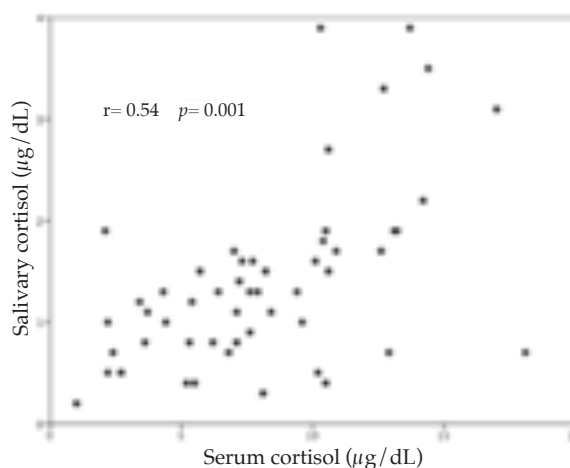
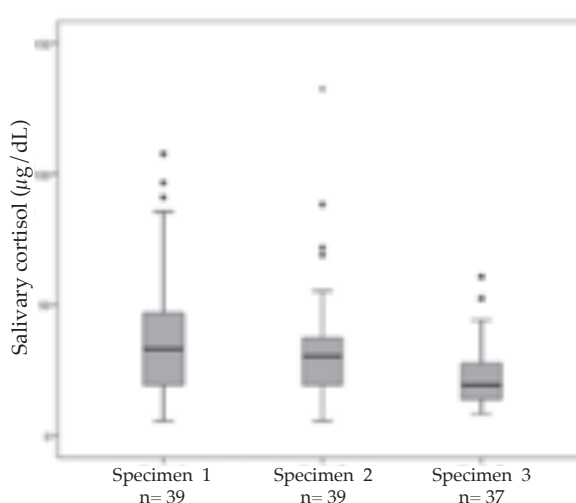


FIGURE 3. Salivary cortisol levels during the first month of life



In specimen 1 (n= 39), obtained at a median age of 1.9 days of life (range: 1.5-3.1), the median salivary cortisol was 33.12 nmol/L (range: 5.52-107.6); in specimen 2 (n= 39), obtained at a median age of 5 days of life (range: 3-20 nmol/L), the median salivary cortisol was 30.3 nmol/L (range: 5.52-132.48); and in specimen 3 (n= 37), obtained at a median age of 16 days of life (range: 7-30), the median salivary cortisol was 19.3 nmol/L (range: 8.28-60.7). Salivary cortisol values along the first month of life showed no statistically significant differences ($P= 0.99$).

In 12 out of the 16 patients with values of salivary cortisol equal to or lower than the first quartile (22.0 nmol/L), a second specimen was obtained (Figure 4). The difference described an upward trend in 10 patients, a decreasing trend in 1, and it remained without changes in 1.

Median serum CBG was 22.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (range: 16.5-33.0).

DISCUSSION

In this prospective study on term NBIs, a correlation was found between serum and salivary cortisol levels. Such correlation was 0.54, which is consistent with what has been published by Maas et al. who, in a systematic review of the literature, reported that it varied between 0.44 and 0.83.¹⁶ Based on the results, it is inferred that low serum cortisol concentrations would match low salivary cortisol concentrations. This implies that, under physiological conditions,

there would be a rate of healthy NBIs that would have “physiological hypocortisolemia,” which may correlate with low salivary cortisol levels. These findings –which are different from those published in the literature– are associated with CBG concentrations comparable to that of adults,^{8,16,17} which would confirm that some NBIs have a low cortisol secretion at this stage of life.⁶⁻⁸ Hadjian et al. showed, by means of balance of dialysis and an adsorbent technique, a lower capacity in serum proteins to bind cortisol in term NBIs.⁷ However, Scott et al., in a sample of 120 preterm NBIs, obtained low cortisol values that could not account for CBG deficit since CBG values determined in 61 NBIs ($16 \pm 5 \text{ mg}/\text{L}$) were only slightly below the normal adult range (19-45 mg/L).¹⁷

It is likely that low serum cortisol levels in some of these infants correspond to a phenomenon of immaturity or to different disappearance times in the adrenal fetal zone associated with low adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and 3- β -ol-dehydrogenase levels, as described.¹⁻³ It has been postulated that the human placenta synthesizes large quantities of corticotropin-releasing hormone (CRH), which is released by maternal and fetal circulation resulting in the highest CRH concentrations in life. After birth, there is an abrupt decrease in circulating CRH. Based on the above, the hypotheses would be that, in the NBI, the hypothalamus has not reached sufficient maturity to release CRH or that the pituitary gland, having been exposed to large amounts of CRH, would be temporarily refractory to the low concentrations produced by the hypothalamus in the NBI.³

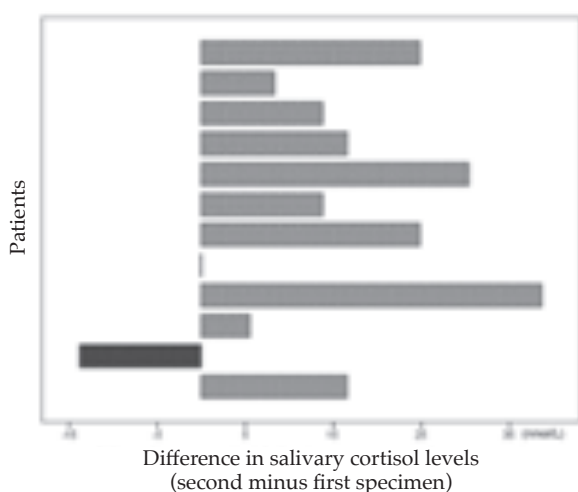
Median serum cortisol was 7.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (range: 1-18.1) in specimens obtained from 7:00 to 8:00 AM with, at least, 1 hour of fasting, similar to what has been reported.⁴

In a pilot sample of NBIs between 2 and 7 days of life, fed on demand, it has been observed that serum cortisol concentrations obtained between 10:00 and 11:00 AM were $3.5 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{dL}$ (mean \pm SD) whereas the median was 2.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (range: 0.7-11.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$).¹⁸

Median salivary cortisol levels were similar to those reported with a higher dispersion.^{4,11} This variability can be a limiting factor for the definite clinical diagnosis of adrenal insufficiency.

It is worth pointing out that the use of citric acid was useful to obtain saliva specimens in adequate quantities to process in most of the infants without adverse events and, by using it in all NBIs, any interference was prevented.

FIGURE 4. Performance of salivary cortisol in 12 newborn infants born with levels equal to or lower than the first quartile in the first specimen (each bar corresponds to a patient)



In the longitudinal sampling of salivary cortisol during the first three weeks of life, more than 70% of the study population was evaluated; no significant changes were seen regarding the specimen collected on the second day of life. However, the difference of salivary cortisol values between the second and the first specimens of patients who were within or below the first quartile showed an upward trend in 10 out of 12 patients.

A limitation of this study was that the fasting time was reported by the mother without having been checked by a witness. Specimens were obtained only during business days because of staff availability. Another limitation was that neither ACTH nor CRH could be measured, which may account for the presence of inadvertent biases. The wide ranges in the results of salivary cortisol determinations reflect the high inter-individual variability, as reported.⁹

Salivary cortisol determinations could be a tool for the diagnosis of adrenal insufficiency in these infants, although further studies are necessary to confirm these findings. There is a rate of normal NBIs whose serum and salivary cortisol levels are low, which renders the diagnosis of adrenal insufficiency difficult if only this measurement is taken into account.

CONCLUSION

The measurement of cortisol in saliva reflects serum cortisol levels in normal NBIs. Low levels of cortisol observed at 36 hours of life in normal NBIs showed a trend towards a spontaneous increase during the first month of life. ■

Acknowledgments

We would like to thank Fernando Ríos, M.D., for his outstanding collaboration in the statistical analysis, Silvana Varela, B.S., for her contribution, and Horacio Repetto, M.D., for his collaboration and dedication to editing this article.

REFERENCES

1. Fernandez E, Watterberg K. Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009; 29(Suppl 2):S44-9.
2. Voutilainen R. Endocrine pathology of the premature infant-adrenal function [abstract]. *Horm Res* 2009;72(Suppl 3):11.
3. Fernandez E, Montman R, Watterberg K. ACTH and Cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. *J Perinatol* 2008;28(12):797-802.
4. Calixto C, Martinez F, Jorge S, Moreira A, et al. Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140(1):116-8.
5. Francis S, Walker R, Riad-Fahmy D, Hughes D, et al. Assessment of adrenocortical activity in term newborn infants using salivary cortisol determinations. *J Pediatr* 1987;111(1):129-33.
6. Hadjian A, Chedin M, Cochet C, Chambaz E. Cortisol binding to proteins in plasma in the human neonate and infant. *Pediatr Res* 1975;9:40-5.
7. Neu M, Laudenslager M, Robinson J. Coregulation in Salivary Cortisol during maternal holding of premature infants. *Biol Res Nurs* 2009;10(3):226-40.
8. Talge N, Donzella B, Kryzer E, Gierens A, et al. It's Not That Bad: Error Introduced by Oral Stimulants in Salivary Cortisol Research. *Dev Psychobiol* 2005;47(4):369-76.
9. Gröschl M, Rauh M, Dörr H. Circadian Rhythm of salivary cortisol, 17 α -Hydroxyprogesterone, and Progesterone in healthy Children. *Clin Chem* 2003;49(10):1688-91.
10. de Weerth C, Zijl C, Buitelaar J. Development of cortisol circadian rhythm in infancy. *Early Hum Dev* 2003;73(1-2): 39-52.
11. Cabral D, Antonini S, Custódio R, Martinelli C Jr, et al. Measurement of Salivary Cortisol as a marker of stress in newborns in a Neonatal Intensive Care Unit. *Horm Res Paediatr* 2013;79(6):373-8.
12. Lejarraga H, Diaz Ballvé, Guerra A. Estudio antropométrico de 1.401 recién nacidos sanos del área urbana de Buenos Aires. *Rev Hosp Niños B Aires* 1976;18:9-21.
13. Magnano CL, Diamond EJ, Gardner JM. Use of salivary cortisol measurements in young infant: a note of caution. *Child Dev* 1989;60(5):1099-101.
14. Van Aken M, Romijn J, Miltenburg J, Lentjes E. Automated measurement of Salivary Cortisol. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1408-9.
15. Flück CE. Assessing the function of the human adrenal cortex. In Ranke M, Mullis P-E, eds. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. 4th ed. Basel: Karger; 2011. Pages 350-78.
16. Maas C, Ringwald C, Weber K, Engel C, et al. Relationship of Salivary and Plasma Cortisol levels in Preterm Infants: Results of a prospective observational study and systematic review of the literature. *Neonatology* 2014;105(4):312-8.
17. Scott S, Watterberg K. Effect of gestational age, postnatal age and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995;37(1):112-6.
18. Forclaz V, Moratto E, Falco S, Romero E, et al. Growth Hormone (GH), Insulin (I) and Cortisol (F) values in relation to glycaemia (G) in term neonates [abstract]. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 3):1071.

Evaluación neuropsicológica en niños y adolescentes con fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia y su relación con los niveles de fenilalanina plasmática

Neuropsychological assessment among children and adolescents with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia and its relationship with plasma phenylalanine levels

Dra. María B. González García^a, Dr. Pablo Conde-Guzon^b, Lic. Carlos Alcalde Martín^a, Dra. María J. Conde-Guzon^b y Dr. Roberto Velasco Zúñiga^a

RESUMEN

Aunque, con tratamiento precoz, los pacientes con fenilcetonuria pueden presentar niveles de inteligencia normales, es importante optimizar el control dietético para mantener niveles de fenilalanina adecuados y poder desarrollar su potencial intelectual sin alteraciones en sus tareas diarias por déficits en las funciones ejecutivas. Se presenta una serie de 26 pacientes, diagnosticados y tratados precozmente, a quienes se realizó una evaluación psicométrica junto con determinaciones de fenilalanina a lo largo de su vida y en el momento de realización de los tests. Se observa una tendencia a la relación inversa entre el cociente intelectual y la fenilalanina concurrente, la mediana de fenilalanina y el cociente fenilalanina/tirosina, así como una tendencia a la relación negativa entre las funciones ejecutivas y los valores de fenilalanina concurrentes y durante la vida.

Palabras clave: fenilcetonuria, inteligencia, función ejecutiva, fenilalanina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.267>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.267>

- a. Hospital Universitario Río Hortega, Servicio de Pediatría, Valladolid (España).
- b. Universidad de León, Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico.

Cómo citar: González García MB, Conde-Guzon P, Alcalde Martín C, et al. Evaluación neuropsicológica en niños y adolescentes con fenilcetonuria e hiperfenilalaninemia y su relación con los niveles de fenilalanina plasmática. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):267-273.

Correspondencia:

Dra. María B. González García,
bgonzalezgarcia@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 7-10-2016

Aceptado: 16-12-2016

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva descrita por primera vez en 1934 por el médico noruego Asbjørn Fölling. Del gen causante, localizado en el cromosoma 12q23.1, se han descrito más de 500

mutaciones.¹ Se produce por un déficit de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa, que convierte la fenilalanina en tirosina, con aumento de los niveles de fenilalanina y disminución de los de tirosina en la sangre y los tejidos. Esto provoca discapacidad intelectual si no se diagnostica y trata precozmente mediante dieta especial con bajo o nulo aporte de proteínas naturales y suplementos de aminoácidos libres de fenilalanina.²

Se diferencian dos grupos de pacientes: los que padecen fenilcetonuria y precisan tratamiento dietético para mantener niveles de fenilalanina dentro de los límites recomendables y los que padecen hiperfenilalaninemia benigna, que, por lo general, no precisan más que vigilancia periódica de las cifras de fenilalanina plasmática, pero sin tratamiento dietético.

El tratamiento se debe iniciar lo más precozmente posible y se recomienda mantenerlo de por vida debido a la relación existente entre el control dietético y el cociente intelectual (CI).³ Se recomienda iniciar tratamiento dietético en los pacientes que presentan valores de fenilalanina mayores de 6 mg/dl y vigilar con controles frecuentes a aquellos que presenten, en los primeros años de vida, valores de entre 2 y 6 mg/dl por si fuera necesario iniciar dieta por descompensaciones debidas a enfermedades propias de la edad.¹

Las recomendaciones sobre los límites en los niveles de fenilalanina están siendo revisadas. Según la corriente americana, se deben mantener valores de entre 2 y 6 mg/dl,³ pero, según corrientes europeas, se deberían mantener valores menores de 4 mg/dl.⁴ En lo que se está de acuerdo desde hace unos años es en la importancia de mantener estos niveles no solamente durante la infancia, sino durante toda la vida.⁵

También se observan déficits en las funciones ejecutivas, como planificación, organización y memoria operativa, a pesar de un buen control dietético, y se asocian, igualmente, los niveles de fenilalanina a los resultados en los tests que las evalúan.⁶ La velocidad de procesamiento se ve afectada en los pacientes con fenilcetonuria, lo cual parece relacionarse también con la afectación de las funciones ejecutivas.⁷

Por ello, es importante mantener los valores de fenilalanina en rangos de normalidad y controlar su variabilidad, ya que se ha observado que, a mayor variabilidad, peores resultados en el CI y las funciones ejecutivas.^{8,9}

En este estudio, se analizó la relación entre los valores de fenilalanina plasmática y los resultados de diversos tests neuropsicológicos aplicados a pacientes con fenilcetonuria que seguían tratamiento dietético y pacientes con hiperfenilalaninemia benigna para evaluar su nivel de inteligencia y las funciones ejecutivas, y buscar una relación con los valores de fenilalanina plasmática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participantes: La muestra de pacientes del estudio fue extraída de la consulta de Metabolopatías del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, hospital de tercer nivel y centro de referencia de enfermedades metabólicas para la comunidad de Castilla y León, que realiza el seguimiento y tratamiento a 20 pacientes con fenilcetonuria y a 26 con hiperfenilalaninemia benigna. De estos pacientes, se contactó con 26, que tenían edades entre 6 y 18 años (para que fuesen válidas las pruebas neuropsicológicas que se iban a realizar), de los cuales 16 padecían hiperfenilalaninemia benigna y 10, fenilcetonuria. Todos accedieron a participar en el estudio. Todos los pacientes habían sido diagnosticados mediante pesquisa neonatal. La muestra de pacientes con fenilcetonuria consistía en 6 niñas y 4 niños de entre 10 y 18 años que habían sido tratados precozmente con dieta baja en proteínas y con la cual seguían en el momento del estudio. La muestra de pacientes con hiperfenilalaninemia

benigna consistía en 6 niñas y 10 niños de entre 6 y 16 años que no precisaban dieta en el momento del estudio.

Intervenciones y medidas: Se realizó una revisión de las historias clínicas informatizadas para obtener los datos de niveles de fenilalanina a lo largo de la vida y se obtuvieron también los niveles de fenilalanina el día del estudio psicométrico (niveles de fenilalanina concurrente).

Los niveles de fenilalanina de los pacientes fueron determinados mediante cromatografía líquida de alta resolución (sistema cromatográfico UPLC Acquity acoplado a un detector de masas triple cuadrupolo Xevo TQ MS, fabricados por Waters Corporation, Milford, MA, USA). Se obtuvieron también los niveles de tirosina de los pacientes con fenilcetonuria y de 6 de los que presentaban hiperfenilalaninemia el día de los tests psicométricos mediante una muestra plasmática analizada por cromatografía líquida de alta resolución.

Para la estimación de los perfiles neuropsicológicos, se utilizaron la escala Wechsler de inteligencia para niños (*Wechsler Intelligence Scale for Children*; WISC-IV, por sus siglas en inglés), el test de copia de una figura compleja de A. Rey y el test de colores y palabras (Stroop) de Charles J. Golden. El instrumento de evaluación del estudio fue la prueba d2, test de atención.

La WISC-IV (2003, la adaptación a la población española 2005) está formada por 15 pruebas (10 principales y 5 opcionales) por las que se obtiene un perfil de puntuaciones escalares, un CI total y cuatro índices: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Es útil para evaluar dificultades de aprendizaje, funciones ejecutivas, lesiones cerebrales traumáticas, altas capacidades, discapacidad intelectual y otras alteraciones médicas y neurológicas.

Las escalas de Wechsler tienen una utilidad importante en el diagnóstico neuropsicológico.^{10,11} En niños con fenilcetonuria, han sido ampliamente utilizadas.^{2,8,12,13}

El test de copia de una figura compleja de Rey es uno de los tests llamados "gestálticos", utilizados para el examen de las funciones cognitivas en pacientes con lesión cerebral o con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.¹⁴ La tarea de esta prueba consiste en copiar primero y reproducir después, de memoria, una figura de estructura compleja. Muy utilizada con niños, aprecia el nivel del desarrollo perceptivo-motor, la atención y la memoria visual inmediata.

El test de colores y palabras (*Stroop*) de Charles J. Golden (adaptación española de TEA ediciones) es un test atencional que se encarga de evaluar la habilidad para resistir la interferencia de tipo verbal, por lo que es una buena medida de la atención selectiva.¹⁵

El instrumento de evaluación del estudio fue la prueba d2, test de atención, elaborada por Rolf Brickenkamp.¹⁶ Este test supone una medida concisa de la atención selectiva y la concentración mental. Puede definirse la atención selectiva como “la capacidad para centrarse en uno o dos estímulos importantes, mientras se suprime deliberadamente la consciencia de otros estímulos distractores”.¹⁷

Análisis estadístico: Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico Stata[®] 12 (Stata Corp., College Station, TX). Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o como medianas y rango intercuartílico (*interquartile range*; IQR, por sus siglas en inglés), dependiendo de que presentasen distribución normal o no, respectivamente. Las variables categóricas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Se analizó, mediante correlación de Pearson, la relación entre los valores de fenilalanina en la sangre y los resultados de los tests psicométricos.

Normas éticas: El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega, Área Oeste de Valladolid. Se obtuvo el consentimiento informado para la participación en el estudio y para la obtención de muestras biológicas destinadas a la investigación firmado por los propios pacientes o por sus tutores legales en caso de minoría de edad. En los menores de edad, asimismo, se obtuvo el asentimiento verbal por su parte para participar en el estudio.

RESULTADOS

Se analizaron datos de 26 pacientes, 10 con fenilcetonuria y 16 con hiperfenilalaninemia benigna. De aquellos diagnosticados con fenilcetonuria, 4 fueron varones, y la media de edad en años cumplidos fue de 12,5 (DE: 2,8). Entre los pacientes con hiperfenilalaninemia, 10 fueron varones, con una media de edad de 11,1 años cumplidos (DE: 2,8).

Para cada paciente, se calculó el P₅₀ de sus valores de fenilalaninemia desde el diagnóstico. La media de estos valores entre los pacientes con fenilcetonuria fue de 5,72 mg/dl (DE: 1,13), mientras que, en los pacientes con diagnóstico de hiperfenilalaninemia, este valor fue de 3,57 mg/dl (DE: 0,90) ($p < 0,001$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las medias de los valores de fenilalanina medida el día de la realización de los tests psicométricos; este valor fue de 9,70 mg/dl (DE: 4,84) en los pacientes con fenilcetonuria, por 3,79 mg/dl (DE: 1,20) en aquellos con hiperfenilalaninemia ($p < 0,001$). (Tabla 1)

Los valores de CI obtenidos mediante el test de Wechsler seguían una distribución normal con una media de 107 y una DE de 11,12.

En la Tabla 2, se observan los resultados de las pruebas de los tests neuropsicológicos en los pacientes con fenilcetonuria y en los pacientes con hiperfenilalaninemia, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos, salvo en la puntuación del test d2, a favor del grupo de pacientes con hiperfenilalaninemia.

En la Tabla 3, figuran los coeficientes de correlación entre los valores sanguíneos de fenilalanina y el CI para cada grupo. Se observa una relación negativa entre los valores de fenilalanina el día de la realización de los tests y el CI. Esta relación es estadísticamente

TABLA 1. Características poblacionales y valores de fenilalanina en el grupo de pacientes con fenilcetonuria y en el grupo de pacientes con hiperfenilalaninemia benigna

	Fenilcetonuria	Hiperfenilalaninemia benigna
Total de pacientes	10	16
Edad media (DE)	12,5 (DE: 2,8)	11,1 (DE: 2,8)
Género (varones/mujeres)	4/6	10/6
Valores de fenilalanina desde el diagnóstico (mg/dl)	5,72 ± 1,13	3,57 ± 0,90
Valores de fenilalanina el día de los tests psicométricos (mg/dl)	9,70 ± 4,84	3,79 ± 1,20

DE: desviación estándar.

significativa para el grupo de pacientes con hiperfenilalaninemia, no así para el grupo de pacientes con fenilcetonuria. No se han obtenido relaciones estadísticamente significativas entre el CI y la mediana de fenilalanina plasmática a lo largo de la vida de los pacientes o entre el CI y el cociente entre fenilalanina y tirosina en el momento de la realización de los tests.

Se formaron grupos en nuestra muestra según los valores de fenilalanina concurrente el día de realización de los tests. En la *Tabla 4*, se ve que las medias de las distintas pruebas, si se comparan entre los que tienen ≥ 6 mg/dl y el resto, son claramente favorables al segundo grupo. Este

hecho es explicable por el distinto grado de gravedad de la enfermedad de los 2 grupos de pacientes. El CI es menor en 8 puntos en el grupo de fenilalanina concurrente ≥ 6 mg/dl respecto al de < 6 mg/dl.

En la *Tabla 5*, se ve la comparación de las medias de los distintos tests neuropsicológicos entre el grupo de pacientes con fenilalanina concurrente < 4 mg/dl y ≥ 4 mg/dl. Se puede intuir una tendencia a tener mejores resultados en el grupo de menor fenilalanina el día de la prueba. Se observa que el CI también tiende a ser menor cuanto mayor sea el nivel de fenilalanina concurrente.

TABLA 2. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones percentiladas en los tests de evaluación neuropsicológica según el tipo de hiperfenilalaninemia

Test		Fenilcetonuria (N= 10)	Hiperfenilalaninemia (N= 16)
Escala de inteligencia de Wechsler	Cubos	41,60 \pm 19,12	45,13 \pm 29,80
	Semejanzas	59,06 \pm 26,16	74,56 \pm 19,33
	Dígitos	45,00 \pm 27,20	55,75 \pm 28,21
	Conceptos	62,00 \pm 22,20	61,88 \pm 25,59
	Claves	69,90 \pm 23,00	61,00 \pm 28,03
	Vocabulario	73,30 \pm 26,90	72,88 \pm 21,25
	Letras y números	47,80 \pm 25,39	53,31 \pm 25,09
	Matrices	46,70 \pm 20,91	53,19 \pm 29,06
	Comprensión	47,86 \pm 29,10	55,57 \pm 25,97
	Búsqueda de símbolos	82,50 \pm 23,84	64,91 \pm 27,11
	Figuras incompletas	33,40 \pm 14,32	28,44 \pm 17,30
	Animales	75,40 \pm 22,33	60,75 \pm 28,24
	Información	55,59 \pm 24,94	62,75 \pm 20,83
	Comprensión verbal	62,77 \pm 28,02	75,44 \pm 19,07
	Razonamiento perceptivo	48,40 \pm 10,18	53,13 \pm 29,53
	Memoria de trabajo	45,00 \pm 23,17	53,85 \pm 28,15
Velocidad de procesamiento	81,30 \pm 12,30	67,75 \pm 27,28	
Test de atención d2	Comisiones	15,10 \pm 8,63	33,31 \pm 27,84
Test de copia y reproducción de una figura compleja de Rey	Copia	80,60 \pm 29,89	88,63 \pm 15,13
	Tiempo	59,10 \pm 34,32	58,94 \pm 29,33
	Memoria	56,20 \pm 29,81	51,19 \pm 29,70
Test de colores y palabras de Stroop	Resistencia interferencia	4,19 \pm 5,44	1,89 \pm 5,79

TABLA 3. Valores del coeficiente de correlación de Pearson entre los valores sanguíneos de fenilalanina y tirosina y el cociente intelectual

	HPB (N = 16)	PKU (N = 10)
Fenilalanina concurrente ¹	-0,608	-0,060
Mediana de fenilalanina ²	-0,232	0,131
Fenilalanina/tirosina ³	-0,273	0,329

* En negrita, están señalados los valores que presentaron un valor de $p < 0,05$.

HPB: pacientes diagnosticados de fenilalaninemia benigna; PKU: pacientes con fenilcetonuria.

NOTA: ¹ Fenilalaninemia en el momento de realización del test; ² Mediana de los valores históricos de fenilalanina de cada paciente; ³ Cociente entre los valores sanguíneos de fenilalanina y tirosina en el momento de realización del test (el cociente fenilalanina/tirosina solo se determinó en 6 pacientes del grupo HPB).

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, hay un predominio de pacientes con hiperfenilalaninemia, en una

proporción similar a la que ocurre en la población española, que contrasta con lo que sucede en los países norteamericanos, donde predominan las

TABLA 4. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en los tests de evaluación neuropsicológica en el grupo de pacientes con fenilalanina concurrente menor de 6 mg/dl o mayor de 6 mg/dl o igual el día de realización de los tests

Test		Fenilalanina < 6 mg/dl (N= 17)	Fenilalanina ≥ 6 mg/dl (N= 9)
Escala de inteligencia de Wechsler	Cubos	47,53 ± 27,49	36,67 ± 22,09
	Semejanzas	72,15 ± 22,80	61,89 ± 21,19
	Dígitos	56,71 ± 26,62	42,00 ± 28,92
	Conceptos	61,12 ± 26,61	63,44 ± 23,81
	Claves	67,65 ± 24,47	58,33 ± 29,45
	Vocabulario	72,35 ± 22,08	74,33 ± 26,13
	Letras y números	54,59 ± 24,86	44,78 ± 24,95
	Matrices	53,77 ± 28,24	44,89 ± 21,33
	Comprensión	57,45 ± 27,01	43,44 ± 25,67
	Búsqueda de símbolos	66,15 ± 28,17	82,11 ± 21,91
	Figuras incompletas	29,71 ± 17,55	31,56 ± 13,87
	Animales	63,47 ± 28,73	71,89 ± 22,76
	Información	61,76 ± 21,99	56,67 ± 23,80
	Comprensión verbal	74,52 ± 20,35	63,11 ± 27,66
	Razonamiento perceptivo	53,82 ± 27,42	46,56 ± 15,06
	Memoria de trabajo	55,09 ± 27,16	41,67 ± 23,28
	Velocidad de procesamiento	71,59 ± 23,00	75,56 ± 25,25
CI	109,29 ± 12,17	102,67 ± 7,63	
Test de atención d2	Comisiones	14,56 ± 7,45	35,53 ± 27,38
Test de copia y reproducción de una figura compleja de Rey	Copia	91,59 ± 8,30	74,11 ± 33,49
	Tiempo	58,41 ± 28,49	60,11 ± 36,25
	Memoria	50,24 ± 29,76	58,56 ± 29,15

CI: cociente intelectual.

TABLA 5. Medias y desviaciones estándar de las puntuaciones en los tests de evaluación neuropsicológica en el grupo de pacientes con fenilalanina concurrente menor de 4 mg/dl o mayor de 4 mg/dl o igual el día de realización de los tests

Test		Fenilalanina < 4 mg/dl (N= 11)	Fenilalanina ≥ 4 mg/dl (N= 15)
Escala de inteligencia de Wechsler	Cubos	52,64 ± 30,89	38,17 ± 18,63
	Semejanzas	80,82 ± 13,08	56,27 ± 29,22
	Dígitos	63,82 ± 27,60	43,67 ± 20,70
	Conceptos	68,00 ± 24,03	48,50 ± 22,11
	Claves	64,91 ± 25,36	72,67 ± 24,16
	Vocabulario	75,82 ± 20,03	66,00 ± 26,12
	Letras y números	54,19 ± 25,71	55,33 ± 25,59
	Matrices	52,64 ± 32,35	55,83 ± 21,23
	Comprensión	60,00 ± 24,29	52,77 ± 33,38
	Búsqueda de símbolos	70,96 ± 25,11	57,33 ± 33,70
	Figuras incompletas	31,00 ± 16,27	27,33 ± 21,11
	Animales	68,27 ± 27,06	54,67 ± 32,14
	Información	62,09 ± 16,48	61,15 ± 31,68
	Comprensión verbal	79,36 ± 15,59	65,62 ± 26,31
	Razonamiento perceptivo	59,36 ± 30,63	43,67 ± 18,37
	Memoria de trabajo	58,96 ± 28,09	48,00 ± 26,25
	Velocidad de procesamiento	72,73 ± 24,56	69,50 ± 21,86
CI	111,82 ± 12,91	104,67 ± 10,03	
Test de atención d2	Comisiones	31,00 ± 22,98	35,33 ± 36,45
Test de copia y reproducción de una figura compleja de Rey	Copia	90,55 ± 9,06	93,50 ± 7,04
	Tiempo	57,46 ± 30,30	60,17 ± 27,48
	Memoria	45,91 ± 27,64	58,17 ± 34,50

CI: cociente intelectual.

formas más graves.¹⁸

En varios estudios, se ha observado que, con el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria y su inicio precoz de tratamiento dietético, los pacientes pueden presentar una función intelectual dentro de valores normales, aunque en límites levemente más bajos que controles sanos.^{4,19} A diferencia de estos estudios, en nuestro grupo de pacientes, se observa un CI en valores ligeramente superiores a la normalidad.

También se ha demostrado que los pacientes con hiperfenilalaninemia tienen una incidencia de problemas neuropsicológicos mayores que en la población sana.^{20,21}

Existe una relación entre la función intelectual y los valores de fenilalanina plasmática a lo largo de la vida, sobre todo, en períodos críticos de desarrollo neurológico, pero también se ha observado relación con los valores concurrentes de fenilalanina en el momento de la realización de los tests.^{12,22} En nuestro grupo de pacientes, hay una tendencia a la relación inversa entre el CI y la fenilalanina concurrente, la mediana de fenilalanina y el cociente fenilalanina/tirosina.

Además de evaluar la función intelectual mediante el CI, cada vez, se da más importancia a los déficits en las funciones ejecutivas, ya que, aunque tengan CI normales, pueden presentar dificultades en la vida diaria por estas limitaciones en ciertas funciones ejecutivas.^{13,23}

Las puntuaciones en los tests que evalúan funciones ejecutivas se relacionan negativamente con los valores de fenilalanina plasmática.^{24,25} En nuestros pacientes, se detecta una tendencia a la relación negativa entre la mayoría de las funciones ejecutivas evaluadas y los valores de fenilalanina concurrentes y a lo largo de la vida.

Como ya se ha descrito en otros estudios, hay diferencias en cuanto a los resultados en las funciones ejecutivas, que son peores en pacientes con hiperfenilalaninemia sin dieta que en pacientes con fenilcetonuria en tratamiento dietético precoz.²⁰ Esto lleva a pensar que no es suficiente con mantener los valores de fenilalanina por debajo de ciertos límites, sino que habría que procurar que fueran lo más bajos posible.

Los estudios más recientes sobre el umbral de fenilalaninemia para iniciar tratamiento se basan en los diferentes resultados que se obtienen en los pacientes con niveles de fenilalanina por debajo de 4 mg/dl y los pacientes entre 4 y 6 mg/dl.⁴ En nuestro grupo de pacientes, se muestra una tendencia de mejorar los resultados en las pruebas de la función ejecutiva de forma lineal al

disminuir los niveles de fenilalanina; este hecho es más marcado en los pacientes sin tratamiento, formas benignas. A la luz de estos resultados, nuestros datos apoyan la idea ya propuesta por otros autores de disminuir los límites aceptables de fenilalanina plasmática.

El concepto clásico del objetivo de tratamiento en fenilcetonuria ha ido cambiando con los diversos estudios realizados a lo largo del tiempo: desde el año 2000, cuando se introduce la idea de la "diet for life",^{26,27} hasta los trabajos actuales, que indican que los objetivos del tratamiento deben ser intentar conseguir el máximo potencial de la capacidad intelectual y, como se ve en nuestros resultados, que las elevaciones de fenilalanina puntuales también se correlacionan con un menor rendimiento en los tests de la función ejecutiva.⁹ Esto nos introduce la idea de que una dieta más estricta de forma puntual podría mejorar los resultados en la vida diaria de nuestros pacientes. En momentos de necesidad de un mayor rendimiento intelectual, un control con menores niveles de fenilalaninemia debería ir asociado a mejores resultados en la vida diaria, como el rendimiento laboral o académico. Sería necesario realizar más estudios que evaluaran la influencia de los valores de fenilalanina plasmática en la vida diaria de los pacientes, así como en cuanto a la salud mental y las funciones sociales, ya que se han visto diferencias respecto a sujetos sanos.^{28,29} Sería interesante estudiar los beneficios de este control más estricto para mantener los valores de fenilalanina lo más bajos posible en pacientes con hiperfenilalaninemias en épocas que requieran alto rendimiento intelectual, como exámenes.

Se puede afirmar que no solo es importante evitar aumentos mantenidos de fenilalanina plasmática, sino que los aumentos puntuales pueden también provocar alteraciones neuropsicológicas, y que hay un nuevo horizonte abierto respecto a la disminución de los valores aceptables de fenilalanina plasmática para alcanzar el máximo potencial intelectual de estos pacientes.

No es sencillo poder realizar baterías de tests psicológicos tan exhaustivas como las de este estudio, que, además, han sido todas aplicadas por el mismo equipo neuropsicológico, lo que aumenta su validez interna.

CONCLUSIONES

Nuestros pacientes presentan un CI en rangos de normalidad con tendencia a la relación con los niveles de fenilalanina plasmática.

Se aprecia una relación negativa entre la mayoría de las funciones ejecutivas evaluadas y los valores de fenilalanina concurrentes y a lo largo de la vida. ■

REFERENCIAS

- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200.
- Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, et al. Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp* 2010;25(1):60-6.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014;16(2):121-31.
- Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevill LM, van der Meere JJ, et al. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr* 2014;164(4):895-9.e2.
- Demirkol M, Giżewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104(Suppl):S31-9.
- Crossley LH, Anderson PJ. Función neuropsicológica en la fenilcetonuria tratada precozmente: una revisión. *Ann Nestlé (Esp)* 2010;68(2):79-89.
- Janos AL, Grange DK, Steiner RD, White DA. Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology* 2012;26(6):735-43.
- Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, et al. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2014;111(4):445-51.
- Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):418-23.
- Manga D, Fournier C. Neuropsicología clínica infantil: Estudio de casos en edad escolar. Madrid: Universitas; 1997.
- Conde-Guzon PA, Cancho-Candela R. Epilepsia generalizada idiopática con ausencias típicas tratadas con ácido valproico: alteraciones neuropsicológicas. *Rev Neurol* 2012;55(2):65-73.
- Cappelletti S, Cotugno G, Goffredo BM, Nicolò R, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr* 2013;34(6):392-8.
- Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, et al. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(4):963-71.
- Rey A. REY, Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. 9ª ed. Madrid: TEA; 2009.
- Golden CJ. Stroop: test de colores y palabras. 5ª ed. Madrid: TEA; 2010.
- Brickenkamp R. Test de atención: d2. Madrid: TEA; 2002.
- Jiménez JE, Hernández S, García E, Díaz A, et al. Test de atención D2: Datos normativos y desarrollo evolutivo de la atención en educación primaria. *Eur J Educ Psychol* 2012;5(1):93-106.
- Arena J, Cortés E, Dulín E, Eguileor I, et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el período 2000-2008. *Boletín del Real Patronato de Discapacidad* 2010;69:14-30.
- Weglage J, Fromm J, Van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 2013;110(Suppl):S44-8.
- Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(5):405-8.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(7):443-8.
- Castro IP, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, et al. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(4):353-6.
- Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevill LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(Suppl 1):S22-32.
- Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;109(2):125-31.
- Huijbregts SC, Gassió R, Campistol J. Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110(Suppl):S25-30.
- Brenton DP, Pietz J. Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S114-20.
- Phenylketonuria (PKU): screening and management. *NIH Consens Statement* 2000;17(3):1-33.
- Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevill LM, van der Meere JJ, et al. Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab* 2013;110(Suppl):S57-61.
- Banerjee P, Grange DK, Steiner RD, White DA. Executive strategic processing during verbal fluency performance in children with phenylketonuria. *Child Neuropsychol* 2011;17(2):105-17.

Neuropsychological assessment among children and adolescents with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia and its relationship with plasma phenylalanine levels

María B. González García,^a M.D., Pablo Conde-Guzon,^b M.D., Carlos Alcalde Martín,^a M.D., María J. Conde-Guzon,^b M.D. and Roberto Velasco Zúñiga,^a M.D.

ABSTRACT

Although with early treatment phenylketonuria patients may have average intelligence levels, it is important to optimize the nutritional management to maintain adequate phenylalanine levels, so that patients can develop their intellectual potential free of abnormalities in their daily activities due to deficits of cognitive executive functions.

This study presents a series of 26 patients, diagnosed and treated early, who underwent a psychometric evaluation together with phenylalanine determinations along their lives, and at the time of doing the tests. A trend is observed towards a reverse relationship between IQ and concurrent phenylalanine concentration, phenylalanine median and phenylalanine/tyrosine ratio. Likewise, a trend towards a negative relationship is observed between executive functions and concurrent phenylalanine values along patients' lives.

Key words: phenylketonuria, intelligence, executive function, phenylalanine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.267>

- a. Hospital Universitario Río Hortega, Department of Pediatrics, Valladolid (Spain).
- b. Universidad de León, Department of Personality, Assessment and Psychological Treatment.

E-mail address:
María B. González García, M.D.,
bgonzalezgarcia@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-7-2016
Accepted: 12-16-2016

To cite: González García MB, Conde-Guzon P, Alcalde Martín C, et al. Neuropsychological assessment among children and adolescents with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia and its relationship with plasma phenylalanine levels. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):267-273.

INTRODUCTION

Phenylketonuria is an inherited autosomal recessive metabolic disorder first described in 1934 by the Norwegian physician Asbjørn Fölling. More than 500 mutations of the causing gene, located on chromosome 12q23.1, have been described.¹ The disorder is caused by a deficit of the liver enzyme, phenylalanine hydroxylase, which transforms phenylalanine into tyrosine, thus

increasing phenylalanine levels and decreasing tyrosine levels in blood and tissues. This causes intellectual disability if it is not diagnosed and treated at an early stage with a special diet with low or non-existent levels of natural proteins and phenylalanine-free amino acid supplements.²

There are two groups of patients: those who have phenylketonuria and need a prescribed diet to keep their phenylalanine levels within recommended limits, and those who have benign hyperphenylalaninemia. In general, this latter group requires only regular monitoring of plasma phenylalanine levels, with no prescribed diet.

Treatment should be initiated as soon as possible, and maintained for life, due to the relationship between diet management and intelligence quotient (IQ).³ A prescribed diet is recommended for patients with phenylalanine levels < 6 mg/dL, as well as frequent monitoring for those who have in their first years of life values between 2 mg/dL and 6 mg/dL, to determine whether it is necessary to start a diet due to disease related decompensations that are typical of this age.¹

Recommendations related to limits for phenylalanine levels are being reviewed. According to the American recommendation, the value should be maintained between 2 mg/dL and 6 mg/dL.³ However, in Europe, the recommendation is to keep values < 4 mg/dL.⁴ There is agreement, however, in the importance of keeping these levels not only during childhood, but along the patient's life.⁵

Deficits are also observed in executive functions, such as planning, organization and operative memory, in spite of adequate diet control. Phenylalanine levels are also associated to the results of tests evaluating these aspects.⁶ Processing speed is also affected in patients with phenylketonuria, which also seems to be related to the involvement of executive functions.⁷

Therefore, it is critical to keep phenylalanine levels within normal ranges and monitor their variability, since the wider the variability the worse the outcome in IQ and executive functions.^{8,9}

In this study, the relation between plasma phenylalanine values and results of several neuropsychological tests was analyzed. Tests were performed on patients with phenylketonuria who were following a prescribed diet, and patients with benign hyperphenylalaninemia to assess their intelligence quotients and executive functions, and to look for a relationship with plasma phenylalanine values.

MATERIAL AND METHODS

Participants: The sample of patients for this study was obtained from the Department of Metabolic Disorders of Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, a tertiary care facility and referral center for metabolic disorders in the communities of Castilla and León. This healthcare center provides follow-up and treatment to 20 patients with phenylketonuria and 26 patients with benign hyperphenylalaninemia. Out of these patients, twenty six were contacted, their ages ranged from 6 to 18 years old (so that the neuropsychological tests to be conducted were valid). Sixteen of these patients had benign hyperphenylalaninemia and 10, phenylketonuria. All of them accepted to take part in the study. All patients had been diagnosed in the neonatal screening. The sample of patients with phenylketonuria consisted of 6 girls and 4 boys between 10 and 18 years old who had been treated at an early stage with a low-protein diet, which was ongoing at the time of the study. The sample of patients with hyperphenylalaninemia consisted of 6 girls and 10 boys between 6 and 16 years old who did not need a prescribed diet at the time of the study.

Interventions and Assessments: Electronic medical records were reviewed to gather data on phenylalanine levels along patients' lives. Phenylalanine values were also obtained on the day of conducting the psychometric test (concurrent phenylalanine levels).

Phenylalanine levels were determined through high-performance liquid chromatography (UPLC Acquity chromatographic system coupled with a Xevo TQ-S micro Triple Quadrupole Mass Spectrometry, manufactured by Waters Corporation, Milford, MA, USA). Tyrosine levels were also obtained from patients with phenylketonuria and from 6 of the patients who had hyperphenylalaninemia on the day of conducting psychometric tests, through a plasma sample analyzed by high-performance liquid chromatography.

To estimate neuropsychological profiles, the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV), the A. Rey complex figure test and the Stroop color and word test by Charles J. Golden were used. The assessment tool for the study was the d2 Test of Attention.

The WISC-IV (2003; adaptation for Spain: 2005) includes 15 tests (10 main and 5 optional) that results in a scale-like score profile, a total IQ and four indexes: the Verbal Comprehension Index, the Perceptual Reasoning Index, the Working Memory Index and the Processing Speed Index. It can be used to assess learning difficulties, executive functions, traumatic brain injuries, high capacity, intellectual disabilities and other clinical and neurological conditions.

The Wechsler scales are very useful for the neuropsychological diagnosis.^{10,11} They have been widely used in children with phenylketonuria.^{2,8,12,13}

The Rey complex figure test is one of the Gestalt tests, and it is used to study cognitive functions in patients with brain injury or attention deficit hyperactivity disorder.¹⁴ The task in this test consists of copying and then reproducing, by heart, a complex structural figure. It is widely used in children and shows the level of perceptive motor development, attention and immediate visual memory.

The Stroop color and word test by Charles J. Golden (Spanish adaptation by TEA Ediciones) is an attentional test that determines the ability to resist verbal interference so it is a good measure of selective attention.¹⁵

The assessment tool for this study was the d2 Test of Attention, developed by Rolf Brickenkamp.¹⁶ This test is a concise measure of selective attention and mental concentration. Selective attention can be defined as "the ability to focus on one or two important stimuli, while deliberately suppressing the awareness of other interfering stimuli".¹⁷

Statistical analysis: Data were analyzed using the Stata 12 statistical package for Windows (StataCorp, College Station, Texas, USA). Continuous outcome measures were expressed as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR), depending on whether their distribution was normal or not, respectively. Categorical outcome measures were stated as absolute frequencies and percentages. Pearson correlation was used to analyze the relationship between blood phenylalanine levels and results of psychometric tests.

Ethical Standards: The study design was approved by the Healthcare and Clinical Trials Ethics Committee (*Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos*, CEIC) of Hospital Universitario Río Hortega, Área Oeste, Valladolid, Spain. An informed consent was obtained to participate in the study and to collect the biological samples for research purposes, which was signed by patients or their legal guardians, in the case of minors. Minors were also asked to provide their verbal assent to take part in the study.

RESULTS

Data from 26 patients was analyzed; 10 patients with phenylketonuria and 16 patients with benign phenylalaninemia. Among patients diagnosed with phenylketonuria, 4 were male and the mean age was 12.5 (SD: 2.8). Among patients with benign phenylalaninemia, 10 were male and the mean age was 11.1 (SD: 2.8).

The P50 of phenylalaninemia values was calculated as from the time of diagnosis. The mean of these values among patients with phenylketonuria was 5.72 mg/dL (SD: 1.13), while among patients diagnosed with hyperphenylalaninemia, the mean was 3.57 mg/dL (SD: 0.90) ($p < 0.001$). Statistically significant differences were also found between these two

groups in phenylalanine values measured on the day of conducting psychometric tests. This value was 9.70 mg/dL (SD: 4.84) in patients with phenylketonuria and 3.79 mg/dL (SD: 1.20) in patients with hyperphenylalaninemia ($p < 0.001$). (Table 1)

IQ values obtained through the Wechsler test followed a normal distribution, with a mean of 107 and a SD of 11.12.

Table 2 shows the results of neuropsychological tests on patients with phenylketonuria and patients with hyperphenylalaninemia; no statistically significant differences were observed, except for the d2 test score, in favor of the hyperphenylalaninemia group.

Table 3 shows the correlation coefficients between blood phenylalanine values and the IQ for each group. There is a clear negative relationship between phenylalanine values on the day of testing and the IQ. This relationship is statistically significant for the hyperphenylalaninemia group, but not for the phenylketonuria group. No statistically significant relationships have been observed between IQ and the plasma phenylalanine median along patients' lives, or between the IQ and the phenylalanine/tyrosine ratio at the time of conducting the tests.

Groups were set up in our sample according to concurrent phenylalanine values on the day when tests were conducted. Table 4 shows that means of the different tests, if compared between patients with ≥ 6 mg/dL and the rest, are clearly favorable for the second group. This can be explained by the varying degrees of severity of the disease in both groups of patients. The IQ is 8 points lower in the group with concurrent phenylalanine ≥ 6 mg/dL vs. the group with < 6 mg/dL.

Table 5 shows a comparison of the means in the different neuropsychological tests in the group of patients with concurrent phenylalanine

TABLE 1. Population characteristics and phenylalanine values in the group of patients with phenylketonuria and in the group of patients with benign hyperphenylalaninemia

	Phenylketonuria	Benign hyperphenylalaninemia
Total number of patients	10	16
Mean age (SD)	12.5 (SD: 2.8)	11.1 (SD: 2.8)
Sex (male/female)	4/6	10/6
Phenylalanine values since diagnosis (mg/dL)	5.72 \pm 1.13	3.57 \pm 0.90
Phenylalanine values on the day of psychometric tests (mg/dL)	9.70 \pm 4.84	3.79 \pm 1.20

SD= standard deviation.

< 4 mg dL vs. \geq 4 mg/dL. There seems to be a trend towards better results in the group with lower phenylalanine levels on the day when the test was conducted. It is observed that the higher the level of concurrent phenylalanine, the lower the IQ.

DISCUSSION

In our sample, there is a larger number of patients with hyperphenylalaninemia, in a proportion similar to that observed in the Spanish population, which differs from the situation in Northern European countries, where the most

severe types of the disorder prevail.¹⁸

In several studies, it has been observed that with an early diagnosis of phenylketonuria, together with the early initiation of a prescribed diet, patients may have an intellectual performance within normal ranges, although with slightly lower values than healthy subjects.^{4,19} Unlike these studies, our group of patients shows IQ values slightly above normal.

It has also been shown that patients with hyperphenylalaninemia have a higher incidence of neuropsychological disorders than the healthy population.^{20,21}

TABLE 2. Means and standard deviations for percentile scores in the neuropsychological assessment tests according to the type of hyperphenylalaninemia

Test		Phenylketonuria (N= 10)	Hyperphenylalaninemia (N= 16)
Wechsler Intelligence Scale	Blocks	41.60 \pm 19.12	45.13 \pm 29.80
	Similarities	59.06 \pm 26.16	74.56 \pm 19.33
	Digits	45.00 \pm 27.20	55.75 \pm 28.21
	Concepts	62.00 \pm 22.20	61.88 \pm 25.59
	Keys	69.90 \pm 23.00	61.00 \pm 28.03
	Vocabulary	73.30 \pm 26.90	72.88 \pm 21.25
	Letters and numbers	47.80 \pm 25.39	53.31 \pm 25.09
	Matrix	46.70 \pm 20.91	53.19 \pm 29.06
	Comprehension	47.86 \pm 29.10	55.57 \pm 25.97
	Symbol search	82.50 \pm 23.84	64.91 \pm 27.11
	Incomplete figures	33.40 \pm 14.32	28.44 \pm 17.30
	Animals	75.40 \pm 22.33	60.75 \pm 28.24
	Information	55.59 \pm 24.94	62.75 \pm 20.83
	Verbal comprehension	62.77 \pm 28.02	75.44 \pm 19.07
	Perceptual reasoning	48.40 \pm 10.18	53.13 \pm 29.53
	Working memory	45.00 \pm 23.17	53.85 \pm 28.15
Processing speed	81.30 \pm 12.30	67.75 \pm 27.28	
d2 Test of Attention	Assignments	15.10 \pm 8.63	33.31 \pm 27.84
Key copy and reproduction test of a complex figure	Copy	80.60 \pm 29.89	88.63 \pm 15.13
	Time	59.10 \pm 34.32	58.94 \pm 29.33
	Memory	56.20 \pm 29.81	51.19 \pm 29.70
Stroop color and word test	Resistance to interference	4.19 \pm 5.44	1.89 \pm 5.79

TABLE 3. Values of the Pearson correlation coefficient between blood levels of phenylalanine and tyrosine, and the intelligence quotient

	BHP (N= 16)	PKU (N= 10)
Concurrent phenylalanine ¹	-0.608	-0.060
Phenylalanine median ²	-0.232	0.131
Phenylalanine/tyrosine ³	-0.273	0.329

* Values with a $p < 0.05$ are in bold.

BHP: patients diagnosed with benign phenylalaninemia; PKU: patients with phenylketonuria.

NOTE: ¹ Phenylalaninemia at the time of conducting the test; ² Median of the historical phenylalanine values for each patient;

³ Ratio between phenylalanine and tyrosine blood levels at the time of conducting the test (the phenylalanine/tyrosine ratio was determined in only 6 patients from the BHP group).

There is a relationship between intellectual functions and plasma phenylalanine values along a patient's life, particularly in periods that

are critical for the neurological development. However, a relationship has also been observed with concurrent phenylalanine values at the time

TABLE 4. Means and standard deviations for the scores in the neuropsychological assessment tests in the group of patients with concurrent phenylalanine values < 6 mg/dL or ≥ 6 mg/dL on the day tests were conducted

Test		Fenilalanina < 6 mg/dL (N= 17)	Fenilalanina ≥ 6 mg/dL (N= 9)
Wechsler Intelligence Scale	Blocks	47.53 \pm 27.49	36.67 \pm 22.09
	Similarities	72.15 \pm 22.80	61.89 \pm 21.19
	Digits	56.71 \pm 26.62	42.00 \pm 28.92
	Concepts	61.12 \pm 26.61	63.44 \pm 23.81
	Keys	67.65 \pm 24.47	58.33 \pm 29.45
	Vocabulary	72.35 \pm 22.08	74.33 \pm 26.13
	Letters and numbers	54.59 \pm 24.86	44.78 \pm 24.95
	Matrix	53.77 \pm 28.24	44.89 \pm 21.33
	Comprehension	57.45 \pm 27.01	43.44 \pm 25.67
	Symbol search	66.15 \pm 28.17	82.11 \pm 21.91
	Incomplete figures	29.71 \pm 17.55	31.56 \pm 13.87
	Animals	63.47 \pm 28.73	71.89 \pm 22.76
	Information	61.76 \pm 21.99	56.67 \pm 23.80
	Verbal comprehension	74.52 \pm 20.35	63.11 \pm 27.66
	Perceptive reasoning	53.82 \pm 27.42	46.56 \pm 15.06
	Working memory	55.09 \pm 27.16	41.67 \pm 23.28
Processing speed	71.59 \pm 23.00	75.56 \pm 25.25	
IQ		109.29 \pm 12.17	102.67 \pm 7.63
d2 Test of Attention	Assignments	14.56 \pm 7.45	35.53 \pm 27.38
Rey copy and reproduction test of a complex figure	Copy	91.59 \pm 8.30	74.11 \pm 33.49
	Time	58.41 \pm 28.49	60.11 \pm 36.25
	Memory	50.24 \pm 29.76	58.56 \pm 29.15

IQ: intelligence quotient.

TABLE 5. Means and standard deviations of the scores in neuropsychological assessment tests in the group of patients with concurrent phenylalanine values < 4 mg/dL or ≥ 4 mg/dL on the day tests were conducted

Test		Phenylalanine < 4 mg/dL (N= 11)	Phenylalanine ≥ 4 mg/dL (N= 15)
Wechsler Intelligence Scale	Blocks	52.64 \pm 30.89	38.17 \pm 18.63
	Similarities	80.82 \pm 13.08	56.27 \pm 29.22
	Digits	63.82 \pm 27.60	43.67 \pm 20.70
	Concepts	68.00 \pm 24.03	48.50 \pm 22.11
	Keys	64.91 \pm 25.36	72.67 \pm 24.16
	Vocabulary	75.82 \pm 20.03	66.00 \pm 26.12
	Letters and numbers	54.19 \pm 25.71	55.33 \pm 25.59
	Matrix	52.64 \pm 32.35	55.83 \pm 21.23
	Comprehension	60.00 \pm 24.29	52.77 \pm 33.38
	Symbol search	70.96 \pm 25.11	57.33 \pm 33.70
	Incomplete figures	31.00 \pm 16.27	27.33 \pm 21.11
	Animals	68.27 \pm 27.06	54.67 \pm 32.14
	Information	62.09 \pm 16.48	61.15 \pm 31.68
	Verbal comprehension	79.36 \pm 15.59	65.62 \pm 26.31
	Perceptive reasoning	59.36 \pm 30.63	43.67 \pm 18.37
	Working memory	58.96 \pm 28.09	48.00 \pm 26.25
Processing speed	72.73 \pm 24.56	69.50 \pm 21.86	
IQ		111.82 \pm 12.91	104.67 \pm 10.03
d2 Test of Attention	Assignments	31.00 \pm 22.98	35.33 \pm 36.45
Rey copy and reproduction test of a complex figure	Copy	90.55 \pm 9.06	93.50 \pm 7.04
	Time	57.46 \pm 30.30	60.17 \pm 27.48
	Memory	45.91 \pm 27.64	58.17 \pm 34.50

IQ: intelligence quotient.

of conducting tests.^{12,22} In our group of patients, there is a trend towards a reverse relation between IQ and concurrent phenylalanine, phenylalanine median and phenylalanine/tyrosine ratio.

Apart from evaluating the intellectual function with the IQ, there is an increasing focus on executive function deficit, because patients may have a normal IQ and still face challenges in their daily lives due to limitations in certain executive functions.^{13,23}

Scores in tests for executive functions have a negative relationship with plasma phenylalanine values.^{24,25}

Among our patients, a trend can be observed towards a negative relationship among most of the evaluated executive functions and concurrent phenylalanine values along patients' lives.

As described in previous studies, there are differences as regards results on executive functions, which are worse in patients with hyperphenylalaninemia without a prescribed diet than in patients with phenylketonuria with early initiation of a prescribed diet.²⁰ This makes us conclude that it is not enough to keep phenylalanine values below a certain limit; they should be always kept as low as possible.

Recent studies on the phenylalanine threshold to initiate a treatment are based in the different results obtained in patients with phenylalanine levels below 4 mg/dL vs. patients between 4 mg/dL and 6 mg/dL.⁴ Our patient group shows a trend towards better results in lineal executive function tests as phenylalanine levels decrease. This effect is more marked in untreated patients with benign presentations of the disease. In the light of this data, our results support the idea, already proposed by other authors, of lowering acceptable levels of plasma phenylalanine.

The classical concept of the treatment goal for phenylketonuria has changed with the different studies conducted over time, from 2000, when the "diet for life"^{26,27} idea was introduced, to current research, which indicates that treatment goals should be to achieve the greatest potential of intellectual capacity. As our results show, specific increases in phenylalanine correlate with a lower performance in executive function tests.⁹

This leads us to the idea that a more restricted diet could improve specific aspects of our patients' lives. At times when greater intellectual performance is needed, management with lower phenylalanine levels should be associated to better results in daily life, for example, at work or at school. More studies should be carried out

to assess the impact of phenylalanine values on patients' daily lives, as well as on their mental health and social functions, since differences have been observed with respect to healthy subjects.^{28,29}

It would be interesting to study the benefits of a stricter management to maintain phenylalanine levels as low as possible in patients with hyperphenylalaninemia in times demanding high intellectual performance, such as examinations.

It can be concluded that preventing prolonged increases in plasma phenylalanine is not the only important aspect of treatment; specific increases can also cause neuropsychological abnormalities. There is an unexplored road ahead to reduce acceptable plasma phenylalanine values and achieve the optimal intellectual potential of these patients.

It is not easy to conduct psychological tests panels as thorough as those performed in this study. Moreover, the tests have all been applied by the same neuropsychological team, which optimizes their internal validity.

CONCLUSIONS

Our patients show an IQ within average ranges, with a trend towards a relationship with plasma phenylalanine levels.

A trend can be observed towards a negative relationship between the most assessed executive functions and concurrent phenylalanine values along patients' lives. ■

REFERENCES

- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014;16(2):188-200.
- Vilaseca MA, Lambruschini N, Gómez-López L, Gutiérrez A, et al. Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence. *Nutr Hosp* 2010;25(1):60-6.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, Cunningham A, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014;16(2):121-31.
- Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevill LM, van der Meere JJ, et al. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria. *J Pediatr* 2014;164(4):895-9.e2.
- Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104(Suppl):S31-9.
- Crossley LH, Anderson PJ. Función neuropsicológica en la fenilcetonuria tratada precozmente: una revisión. *Ann Nestlé (Esp)* 2010;68(2):79-89.
- Janos AL, Grange DK, Steiner RD, White DA. Processing speed and executive abilities in children with phenylketonuria. *Neuropsychology* 2012;26(6):735-43.
- Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, et al. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities

- in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2014;111(4):445-51.
9. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Mol Genet Metab* 2013;110(4):418-23.
 10. Manga D, Fournier C. Neuropsicología clínica infantil: Estudio de casos en edad escolar. Madrid: Universitas; 1997.
 11. Conde-Guzon PA, Cancho-Candela R. Epilepsia generalizada idiopática con ausencias típicas tratadas con ácido valproico: alteraciones neuropsicológicas. *Rev Neurol* 2012;55(2):65-73.
 12. Cappelletti S, Cotugno G, Goffredo BM, Nicolò R, et al. Cognitive findings and behavior in children and adolescents with phenylketonuria. *J Dev Behav Pediatr* 2013;34(6):392-8.
 13. Viau KS, Wengreen HJ, Ernst SL, Cantor NL, et al. Correlation of age-specific phenylalanine levels with intellectual outcome in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(4):963-71.
 14. Rey A. REY, Test de copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. 9ª ed. Madrid: TEA; 2009.
 15. Golden CJ. Stroop: test de colores y palabras. 5ª ed. Madrid: TEA; 2010.
 16. Brickenkamp R. Test de atención: d2. Madrid: TEA; 2002.
 17. Jiménez JE, Hernández S, García E, Díaz A, et al. Test de atención D2: Datos normativos y desarrollo evolutivo de la atención en educación primaria. *Eur J Educ Psychol* 2012;5(1):93-106.
 18. Arena J, Cortés E, Dulín E, Eguileor I, et al. Actividad de los centros de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo en España en el período 2000-2008. *Boletín del Real Patronato de Discapacidad* 2010;69:14-30.
 19. Weglage J, Fromm J, Van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab* 2013;110(Suppl):S44-8.
 20. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(5):405-8.
 21. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(7):443-8.
 22. Castro IP, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, et al. Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(4):353-6.
 23. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(Suppl 1):S22-32.
 24. Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, et al. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;109(2):125-31.
 25. Huijbregts SC, Gassió R, Campistol J. Executive functioning in context: Relevance for treatment and monitoring of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110(Suppl):S25-30.
 26. Brenton DP, Pietz J. Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 2000;159(Suppl 2):S114-20.
 27. Phenylketonuria (PKU): screening and management. *NIH Consensus Statement* 2000;17(3):1-33.
 28. Jahja R, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van der Meere JJ, et al. Mental health and social functioning in early treated Phenylketonuria: the PKU-COBESO study. *Mol Genet Metab* 2013;110(Suppl):S57-61.
 29. Banerjee P, Grange DK, Steiner RD, White DA. Executive strategic processing during verbal fluency performance in children with phenylketonuria. *Child Neuropsychol* 2011;17(2):105-17.

Portación nasal de *Staphylococcus aureus* y sus perfiles de resistencia a antibióticos en niños que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China

Staphylococcus aureus nasal carriage and its antibiotic resistance profiles in children in high altitude areas of Southwestern China

Dra. Zongrong Gong^a, Dra. Min Shu^a, Dr. Qing Xia^b, Dra. Shan Tan^a, Dr. Wei Zhou^c, Dra. Yu Zhu^a y Dra. Chaomin Wan^a

RESUMEN

Antecedentes/Objetivo. Describir el perfil epidemiológico de la portación nasal de cepas de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), su resistencia a antibióticos y la presencia de los genes de leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) y *mecA* en niños en edad escolar que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China.

Métodos. En el estudio transversal, se analizaron hisopados nasales de estudiantes a fin de detectar *S. aureus*. Se realizó la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para identificar los genes de LPV y *mecA*.

Resultados. Del total de 314 niños, se detectó *S. aureus* en el 5,10% (16/314). La resistencia de las cepas aisladas a la penicilina, eritromicina, clindamicina, rifampicina y cefoxitina fue del 100%, 81,3%, 81,3%, 0,0% y 6,3%, respectivamente. Ninguna de las cepas mostró resistencia a la vancomicina. Se detectó la expresión del gen *mecA* en 3 cepas aisladas, y 10 cepas aisladas dieron resultado positivo para el gen de LPV.

Conclusión. Se detectó *S. Aureus* en el 5,10% (16/314) de la población del estudio; el 0,96% (3/314) presentó *S. Aureus* resistente a la meticilina (SARM). Además, se detectó la expresión de los genes de LPV y *mecA* en 10 y 3 cepas aisladas, respectivamente.

Palabras clave: resistencia a antibióticos, niño, *Staphylococcus aureus*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.274>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.274>

Cómo citar: Gong Z, Shu M, Xia Q, et al. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* y sus perfiles de resistencia a antibióticos en niños que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):274-277.

- Departamento de Pediatría, Segundo Hospital Universitario del Oeste de China, Universidad de Sichuan, Chengdú 610041, República Popular China. Laboratorio Fundamental de Defectos Congénitos y Enfermedades Maternoinfantiles Relacionadas, Ministerio de Educación (Universidad de Sichuan).
- Departamento de Pediatría, Hospital Popular de Aba, Maerkang 624000, República Popular China.
- Departamento de Laboratorio Clínico, Segundo Hospital Universitario del Oeste de China, Universidad de Sichuan, Chengdú 610041, República Popular China.

Correspondencia: Dra. Chaomin Wan: wcm0220@126.com

Financiamiento: Este estudio recibió fondos de la Fundación Nacional China de Ciencias Naturales (beca n.º 81102195/H2610) y de un proyecto a cargo del Departamento de Ciencia y Tecnología de la provincia de Sichuan (beca n.º 2012JY008).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2016

Aceptado: 5-12-2016

INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un microorganismo patógeno importante que afecta a niños en todo el mundo, y la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es cada vez mayor.¹ Según un informe, aproximadamente el 80% de las infecciones por *S. aureus* se debieron a la portación nasal de este microorganismo.² La resistencia a los antibióticos betalactámicos es conferida por una proteína de unión a la penicilina, codificada por el gen *mecA*, que se encuentra en un elemento cromosómico grande.

Recientemente, se identificó un número creciente de casos de SARM como la causa principal de infecciones extrahospitalarias, por lo general con resultados positivos para los genes de leucocidina de Pantón-Valentine (LPV). En condiciones de gran altitud, se cree que ciertos factores climáticos de estos entornos extremos, como la alta radiación UV, la sequía y el frío, hacen que las bacterias desarrollen mecanismos y estrategias eficientes para su proliferación y supervivencia.³ Además, la propagación de las bacterias resistentes depende de la comunidad de personas y, en cierta medida, del uso de antibióticos.

China tiene unos 250 millones de kilómetros cuadrados de superficie a gran altitud y una población en esas zonas de aproximadamente 130 millones, por lo que es fundamental conocer la prevalencia de *S. aureus* y su resistencia a antibióticos en esas áreas. La densidad de población y el acceso a la atención médica en las regiones tibetanas son menores que en la China continental. En cierto modo, esto es malo para la proliferación y la propagación de *S. aureus*. En China, la mayoría de los estudios^{4,5} se llevaron a cabo en niños de la región continental, y solamente uno de esos estudios⁶ fue sobre niños sanos en edad escolar hace 8 años. Sin embargo, con el desarrollo del transporte y la atención médica,

es posible que la epidemiología de *S. aureus* haya cambiado. El objetivo de este estudio consistió en describir la prevalencia de *S. aureus*, su resistencia a antibióticos y la presencia de los genes de LPV y *mecA* en niños en edad escolar que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio se realizó entre octubre y noviembre de 2012 en Maerkang (altitud de 2500 a 4100 metros), una ciudad de la prefectura de Aba con una densidad de población de aproximadamente 9 personas por kilómetro cuadrado. En esta región rural, el acceso a los recursos médicos es relativamente escaso. Los antibióticos como la penicilina, la clindamicina y la eritromicina se utilizan en ocasiones, aunque la mayoría de los otros antibióticos no se emplean con frecuencia en esta población. En este estudio, se calculó que el tamaño de la muestra mínimo requerido para evaluar con precisión la incidencia de la portación de *S. aureus* en la región era de 233, basado en la prevalencia prevista de la colonización nasal (30%),⁷ con un intervalo de confianza del 95%.

Se reclutaron niños tibetanos sanos de escuelas primarias en la ciudad de Maerkang. Se excluyó a los niños que recibieron terapia con antibióticos o que requirieron hospitalización dentro de un período de 4 semanas antes del reclutamiento, así como también a los niños que sufrían infecciones cutáneas. Las muestras de hisopados se extrajeron girando dos veces un hisopo de algodón estéril, previamente humedecido con solución salina estéril, en el vestíbulo de cada orificio nasal anterior (narina) de los participantes, tras obtener el consentimiento informado de los padres de manera verbal.

Los hisopados nasales se transportaron al laboratorio empleando hisopos en tubos estériles con gel de agar Amies (Copan, Italia) y se inocularon en agar manitol salado (Oxoid Ltd, Basingstoke, Reino Unido) y en agar sangre Columbia (bioMérieux, Francia) durante 6 horas. A continuación, las inoculaciones se incubaron en CO₂ al 5% durante 16-24 horas a 35 °C. La identificación de *S. aureus* se basó en la morfología de las colonias, en los resultados positivos de las pruebas de catalasa y de coagulasa en tubo, y en los resultados de un kit Slidex Staph Plus (bioMérieux, Francia). La sensibilidad antibiótica de las cepas aisladas se analizó mediante el método de difusión con discos, de acuerdo con las recomendaciones del Instituto de

Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés), empleando los siguientes antibióticos: penicilina, eritromicina, clindamicina, gentamicina, cefoxitina y vancomicina. Todas las cepas aisladas de *S. aureus* se analizaron a fin de detectar el gen *mecA* mediante la prueba de la RCP para identificar un producto objetivo de 162 bp. Los partidores utilizados fueron *mecA* P4 5'-TCCAGATTACAACCTTCACCAGG-3' y *mecA* P7 5'-CCACTTCATATCTTGTAAACG-3'.⁸ También se analizaron todas las cepas aisladas en busca de la presencia de genes de LPV empleando la prueba de la RCP con los partidores luk-pv1:5'-ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATC CA-3' y luk-pv2:5'-GCATCAACTGTATTGGA TAGCAAAAAGC-3'.⁹ Solamente las cepas que contenían el gen *mecA* se clasificaron como SARM.¹⁰

Se realizó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher para detectar la significación estadística (5%) entre grupos mediante el software SPSS 13.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos de América). El comité médico del Segundo Hospital Universitario del Oeste de China, en Chengdú, otorgó la aprobación ética para este estudio el 28 de febrero de 2008.

RESULTADOS

En el estudio, participaron 314 niños tibetanos sanos, incluidos 182 (58,0%) varones y 132 (42,0%) mujeres. La edad promedio fue de 10,2 ± 1,2 años (edades comprendidas entre los 6 y los 11 años), y el 44,6% de los participantes eran mayores de 10 años. Se aislaron cepas de *S. aureus* de 16 (5,10%) niños; 10 eran varones y 6, mujeres, sin significación estadística con respecto al sexo ($p=0,706$). La resistencia de las cepas aisladas a la penicilina, eritromicina, clindamicina, rifampicina y cefoxitina fue del 100%, 81,3%, 81,3%, 0,0% y 6,3%, respectivamente. Se comprobó que la cepa resistente a la cefoxitina era SARM. Además, se detectó la expresión del gen *mecA* en 3 cepas aisladas, y 10 cepas aisladas dieron resultado positivo para el gen de LPV.

DISCUSIÓN

El *S. aureus* es uno de los principales microorganismos patógenos que, según se sabe, provoca una amplia variedad de enfermedades graves en los humanos, tanto intrahospitalarias como extrahospitalarias, y que abarcan desde infecciones cutáneas menores hasta infecciones graves, como la septicemia.⁴ La portación de *S. aureus* puede ser sumamente importante para

el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y medidas de prevención más eficaces. En este informe, se presentan datos sobre la prevalencia y la resistencia a antibióticos de las cepas aisladas de *S. aureus*, extraídas de la portación nasal en niños que viven en zonas de gran altitud del sudoeste de China. Según sabemos, este es el primer estudio que informa sobre la prevalencia de SARM en la población pediátrica de esta región.

Anteriormente, unos pocos estudios habían investigado la tasa de portación de *S. aureus* en regiones de poca altitud en la China continental.⁵ El equipo evaluó la prevalencia de la portación de *S. aureus* en niños sanos en edad escolar en Chengdú, China: fue del 18,35%, y alrededor del 6% de las cepas aisladas de *S. aureus* se clasificaron como SARM entre 801 niños sanos.⁵ El presente estudio reveló que la tasa de portación nasal de *S. aureus* entre niños tibetanos sanos fue del 5,10%. Esta tasa fue bastante baja en comparación con informes de estudios realizados en regiones de poca altitud. Como dato interesante, esta tasa es similar a una tasa notificada del 6,16% (22/357) de infecciones de las vías respiratorias bajas en niños tibetanos¹¹ y a una tasa notificada del 6,18% (11/178) de hospitalizaciones en la unidad de cuidados intensivos pediátricos¹² en una zona de gran altitud de China. Las tasas bajas de enfermedades pediátricas y de portación de *S. aureus* en esta región podrían estar relacionadas con la elevación del entorno, donde el aire es frío y enrarecido, y donde la densidad de población es baja. Si bien los niños provenientes de zonas con mejores condiciones económicas y mayor población (como Chengdú) por lo general cuentan con mayor acceso a la atención médica y reciben terapia con antibióticos de manera frecuente, las tasas bajas halladas en la población de este estudio podrían estar relacionadas con condiciones económicas y médicas deficientes. Sin embargo, esta relación necesita determinarse más detenidamente.

En este estudio, la tasa de portación nasal de *S. aureus* y SARM fue del 5,10% (16/314) y del 0,96% (3/314) en niños sanos, respectivamente. No obstante, en otro estudio⁶ realizado por este equipo hace 8 años, se demostró que la tasa de portación nasal de *S. aureus* fue del 2,4% en una población de 673 niños tibetanos sanos, en la que no se detectó ningún caso de SARM. Los resultados muestran que la tasa de *S. aureus* está aumentando en la zona y que debería prestarse atención al uso de antibióticos para *S. aureus*,

especialmente en lo que respecta a SARM. Los resultados de este estudio indicaron que, ante casos de niños con infecciones graves por *S. aureus*, se debe optimizar el tratamiento con antibióticos sobre la base de una prueba de sensibilidad antibiótica. Asimismo, es necesario contar con vancomicina cuando se detecta SARM en cepas aisladas. Además, aunque la prevalencia de *S. aureus* sigue siendo baja, está aumentando en los niños sanos. Los datos sobre la prevalencia de *S. aureus* en zonas de gran altitud son escasos, ya que, por lo general, las investigaciones se centran en la China continental. Según se notificó en un estudio,¹³ el *S. aureus* provocó una tasa de mortalidad del 37,0% en casos de septicemia neonatal, en una ciudad africana situada a gran altitud. Asimismo, es importante continuar investigando los factores ambientales que podrían contribuir a la incidencia de casos pediátricos de *S. aureus* en estas regiones.

Limitaciones del estudio

El presente estudio tuvo ciertas limitaciones. Debido a la baja densidad de población de la región, fue difícil reclutar a participantes que reunieran los requisitos. La ausencia de diferencias entre los sexos podría ser el resultado de la poca cantidad de pacientes. Además, el estudio epidemiológico de la portación nasal de *S. aureus* en esta región necesita examinarse más a fondo y seguirse de manera dinámica, ya que puede ser de gran importancia para esta región.

CONCLUSIÓN

Se detectó *S. aureus* en el 5,10% (16/314) de la población del estudio; el 0,96% (3/314) presentó SARM. Además, se detectó la expresión de los genes de LPV y *mecA* en 10 y 3 cepas aisladas, respectivamente. ■

REFERENCIAS

1. Song X, Cogen J, Singh N. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a children's hospital in the Washington metropolitan area of the United States, 2003 - 2010. *Emerg Microbes Infect* 2013;2(10):e69.
2. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004;364(9435):703-5.
3. Dib J, Motok J, Zenoff VF, Ordoñez O, et al. Occurrence of resistance to antibiotics, UV-B, and arsenic in bacteria isolated from extreme environments in high-altitude (above 4400 m) Andean wetlands. *Curr Microbiol* 2008;56(5):510-7.
4. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3): 616-87.
5. Fan J, Shu M, Zhang G, Zhou W, et al. Biogeography and

- virulence of *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2009;4(7):e6216.
6. Deng JJ, Xiao GG, Zhu Y, Zhou W, et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage and Its Antibiotic Resistance Profiles in Tibetan School Children in Southwest China. *HKJ Paediatr (new series)* 2014;19:75-8.
 7. Lamaro-Cardoso J, de Lencastre H, Kipnis A, Pimenta FC, et al. Molecular epidemiology and risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in infants attending day care centers in Brazil. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):3991-7.
 8. Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(7):2155-61.
 9. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamont F, Bes M, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-32.
 10. Stegger M, Andersen PS, Keams A, Pichon B, et al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either mecA or the new mecA homologue mecA(LGA251). *Clin Microbiol Infect* 2012;18(4):395-400.
 11. Xue H. Pathogenic analysis of Tibetan children in acute low respiratory tract infection in high-altitude areas. *Zhongguo Xian Dai Yi Sheng* 2015(26):76-8.
 12. Xia YL, Ge M, Wang Z. Pathogenic analysis of ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit in high-altitude areas. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014;16(8):787-90.
 13. Airede AI. Neonatal septicaemia in an African city of high altitude. *J Trop Pediatr* 1992;38(4):189-91.

Aplicación precoz de presión positiva continua en el tratamiento de la infección respiratoria aguda baja moderada-grave en pacientes menores de 2 años

Early use of continuous positive airway pressure in the treatment of moderate to severe acute lower respiratory tract infections among patients younger than 2 years old

Dra. Laura Figueroa^a y Dr. Federico Laffaye^a

RESUMEN

Objetivo. Analizar las características de los pacientes menores de 2 años que padecieron una infección respiratoria aguda baja moderada-grave tratados precozmente con presión positiva continua en la vía aérea de burbuja y los factores asociados al éxito de la intervención.

Método. Estudio retrospectivo y descriptivo. Niños menores de 2 años internados en Cuidados Intermedios Pediátricos del Hospital Provincial Neuquén entre junio de 2009 y diciembre de 2010. Se aplicó presión positiva continua en la vía aérea de burbuja y se midieron frecuencias cardíacas y respiratorias, puntaje de Tal, saturación y fracción inspirada de oxígeno a las 0, 2, 6, 24 y 48 h.

Resultados. Se incluyeron 120 pacientes. La mediana de edad fue 3 meses.

La intervención fue exitosa en el 72% de los casos. A las 2 h, un descenso del 15% de la frecuencia respiratoria y de 2 puntos en el puntaje de Tal fueron predictores del éxito, con un OR 6,41 (IC 95%: 2,68-15,36) y 9,07 (IC 95%: 3,72-22,19), respectivamente.

Conclusiones. La disminución de la frecuencia respiratoria, de la frecuencia cardíaca y del puntaje de Tal a las 2 horas de inicio fueron predictores de éxito.

Palabras clave: CPAP burbuja, bronquiolitis, neumonía, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.277>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.277>

Cómo citar: Figueroa L, Laffaye F. Aplicación precoz de presión positiva continua en el tratamiento de la infección respiratoria aguda baja moderada-grave en pacientes menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):277-281.

a. Hospital Provincial Neuquén "Dr. E. Castro Rendón", Unidad de Cuidados Intermedios de Pediatría.

Correspondencia:

Dra. Laura Figueroa: lauritafigueroa@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-5-2016

Aceptado: 26-12-2016

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) representan una importante causa de morbimortalidad en nuestro medio.¹

Entre las principales entidades clínicas incluidas en las IRAB, se encuentran la bronquiolitis y la neumonía, que son más importantes por su impacto en la mortalidad infantil,² y, sobre estas, se basa el presente trabajo.

Colaboradores:

Mario González, Germán Kaltenbach, Viviana Arias y Eugenia Cerda.

La asistencia ventilatoria no invasiva es una alternativa en pacientes con IRAB moderada o grave.³⁻⁶ Diversas publicaciones mencionan una disminución de los días de hospitalización y una proporción de fracaso menor del 30%, definida como la necesidad de intubación endotraqueal.⁷

El objetivo de este trabajo fue analizar las características de los pacientes menores de 2 años que padecían una IRAB moderada-grave tratados precozmente con presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés) de burbuja y los factores asociados al éxito de la intervención.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo. Niños menores de 2 años internados entre junio de 2009 y diciembre de 2010. Se aplicó CPAP de burbuja y se midieron frecuencias cardíacas (FC) y respiratorias (FR), puntaje de Tal, saturación y fracción inspirada de oxígeno (F_{iO_2}) a las 0, 2, 6, 24 y 48 h. No se registró gasometría.

Los criterios de inclusión de aplicación de CPAP de burbuja fueron los siguientes:

- Edad de 1 a 24 meses.
- Peso menor de 12 kg.
- Puntaje de Tal mayor de 5 puntos.
- Internación en las unidades de cuidados intermedios de pediatría.

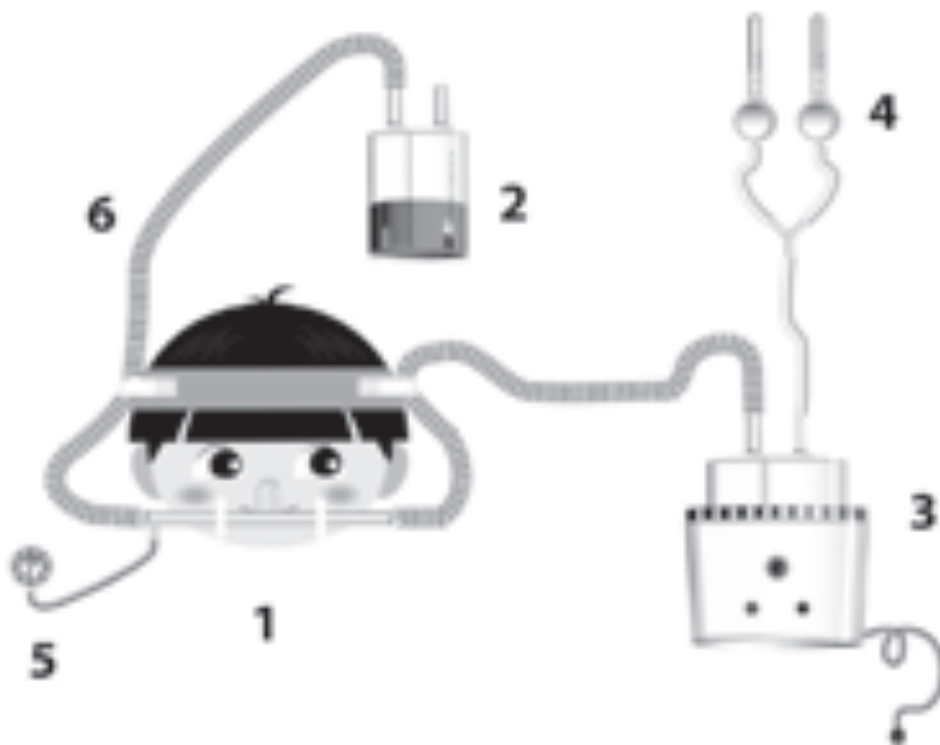
Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Paro cardiorrespiratorio.
- Inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento con expansores endovenosos.
- Requerimiento de drogas inotrópicas.
- Ausencia de reflejo nauseoso y/o tusígeno.

La CPAP de burbuja consiste en una interfaz (cánula nasal), una rama inspiratoria y una rama espiratoria conectada a un frasco bajo agua. El paciente respira espontáneamente con un flujo de aire a una presión supraatmosférica, tanto en la inspiración como en la espiración. Se mantiene, así, una presión positiva continua durante todo el ciclo respiratorio.

La CPAP cuenta con un mezclador conectado a una fuente de oxígeno y aire comprimido que se utiliza para suministrar una concentración adecuada de oxígeno inspirado (F_{iO_2}). El oxígeno humidificado mezclado circula luego

FIGURA 1. Esquema de presión positiva continua en la vía aérea de burbuja



1. Cánula nasal. 2. Frasco bajo agua. 3. Calentador. 4. Fuente aire-oxígeno. 5. Manómetro. 6. Rama espiratoria.

a través de la tubuladura corrugada. La FiO_2 es calculada sobre la base de los litros de aire y oxígeno suministrados. La mezcla pasa a través de la cánula nasal y la presión en el circuito se mantiene por inmersión del extremo distal del tubo espiratorio en agua. La profundidad a la que el tubo se sumerge bajo el agua determina la presión generada en las vías respiratorias del paciente (Figura 1).

Previamente a la colocación de la interfaz nasal, se aspiraron las secreciones de la vía aérea y, si se lo creía conveniente, se administraba una dosis de sedante (hidrato de cloral o benzodiacepinas).

Se utilizaron cánulas HUDSON RCI-CPAP System, USA, con tamaños del 1 al 5. La CPAP de burbuja se conectó, en el inicio, con un valor de 5 cm de agua y, eventualmente, se aumentaba en forma progresiva hasta 8 cm de agua, aunque, según criterio del médico tratante, podía iniciarse con mayor presión. Asimismo, la FiO_2 inicial fue de 100% y luego se descendió según la saturación del paciente.

Se registraron comorbilidades: cardiopatías congénitas, prematuridad, desnutrición, displasia broncopulmonar y alto riesgo social (necesidades básicas insatisfechas).

Se buscaron complicaciones, como distensión abdominal, lesiones por apoyo y neumotórax.

Además, se registraron peso, edad, sexo, diagnóstico, estudios virológicos

(inmunofluorescencia indirecta -IFI-, reacción en cadena de la polimerasa -*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés-), cultivos, administración de sedantes, alimentación, tiempo de estadía con CPAP de burbuja y tiempo de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

El éxito de la CPAP se evaluó mediante el descenso del 15% de la FR con respecto a la previa y un descenso de 2 puntos en el puntaje de Tal.

El fracaso de la CPAP se definió por falta de descenso de puntaje de Tal (FC, FR, tiraje, sibilancias) y/o desaturación (por debajo de 90%) y/o alteración del sensorio a criterio del médico tratante.

Los criterios para retirar la CPAP de burbuja fueron CPAP de 4 cm de H_2O , FiO_2 menor de 40%, puntaje de Tal 4.

Para la descripción de la muestra, se utilizaron descriptivos simples, como media, mediana, desviación estándar (DE) y rango. Se calcularon los porcentajes correspondientes a las categorías de las variables cualitativas y se compararon con pruebas chi cuadrado (χ^2) de independencia para determinar la asociación entre las variables, considerando un nivel de significancia menor del 5%. Se analizaron los cocientes de chance en los casos posibles (*odds ratio*). Asimismo, se aplicaron gráficos *box-plot* para describir el comportamiento de las variables cuantitativas.

Para determinar puntos de corte en variables

TABLA 1. Características basales de la muestra y de cada grupo según el éxito o la falla. La edad está expresada en mediana y rango; el resto de las variables, en media \pm desviación estándar

	Todos (n= 120)	Grupo de éxito (n= 86)	Grupo de fracaso (n= 34)	p
Edad (meses); X (rango)	3 (1-22)	6,08 (2,3-12,45)	5,4 (2,9-12)	> 0,05
Femenino	65	41	24	
Peso (kg)	6,49 \pm 2,24	6,55 \pm 2,17	6,35 \pm 2,43	
FR basal	68,75 \pm 12,71	67,57 \pm 12,61	71,74 \pm 12,65	
FC basal	167,14 \pm 23,05	164,42 \pm 23,71	174,03 \pm 19,99	
FiO_2 basal (%)	89,98 \pm 3,13	89,74 \pm 3,36	90,59 \pm 2,39	
Saturación de pulso	97,39 \pm 4,09	97,42 \pm 4,53	97,32 \pm 2,69	
Puntaje de Tal	9,26 \pm 1,79	9,17 \pm 1,98	9,47 \pm 1,19	
Bronquiolitis	55	42	13	
Neumonía	65	44	21	
Cuadro clínico predisponente				
Prematuridad	29 (24%)	23 (79%)	6 (21%)	> 0,05
Desnutrición	11 (9,16%)	8 (73%)	3 (27%)	
Displasia broncopulmonar	6 (5%)	5 (83%)	1 (17%)	
Cardiopatía congénita	8 (7%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
Alto riesgo social	14 (12%)	8 (57%)	6 (43%)	

FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno.

predictivas de falla de la CPAP de burbuja, se utilizaron curvas de sensibilidad y especificidad. Se emplearon curvas de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic curve*; ROC, por sus siglas en inglés) y su test correspondiente para determinar variables con mejor discriminación de falla de la CPAP de burbuja.

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por la Comisión Asesora en Investigación Biomédica en Seres Humanos (CAIBSH).

RESULTADOS

Se incluyeron 120 pacientes. La intervención fue exitosa en el 72% de los casos y se registró falla en el 28% de los casos.

En la *Tabla 1*, se muestran las variables demográficas y clínicas de los pacientes enrolados antes de la conexión a CPAP y se comparan aquellos que tuvieron éxito versus los que fracasaron.

Se realizaron estudios de IFI a todos los pacientes, que detectaron virus sincicial respiratorio (VSR) en 70 casos. En el 5%, se detectó H1N1.

Se utilizaron presiones de CPAP de 5 a 8 cm de agua, con un promedio de 6 cm de agua.

Un 3,3% de los casos presentaron complicaciones (distensión abdominal, neumotórax).

La duración media de la CPAP de burbuja fue de 74,93 h (IC 95%: 65,22-84,65).

La media de días de internación en Cuidados Intermedios fue de 10 días (IC 95%: 9,11-10,91); en el grupo de éxito, fue de 8,33 (DE 3,36) en Cuidados Intermedios y de 14,93 días (DE 5,19) en el grupo de fracaso (en este último, se incluyó la estadía en Terapia Intensiva).

En la *Tabla 2*, se expresan las variables medidas durante las horas posteriores a la colocación de la CPAP de burbuja.

El análisis posterior identificó que un descenso del 15% de la FR y de 2 puntos en el puntaje de Tal a las 2 horas de iniciada la ventilación no invasiva (VNI) eran los factores mejor relacionados con el éxito, con un OR 6,41 (IC 95%: 2,68-15,36) y 9,07 (IC 95%: 3,72-22,19), respectivamente.

Al combinar dos variables cualitativas, que eran el descenso de un 15% en la FR y de 2 puntos en el puntaje de Tal a las 2 horas, el OR aumentó a 13,31 (IC 95%: 4,51-39,26).

No hubo hallazgos estadísticamente significativos a las 24 y 48 h.

TABLA 2. Resultados. Frecuencias respiratoria y cardíaca, FiO₂, saturación de pulso y puntaje de Tal

Variable h	Muestra completa		Grupo de éxito		Grupo de fracaso		p
	n	X ± DE	n	X ± DE	n	X ± DE	
FR 2	120	55,79 ± 13,67	86	51,78 ± 11,3	34	65,94 ± 14,03	< 0,0001
FR 6	114	55,72 ± 13,9	86	53,27 ± 12,3	28	63,25 ± 15,94	0,0008
FR 24	93	50,62 ± 9,61	86	50,17 ± 9,4	7	56,14 ± 11,14	0,1145
FR 48	84	48,73 ± 10,21	79	48,06 ± 9,74	5	59,20 ± 13,01	0,0171
FC 2	120	142,22 ± 19,68	86	139,06 ± 18,01	34	150,21 ± 21,66	0,0047
FC 6	114	140,46 ± 19,37	86	136,79 ± 17,25	28	151,75 ± 21,40	0,0003
FC 24	93	133,39 ± 19,21	86	132,84 ± 19,38	7	140,14 ± 16,61	0,3359
FC 48	84	127,42 ± 21,98	79	126,81 ± 22,02	5	137,00 ± 21,12	0,3177
FiO ₂ 2	120	98,78 ± 1,54	86	98,95 ± 1,37	34	98,35 ± 1,86	0,0936
FiO ₂ 6	115	98,89 ± 1,63	86	99,06 ± 1,38	29	98,38 ± 2,18	0,1238
FiO ₂ 24	90	98,88 ± 1,38	82	98,93 ± 1,34	8	98,38 ± 1,77	0,2831
FiO ₂ 48	83	98,36 ± 2,14	77	98,62 ± 1,81	6	95,00 ± 3,35	0,0470
Sat 2	119	86,5 ± 15,26	86	85,15 ± 15,28	33	90,03 ± 14,85	0,1188
Sat 6	114	82,73 ± 17,66	86	80,56 ± 18,02	28	89,39 ± 14,92	0,0208
Sat 24	87	72,26 ± 18,32	81	71,59 ± 18,38	6	81,33 ± 16,08	0,2108
Sat 48	80	66,25 ± 16,93	75	65,36 ± 16,47	5	79,6 ± 20,02	0,0682
Tal 2	120	6,08 ± 2,02	86	5,43 ± 1,76	34	7,74 ± 1,69	< 0,0001
Tal 6	114	5,54 ± 1,83	86	4,94 ± 1,34	28	7,39 ± 1,91	< 0,0001

DE: desvío estándar; FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardíaca; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; Sat: saturación de oxígeno; Tal: puntaje de Tal; h: horas de inicio de ventilación no invasiva.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se describió el uso de CPAP de burbuja en pacientes menores de 2 años con IRAB, utilizado como estrategia de tratamiento para evitar la asistencia respiratoria mecánica convencional.

La intervención fue exitosa en el 72% de los casos y se registró falla en el 28%. El porcentaje de éxito fue similar al porcentaje publicado por otros autores (83% y 75,5%).^{8,9}

En este trabajo, se identificó que, a las 2 horas de iniciada la VNI con CPAP de burbuja, un descenso del 15% de la FR con respecto a la previa y un descenso de 2 puntos en el puntaje de Tal fueron los factores que mejor predijeron el éxito.

Otros autores también han identificado la disminución de la FR como predictora de éxito de la VNI.⁶ Esto determina la importancia del monitoreo de los parámetros clínicos y la evaluación continua de estos pacientes.

A diferencia de otros trabajos,⁸⁻¹¹ en este estudio, se empleó el puntaje de Tal.

La escala clínica de Tal modificada ha demostrado ser muy útil en la práctica, ya que permite normalizar el manejo clínico y la toma de decisiones.¹²

Con respecto a la FC, si bien disminuyó a las 2 h en forma significativa, esta variable se comportó como una buena predictora de falla recién a partir de las 6 h, a diferencia de lo reportado por Mayordomo-Colunga et al.,⁸ quienes mencionaron que la disminución de la FC en la primera hora era una buena predictora de éxito.

En este trabajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al peso, edad, factores predisponentes o diagnóstico de bronquiolitis o neumonía. Mayordomo-Colunga et al. mencionaron, en su trabajo, la presencia de apneas, menor peso y menor edad como predictores de falla,⁸ como así también Antonelli et al.⁹ identificaron menor edad, mayor puntaje de Woods, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o neumonía.

En nuestra experiencia, la VNI administrada a través de CPAP de burbuja fue una estrategia con un alto porcentaje de éxito en niños con IRAB de moderada a grave.

CONCLUSIÓN

El uso de CPAP de burbuja precoz representa una estrategia que permite optimizar el acceso del paciente a cuidados de calidad y el aprovechamiento de los recursos disponibles.

En este trabajo, la FR, la FC a las 2 horas y el puntaje de Tal a las 2 y 6 horas posteriores al inicio de la VNI permitieron predecir el éxito o el fracaso de la técnica. ■

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas Vitales. [Consulta: 9 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticasvitalas/>.
2. Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):373-4.
3. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, et al. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 1995;108(4):1059-64.
4. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(6):418-26.
5. Medina Villanueva A, Prieto Espuñes S, Los Arcos Solas M, Rey Galán M, et al. Aplicación de la ventilación no invasiva en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(1):13-9.
6. Essouri S, Chevret I, Durand P, Haas V, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(6):329-34.
7. Bernet V, Hug MI, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(6):660-4.
8. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, et al. Predictores de éxito y de fracaso en la ventilación no invasiva en la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)* 2009;708(1):34-9.
9. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, et al. Place de la ventilation non invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 2006;13(11): 1397-403.
10. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, et al. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34(9):1608-14.
11. Antonelli M, Conti G, Moro M, Esquinas A, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2001;27(11):1718-28.
12. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman J, et al. Dexamehasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71(1):13-8.

Hidatidosis en niños: experiencia en un hospital de alta complejidad fuera del área endémica

Echinococcosis in children: Experience in a tertiary care hospital outside the endemic area

Dra. Griselda Berberian^a, Dra. M. Teresa Rosanova^a, Dra. Laura Inda^a, Dra. Claudia Sarkis^a,
Dr. Horacio Questa^b, Bioq. Patricia Paulin^c, Bioq. Marina Costa^d y Dra. Moira Taicz^a

RESUMEN

La hidatidosis es una zoonosis con una amplia distribución en Argentina y en el mundo. Se adquiere en la infancia, pero se presenta, más frecuentemente, en la edad adulta. La población pediátrica representa el 10%-20% del total de los casos.

Se presentaron 47 niños con diagnóstico de hidatidosis durante un período de 20 años. La mediana de edad fue de 8 años (rango: 3-17) y, en su mayoría, tenían algún antecedente epidemiológico orientador, como la procedencia de un área endémica, rural y/o la tenencia de perros alimentados con vísceras. El 85% fueron quistes únicos localizados en un solo parénquima. Las localizaciones quísticas pulmonares y hepáticas fueron las más frecuentemente encontradas. El tratamiento fue médico-quirúrgico en 45 pacientes (96%). Trece (28%) presentaron alguna complicación posterior, que fue más frecuente en aquellos con localización pulmonar. Tres (6%) recayeron entre el mes y los 24 meses, y requirieron una nueva cirugía. Ninguno falleció a causa de la enfermedad parasitaria.

Palabras clave: hidatidosis, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.282>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.282>

Cómo citar: Berberian G, Rosanova MT, Inda L, et al. Hidatidosis en niños: experiencia en un hospital de alta complejidad fuera del área endémica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):282-286.

- Servicio de Epidemiología e Infectología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Cirugía del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio: Sección Parasitología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio: Sección Serología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Griselda Berberian, griselberberian@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2016

Aceptado: 5-12-2016

INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una parasitosis zoonótica causada por cestodos del género *Echinococcus*. El único que tiene relevancia clínica en el continente americano es el *Echinococcus granulosus*. La enfermedad es causada por su forma larvaria, de la que el hombre resulta ser un huésped accidental. Es la causa más frecuente de quistes hepáticos en el mundo y se encuentra dentro de las enfermedades más olvidadas.¹ (Figura 1). Es endémica en Argentina, con más de 300 casos nuevos por año.^{2,3}

OBJETIVO

Conocer la epidemiología, las características clínicas, el tratamiento y la evolución de los niños con hidatidosis internados en un hospital pediátrico de alta complejidad fuera de la zona endémica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de niños ≤ 18 años con infección por *E. granulosus* sobre la base de los criterios internacionales diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran la epidemiología, clínica, imágenes, anatomía patológica, serología y parasitología.⁴

El período de estudio fue de 20 años (mayo de 1993-octubre de 2013).

Las variables de interés que se buscaron fueron: edad, sexo, procedencia, factores de riesgo, diagnóstico clínico, imágenes, análisis de laboratorio general, serológico, tratamiento y evolución.

Se consideró epidemiología positiva a la presencia de uno o más factores de riesgo de adquisición, como procedencia de un área endémica, zona rural, tenencia de perros. La serología utilizada fue el ensayo de inmunoadsorción entrecruzada (enzymelinked immunosorbent assay; ELISA, por sus siglas en inglés) confirmada por *Western blot* en situaciones especiales. Los estudios por imágenes se seleccionaron en función de la localización y la clínica de presentación.

Los datos fueron procesados en la base Epi-Info 6.0. Las variables continuas, informadas como media o medianas y rango. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje.

RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes con una mediana de 8 años. Por tratarse de un hospital de derivación, la procedencia fue variada, con 43 pacientes (91%) argentinos y 4 (9%) de origen boliviano. Las zonas de procedencia de la Argentina correspondieron a la provincia de Buenos Aires (20 pacientes, 47%), al Noreste (9 pacientes, 21%), al Noroeste (7 pacientes, 16%) y a la Patagonia (7 pacientes, 16%).

En cuarenta pacientes (85%), los quistes estaban localizados en un solo parénquima. De las 54 localizaciones quísticas, la pulmonar y la hepática fueron las más frecuentes y 45 pacientes (96%) recibieron tratamiento médico-quirúrgico. Trece pacientes (28%) presentaron alguna complicación. Las complicaciones pulmonares fueron fístula broncopleurales, neumotórax, paresia diafragmática, atelectasia y bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Las complicaciones para la localización cerebral fueron ruptura quística intraquirúrgica e hidrocefalia. De la localización hepática complicada, todos tuvieron problemas relacionados con infecciones, como absceso

de pared y absceso hepático secundario. Tres pacientes (6%) recayeron entre el mes y los 24 meses, y requirieron de una nueva cirugía (Tabla 1).

DISCUSIÓN

En las Américas, la mayor cantidad de hidatidosis están reportadas en el sur del continente. Existen distintas especies según el área geográfica con, al menos, 10 tipos genéticos diferentes de *E. granulosus*.⁵

En Argentina, se distribuye en todo el territorio nacional, especialmente, en las zonas rurales con cría de ganado ovino y caprino localizadas en la Patagonia, la Mesopotamia, la Pampa húmeda, Cuyo y el Noroeste.⁶

Debido a que la hidatidosis corresponde a una zoonosis, los antecedentes epidemiológicos son esenciales para la orientación diagnóstica. El espectro clínico va desde formas asintomáticas a formas graves, pero, raramente, fatales, dependiendo de la localización, el tamaño, las características del quiste y la presencia o no de complicaciones.

Compromete, en primer lugar, el hígado (67%-89%) y, con menos frecuencia, los pulmones (10%-25%). Puede presentarse en el bazo (1%-3%), el peritoneo (3%-5%), los riñones (2%), el cerebro (2%) y, más raramente, el corazón, el hueso, el páncreas y la órbita.⁷⁻⁹ Las localizaciones atípicas

FIGURA 1. Distribución mundial de la hidatidosis, 2015



Distribución mundial. Fuente: OIE

y complicadas son las que requieren del manejo en hospitales de mayor complejidad.

Del 60% al 80% de los quistes son únicos. En la serie presentada, con más frecuencia, se halló la presencia de quistes únicos en un solo parénquima; el pulmón y el hígado fueron las localizaciones más comunes.

El aumento sesgado en la presentación de las formas pulmonares está en relación con la necesidad de derivación quirúrgica especializada por tratarse de un hospital de alta complejidad de las formas atípicas o complicadas que requieren de otros diagnósticos diferenciales y manejo multidisciplinario.

El diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos, clínica y exámenes complementarios de imágenes, laboratorio, hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos. Dentro de los exámenes complementarios, las imágenes en función a la localización son pilares fundamentales para la orientación diagnóstica.

Para las formas pulmonares, se utilizan, inicialmente, estudios radiológicos convencionales, a diferencia de la localización abdominal, en la que la ecografía es de elección

para la clasificación de la OMS.¹⁰ Otros estudios, como la tomografía axial computada o la resonancia magnética nuclear, son utilizados para la orientación y la categorización quirúrgica específica. (Figuras 2, 3 y 4)

Para el diagnóstico serológico, se utilizan la hemaglutinación indirecta y ELISA, cuya sensibilidad oscila entre el 50% y el 98%. El *Western blot* es de elección para la confirmación serológica de los casos dudosos. La localización pulmonar tiene más falsos negativos que la hepática, con una sensibilidad del 50%-60% y 85%-98%, respectivamente, que aumenta en los múltiples o rotos al 90%-100%. Una serología negativa no descarta la hidatidosis. Nuevas metodologías diagnósticas, como el Ag5 ELISA y la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés), se encuentran en evaluación con el objetivo de mejorar la sensibilidad.¹¹ Es por eso por lo que la presencia de una masa quística en un paciente con antecedente de exposición a perros y ovejas en aéreas donde el *E. granulosus* es endémico validaría el diagnóstico de hidatidosis. Sin embargo, siempre debe realizarse el diagnóstico

TABLA 1. Resultado de las características epidemiológicas, clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución. N: 47 pacientes

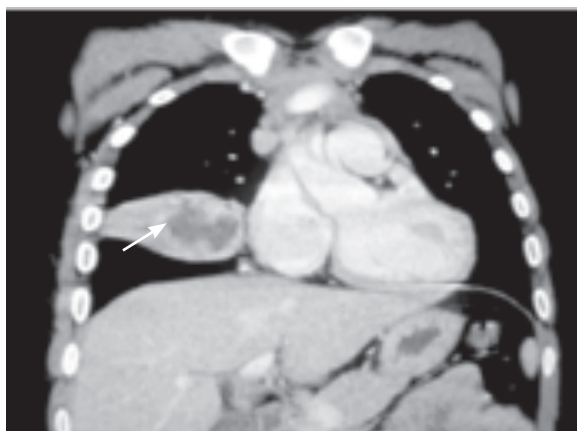
Variables	Número (n)	Porcentaje (%)
Edad al momento del diagnóstico (mediana en años)	8 (rango: 3-17)	
Sexo masculino	24	51
Epidemiología positiva	46	98
Procedencia rural	29	62
Tiempo al momento del diagnóstico (mediana en meses)	3 (rango: 1-32)	
LOCALIZACIÓN:	54	
Pulmonar	24	44
Hepática	21	39
Cerebral	6	11
Ocular	1	2
Renal	1	2
Retroperitoneal	1	2
Compromiso de un solo parénquima	40	85
Quistes múltiples (en uno o más parénquimas)	14	30
Quistes multiorgánicos	7	15
Eosinofilia (> 500/mm ³)	11	23
Serología positiva (ELISA)	21	45
Tratamiento médico-quirúrgico	45	96
Cielo abierto	41	91
Laparoscopia	3	7
PAIR	1	2
Complicaciones	13	28
Pulmonar	8	62
Hepática	3	23
Cerebral	2	15
Recaída	3	6

PAIR: punción, aspiración, inyección de escolicida y reaspiración; ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción.

diferencial con otras patologías quísticas, como quistes benignos, tuberculosis, micosis, abscesos o tumores. Debe solicitarse la radiografía de tórax a todos los pacientes que tienen hidatidosis hepática para descartar la localización pulmonar, así como el estudio de sus contactos familiares para evaluar la presencia de parasitosis en otros miembros de la familia.

El tratamiento se realiza sobre la base de los consensos nacionales e internacionales de la OMS.^{2,4} La mayoría de las guías se basan en la opinión de expertos, ya que no hay estudios comparativos con alto nivel de evidencia. Hasta 1980, la cirugía era la única opción terapéutica; sin embargo, los antiparasitarios y la aparición de nuevas metodologías percutáneas han ido reemplazando las exéresis convencionales.

FIGURA 2. Localización pulmonar

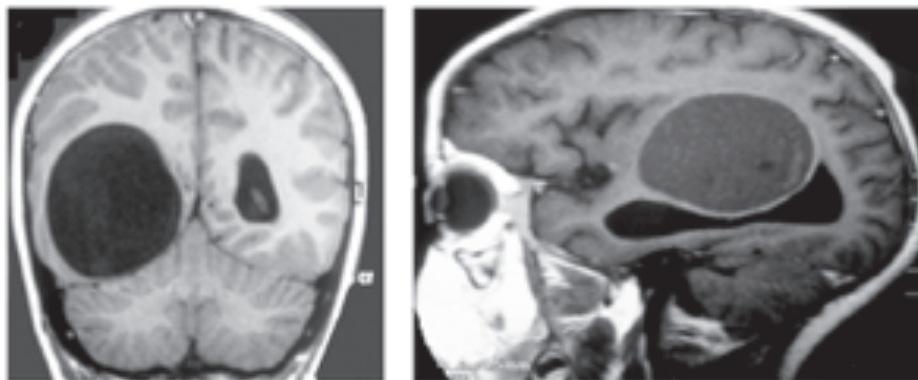


Tomografía axial computada de tórax.

Puede resumirse en 4 modalidades terapéuticas básicas: la cirugía convencional, las técnicas percutáneas, los antiparasitarios y la modalidad de la no intervención. La elección quirúrgica depende de la clínica, la localización, el tamaño, las características del quiste y la experiencia del operador.³ En cuanto a las técnicas quirúrgicas recomendadas, más frecuentes son la cirugía a cielo abierto (radical o conservadora) y la cirugía laparoscópica. Dentro de las percutáneas, la punción, aspiración, inyección de escolicida y reaspiración (PAIR). La cirugía convencional es la técnica de elección en pacientes sintomáticos, quistes de gran tamaño, quistes sobreinfectados o en aquellos con determinadas localizaciones, como la cerebral, pulmonar y renal, con una mortalidad que oscila entre 0,5% y 4%. La técnica percutánea de PAIR es una metodología mínimamente invasiva utilizada para quistes ubicados, sobre todo, en el hígado y en otras localizaciones abdominales no accesibles por técnicas convencionales. Está contraindicada en caso de quistes hepáticos superficiales y para formas inactivas, calcificadas o con comunicación biliar y quistes pulmonares.¹² El riesgo de *shock* anafiláctico postpunción del quiste se estima en 0,047%, sobre la base de 4209 punciones, de las cuales 16 presentaron dicha complicación.¹³

El tratamiento antiparasitario está recomendado en todos los casos como adyuvante de la cirugía, o bien como tratamiento único en aquellos pacientes asintomáticos que presentan quistes de pequeño tamaño, o bien múltiples en los que no puede realizarse el tratamiento quirúrgico con posibilidades de curación.¹⁴

FIGURA 3. Localización cerebral



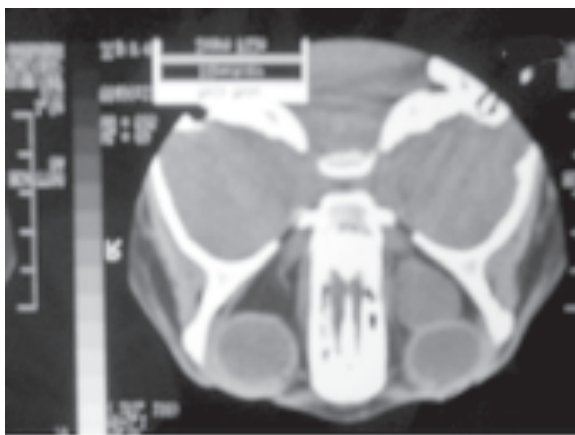
Resonancia magnética nuclear cerebral.

El albendazol y mebendazol han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la hidatidosis; sin embargo, los resultados con albendazol han sido superiores debido a su perfil farmacocinético, absorción intestinal y penetración al quiste. El albendazol es de elección en tratamiento continuo desde el mes prequirúrgico a 3-6 meses posquirúrgicos. El agregado de praziquantel estaría recomendado en accidentes quirúrgicos con rotura de quistes, o bien en las formas graves con el objetivo de prevenir la diseminación secundaria.¹⁵ La frecuencia y el tipo de complicaciones posquirúrgicas oscilan entre el 8,5% y el 22%, y dependen, especialmente, de la localización (son más frecuentes en las localizaciones quísticas pulmonares).

En la serie presentada, 13 pacientes (28%) presentaron alguna complicación; la más frecuente fue en la de localización pulmonar por ser un hospital de derivación. Ninguno falleció a causa de la enfermedad.

Para las estrategias de prevención, modelos matemáticos han mostrado que la intervención más efectiva es la combinación de la vacunación del ganado asociada a la desparasitación periódica canina. Así, se reduce la enfermedad en huéspedes intermediarios y definitivos. Se suma la educación para la salud, que evita la faena domiciliar y la alimentación de los perros con vísceras de animales.

FIGURA 4. Localización orbitaria



Tomografía axial computada de órbita y macizo facial.

CONCLUSIÓN

La hidatidosis debe ser un diagnóstico para considerar en niños con lesiones quísticas, en especial, de localización hepática y/o pulmonar, y su manejo requiere de un trabajo multidisciplinario, en el que el enfoque médico quirúrgico resulta prioritario. ■

REFERENCIAS

1. Craig P Budka CM, Schantz PM, Li T, et al. Human echinococcosis: a neglected disease? *Trop Med Health* 2007;35(4):283-92.
2. Enfermedades infecciosas: Hidatidosis. Guías para el equipo de Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la República Argentina; 2012. [Acceso: 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-medica-hidatidosis.pdf>.
3. Hidatidosis. Casos acumulados hasta la 43ª semana epidemiológica. País Argentina por provincia. Años 2015-2016. *Boletín Integrado de Vigilancia* 2016;338(SE48):82.
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010;114(1):1-16.
5. Moro P, Schantz P. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):125-33.
6. Consenso sobre enfermedades infecciosas regionales en la Argentina. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría-Comité Nacional de Infectología. 2012-13. [Acceso: 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_patologia_regional.pdf.
7. Schaefer JW, Khan MY. Echinococcosis (Hydatid Disease): Lessons from experience with 59 patients. *Rev Infect Dis* 1991;13(2):243-7.
8. Moscatelli G, Abraham Z, Moroni S, Martínez Iriart E, et al. Hidatidosis pulmonar. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):265-6.
9. Tapia O, Vidal A, Antonio L. Hidatidosis cerebral: aspectos clínicos e imagenológicos. Reporte de 4 casos. *Rev Med Chile* 2012;140(3):358-63.
10. World Health Organization. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003;85(2):253-61.
11. Paganozzi D, Addis MF, Bioss G, Roggio A, et al. Diagnostic Accuracy of Antigen 5-Based ELISAs for Human Cystic Echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(3):e0004585.
12. Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic Hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(5):497-502.
13. Smego RA Jr, Bhatti S, Khalij A, Beg MA. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37(8):1073-83.
14. Junghanss T, da Silva A, Horton J, Chiodini PL, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(3):301-11.
15. Arif SH, Shams-Ul-Bari, Wani NA, Zargar SA, et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int J Surg* 2008;6(6):448-51.

Staphylococcus aureus nasal carriage and its antibiotic resistance profiles in children in high altitude areas of Southwestern China

Zongrong Gong, M.D.^a, Min Shu, PH.D.^a, Qing Xia, M.D.^b, Shan Tan, M.D.^a, Wei Zhou, M.D.^c, Yu Zhu, PH.D.^a and Chaomin Wan, PH.D.^a

ABSTRACT

Background/Aim. To describe the epidemiological profile of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) strains, its antibiotic resistance and *mecA* and Panton Valentine leukocidin (PVL) genes presence, in school children residing in high altitude areas of Southwestern China.

Methods. The cross sectional study screened nasal swabs taken from students for *S. aureus*. PCR was performed to identify *mecA* and PVL genes.

Results. Of the total 314 children 5.10% (16/314) was detected *S. aureus*. The resistance of isolated strains to penicillin, erythromycin, clindamycin, rifampicin and cefoxitin was 100%, 81.3%, 81.3%, 0.0%, and 6.3% respectively. No strains demonstrated resistance to vancomycin; expression of *mecA* gene was detected in 3 isolates and 10 isolates were PVL-positive.

Conclusion. *S. aureus* was detected in 5.10% (16/314) of the study population; 0.96% (3/314) had methicillin resistant *S. aureus* (MRSA); expression of the *mecA* and PVL genes were detected in 3 and 10 isolates respectively.

Key words: antibiotic resistance; child; *Staphylococcus aureus*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.274>

To cite: Gong Z, Shu M, Xia Q, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its antibiotic resistance profiles in children in high altitude areas of Southwestern China. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):274-277.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is an important pathogen that affects children worldwide, and the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is increasing.¹ One report found that about 80% of *S. aureus* infections were caused by the nasal carriage of *S. aureus*.² Resistance to β -lactam antibiotics is conferred by penicillin-binding protein encoded by the *mecA* gene which is located on a large chromosomal element.

Recently, MRSA has been increasingly identified as the major cause of community-onset infections, usually possessing Panton Valentine leukocidin (PVL) genes. For condition in high altitude, in climate from the extreme environments such as high UV and cold are believed that bacteria develop efficient mechanisms and strategies to growth and survive.³ What's more, the spread of bacteria resistant depends on the community of people and antibiotic usage to some extent.

In China, There are about 250 million square kilometers in high altitude and the population about 130 million, so it's essential to know about the prevalence of *S. aureus* and its antibiotic resistance in the area. The population density and access to healthcare in Tibetan regions is lower than mainland China. In some ways, it's bad for growth and spread of *S. aureus*. In China, most studies^{4,5} were performed among children in mainland and only one of our studies⁶ was about healthy school children 8 years ago. However, with the traffic and healthcare development, the epidemiology of *S. aureus* may be changed. The purposes of this study was to describe the prevalence of *S. aureus*, its antibiotic resistance and *mecA* and PVL genes presence, in school children residing in high altitude areas of Southwestern China.

POPULATION AND METHODS

This study was conducted between October and November of 2012 in Maerkang City (altitude ranging between 2500 and 4100 meters); a city of Aba province with a population density of

- Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, PR China, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education (Sichuan University).
- Department of Pediatrics, the People's Hospital of Aba, Maerkang 624000, PR China.
- Department of Clinical Laboratory, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, PR China.

E-mail address: Chaomin Wan, PH.D.: wcm0220@126.com

Funding: Financial grant was provided by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81102195/H2610) and a project by Department of Science and Technology of Sichuan Province (Grant No.2012JY008).

Conflict of interest: None.

Received: 7-15-2016

Accepted: 12-5-2016

about 9 people per square kilometer. In this rural region, access to medical resources is relatively scarce. Antibiotics such as penicillin, clindamycin, erythromycin are sometimes used, though most other antibiotics are not commonly used in this population. In this study, we calculated the minimum sample size required to accurately assess the incidence of *S.aureus* carriage in the region as 233, based on the expected prevalence of nasal colonization (30%),⁷ with a 95% confidence interval.

Healthy Tibetan children were recruited from primary schools in Maerkang City. Children receiving antibiotic therapy or requiring hospital admission within a 4 week period preceding the time of recruitment as well as children suffering from skin infections were excluded. Samples of swabs were collected by twice rotating a sterile cotton swab pre-wetted with sterile saline solution in the vestibule of both anterior nares of the participants after obtaining oral, parental informed consent.

Nasal swabs were transported to the laboratory using the Sterile Amies Agar Gel Transport Swab (Copan, Italy) and inoculated on the mannitol salt agar (Oxoid Ltd, Basingstoke, United Kingdom) and Columbia blood agar (bioMérieux, France) for 6 h. Next, the inoculations were incubated in 5% CO₂ for 16-24 h at 35 °C. The identification of *S.aureus* was based on colony morphology, positivity of catalase and tube coagulase, and the results of a Slidex Staph Plus kit (bioMérieux, France). Antibiotic susceptibility of the isolates was performed by disc diffusion method, in accordance with the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations, for the following antibiotics: penicillin, erythromycin, clindamycin, gentamicin, cefoxitin and vancomycin. All the isolated *S.aureus* strains were screened for the *mecA* gene by PCR to identify a 162 bp target product. Primers used were *mecA* P4 5'-TCCAGATTACAACCTTCACCAGG-3' and *mecA* P 7 5'-CCACTTCATATCTTGTAACG-3'.⁸ All isolates were also assayed for the presence of PVL genes by PCR using the luk-pv1: 5'-ATCATTAGGTA AAA TGTCTGGACATGATCCA-3' and luk-pv2: 5'-GCATCAACTGTATTGGATAGCAAAGC-3' primers.⁹ Only strains harbouring the *mecA* gene were classified as MRSA.¹⁰

The chi-square tests or Fisher's exact test were performed to detect the statistical significance (5%) between groups using SPSS 13.0 software for windows (SPSS Inc, Chicago, IL, United

States of America). Ethical approval for this study was approved by the medical committee of West China Secondary Hospital, Chengdu, on 28 February 2008.

RESULTS

Three hundred and fourteen healthy Tibetan children including 182 (58.0%) boys and 132 (42.0%) girls participated in the study. The average age was 10.2 ± 1.2 years (ranging from 6 to 11 years) with 44.6% being above 10 years. *S. aureus* strains were isolated from 16 (5.10%) children including 10 boys and 6 girls without significant difference with regard to gender (p= 0.706). The resistance of isolated strains to penicillin, erythromycin, clindamycin, rifampicin and cefoxitin was 100%, 81.3%, 81.3%, 0.0%, and 6.3% respectively. The strain resistant to cefoxitin was proved to be MRSA. Additionally, expression of the *mecA* gene was detected in 3 isolates and 10 isolates were PVL-positive.

DISCUSSION

S. aureus is a major human pathogen that is known to cause a broad range of serious community acquired and nosocomial diseases in humans, from minor skin infections to severe infections such as septicemia.⁴ The carriage of *S. aureus* can be of great importance to the development of new therapeutic strategies and more effective prevention. Here we present the prevalence and antibiotic data of *S. aureus* isolates extracted from the nasal carriage of children in high altitude areas of southwest China. To our knowledge, this is the first study reporting the prevalence of MRSA in this regional pediatric population.

A few studies have previously investigated the carriage rate of *S.aureus* in low-altitude regions of mainland China⁵. Our team assessed the prevalence of *S.aureus* carriage within healthy school children in Chengdu, China; it was 18.35% and MRSA accounted for about 6% of the isolated *S. aureus* strains among 801 healthy children.⁵ Our study revealed that the nasal carriage rate of *S. aureus* among Tibetan healthy children was 5.10%. This rate was fairly low compared with reports from low-altitude studies. Interestingly, this rate is similar to a reported rate of lower respiratory infection 6.16% (22/357) in Tibetan children¹¹ and the reported rate of 6.18% (11/178) cases of pediatric intensive care hospitalization¹² in a high altitude area of China. The low rates of pediatric disease and *S.aureus* carriage in

this region may be related to the environmental elevation in which the ambient air is thin and cold and where the population density is low. While children from areas of better economic status and greater populations (such as Chengdu) typically have greater access to medical care and receive antibiotic therapy frequently, the low rates found in our sample population could be related to lower economic states and poor medical conditions. Nonetheless, this relationship needs further determination.

In our study, the nasal carriage rate of *S. aureus* and MRSA was 5.10% (16/314) and 0.96% (3/314) in healthy children, respectively. However, another study⁶ by our team carried 8 years ago demonstrated that the nasal carriage rate of *S. aureus* was 2.4% in a population of 673 healthy Tibetan children, with no MRSA detected. The results show the rate of *S. aureus* is increasing in the area and attention to antibiotic usage for *S. aureus* should be considered, especially where MRSA is concerned. The results of this study indicated that in the presence of children with severe *S. aureus* infection, we should enhance antibiotics treatment based on antibiotic susceptibility test. Additional, vancomycin is needed when MRSA is detected in isolates. What's more, the prevalence of *S. aureus* is still low but increasing in healthy children. Data about *S. aureus* prevalence in high altitudes is scarce as typically mainland China is the focus of such investigations. One, study¹³ reported *S. aureus* led to a mortality rate of 37.0% in neonatal septicaemia in a high altitude African city. And it is important to continue investigating the environmental factors which may contribute to the incidence of pediatric *S. aureus* in these areas.

Limitations of the study

The present study had certain limitations. Due to the low population density of the region, it was difficult to recruit qualifying participants. The lack of differences between genders could be the result of a short number of patients. Additionally, the epidemiological study of the nasal carriage of *S. aureus* in this region needs to be further examined and dynamically monitored as it can be of great importance for this region.

CONCLUSION

S. aureus was detected in 5.10% (16/314) of the study population; 0.96% (3/314) had MRSA; expression of the *mecA* and *PVL* genes were detected in 3 and 10 isolates respectively. ■

REFERENCES

1. Song X, Cogen J, Singh N. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a children's hospital in the Washington metropolitan area of the United States, 2003 - 2010. *Emerg Microbes Infect* 2013;2(10):e69.
2. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, van Belkum A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet* 2004;364(9435):703-5.
3. Dib J, Motok J, Zenoff VF, Ordoñez O, et al. Occurrence of resistance to antibiotics, UV-B, and arsenic in bacteria isolated from extreme environments in high-altitude (above 4400 m) Andean wetlands. *Curr Microbiol* 2008;56(5):510-7.
4. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3): 616-87.
5. Fan J, Shu M, Zhang G, Zhou W, et al. Biogeography and virulence of *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2009;4(7):e6216.
6. Deng JJ, Xiao GG, Zhu Y, Zhou W, et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage and Its Antibiotic Resistance Profiles in Tibetan School Children in Southwest China. *HKJ Paediatr (new series)* 2014;19:75-8.
7. Lamaro-Cardoso J, de Lencastre H, Kipnis A, Pimenta FC, et al. Molecular epidemiology and risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in infants attending day care centers in Brazil. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):3991-7.
8. Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(7):2155-61.
9. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamont F, Bes M, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-32.
10. Stegger M, Andersen PS, Keams A, Pichon B, et al. Rapid detection, differentiation and typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harbouring either *mecA* or the new *mecA* homologue *mecA(LGA251)*. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(4):395-400.
11. Xue H. Pathogenic analysis of Tibetan children in acute low respiratory tract infection in high-altitude areas. *Zhongguo Xian Dai Yi Sheng* 2015(26):76-8.
12. Xia YL, Ge M, Wang Z. [Pathogenic analysis of ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit in high-altitude areas]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014;16(8):787-90.
13. Airede AI. Neonatal septicaemia in an African city of high altitude. *J Trop Pediatr* 1992;38(4):189-91.

Early use of continuous positive airway pressure in the treatment of moderate to severe acute lower respiratory tract infections among patients younger than 2 years old

Laura Figueroa, M.D.^a and Federico Laffaye, M.D.^a

ABSTRACT

Objective. To analyze the characteristics of patients younger than 2 years old who had a moderate to severe acute lower respiratory tract infection and were treated early with bubble continuous positive airway pressure, and factors associated with a successful intervention.

Method. Retrospective and descriptive study. Children younger than 2 years old admitted to the Pediatric Intermediate Care Unit of Hospital Provincial Neuquén between June 2009 and December 2010. Bubble continuous positive airway pressure was used, and the following outcomes were measured: heart rate, respiratory rate, Tal's score, oxygen saturation, and fraction of inspired oxygen at 0, 2, 6, 24, and 48 h.

Results. One hundred and twenty patients were included. Their median age was 3 months old.

The intervention was successful in 72% of patients. At 2 h, a 15% reduction in respiratory rate, and a 2-point decrease in Tal's score were predictors of success, with an odds ratio of 6.41 (95% confidence interval: 2.68-15.36), and of 9.07 (95% confidence interval: 3.72-22.19), respectively.

Conclusions. A reduction in respiratory rate, heart rate, and Tal's score at 2 hours of starting the intervention were predictors of success.

Key words: bubble CPAP, bronchiolitis, pneumonia, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.277>

To cite: Figueroa L, Laffaye F. Early use of continuous positive airway pressure in the treatment of moderate to severe acute lower respiratory tract infections among patients younger than 2 years old. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):277-281.

INTRODUCTION

Acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) are an important cause of morbidity and mortality in our setting.¹

a. Pediatric Intermediate Care Unit. Hospital Provincial Neuquén "Dr. E. Castro Rendón".

E-mail address:

Laura Figueroa, M.D.: lauritafigueroa@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-9-2016

Accepted: 12-26-2016

The main clinical conditions included under the definition of ALRTI are bronchiolitis and pneumonia, which have a greater impact on childhood mortality,² and set the basis for this study.

Non-invasive ventilation is an alternative for patients with moderate to severe ALRTIs.³⁻⁶ Different publications have mentioned a reduction in the length of hospital stay and a lower proportion of failure (less than 30%), defined as the need for endotracheal intubation.⁷

The objective of this study was to analyze the characteristics of patients younger than 2 years old who had a moderate to severe ALRTI and treated early with bubble continuous positive airway pressure (CPAP), and factors associated with a successful intervention.

POPULATION AND METHODS

Retrospective and descriptive study. Children younger than 2 years old hospitalized between June 2009 and December 2010. Bubble CPAP was used, and the following outcomes were measured: heart rate (HR), respiratory rate (RR), Tal's score, oxygen saturation, and fraction of inspired oxygen (FiO₂) at 0, 2, 6, 24, and 48 h.

Inclusion criteria for the use of bubble CPAP were as follows:

- Age between 1 and 24 months old.
- Weight < 12 kg.
- Tal's score > 5 points.
- Admission to the pediatric intermediate care unit.

Exclusion criteria were the following:

- Cardiorespiratory arrest.
- Hemodynamic instability in spite of intravenous treatment with volume expanders.
- Inotrope requirement.
- Absence of gag and/or cough reflex.

Collaborators:

Mario González, Germán Kaltenbach, Viviana Arias y Eugenia Cerda.

Bubble CPAP consists of an interface (nasal cannula), inspiratory tubing, and expiratory tubing immersed in an underwater bottle system. The patient breaths spontaneously with positive pressure air flow, during both inspiration and expiration. Thus, continuous positive airway pressure is maintained throughout the breathing cycle.

CPAP includes an oxygen blender connected to a source of oxygen and compressed air used to supply an appropriate concentration of inspired oxygen (FiO₂). The humidified blended oxygen is then circulated through corrugated tubing. FiO₂ is estimated based on the liters of air and oxygen delivered. Blended oxygen is delivered via a nasal cannula, and pressure in the circuit is maintained by immersing the distal end of the expiratory tubing in water. The depth to which the tubing is immersed underwater determines the pressure generated in the patient's airways (Figure 1).

Prior to placing the nasal interface, airway secretions were cleared and, if deemed convenient, a dose of sedative was given (chloral hydrate or benzodiazepines).

The Hudson RCI CPAP Cannula System (USA), sizes 1-5, was used. Bubble CPAP was first connected at 5 cm H₂O and, eventually, this level was progressively increased up to 8 cm H₂O, although a higher initial pressure could be used at the discretion of the treating physician. In addition, initial FiO₂ was 100% and then reduced based on the patient's saturation.

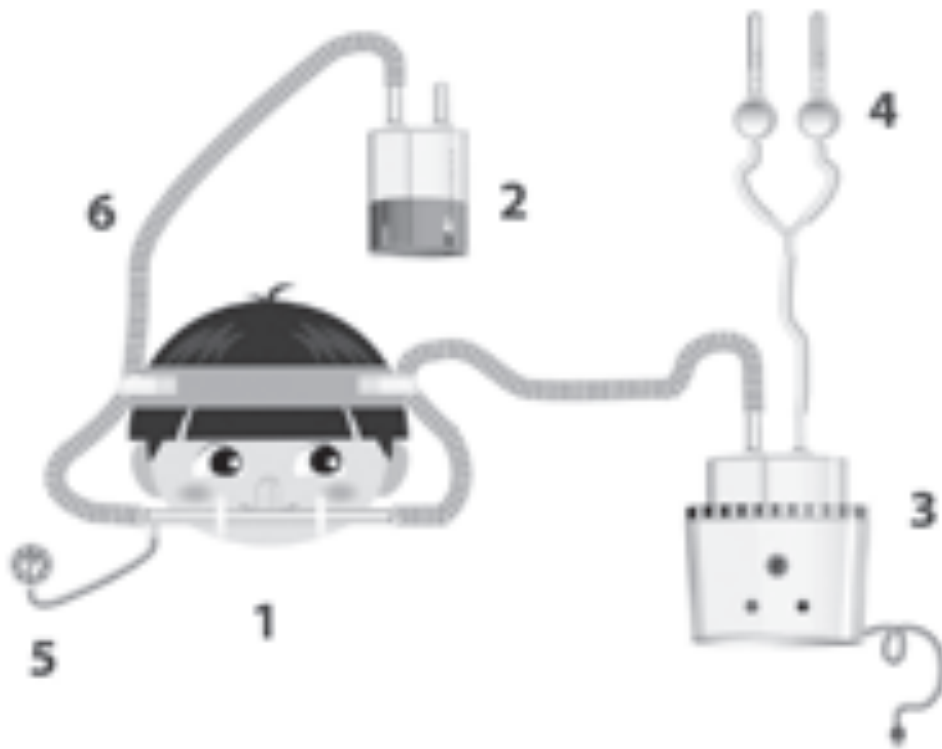
Comorbidities were recorded: congenital heart disease, prematurity, malnutrition, bronchopulmonary dysplasia, and high social risk (unmet basic needs).

The presence of complications, such as abdominal distension, pressure injury, and pneumothorax, was determined.

In addition, patients' weight, age, sex, diagnosis, virological tests (indirect immunofluorescence assay [iIFA], polymerase chain reaction [PCR]), culture results, sedative administration, length of bubble CPAP use, and length of stay in the pediatric intensive care unit (PICU) were recorded.

CPAP was considered successful if the RR reduced by 15% from the previous value and

FIGURE 1. Bubble continuous positive airway pressure flow



1. Nasal prongs. 2. Underwater bottle. 3. Heater. 4. Air-oxygen source. 5. Pressure gauge. 6. Expiratory tubing.

Tal's score decreased by 2 points. CPAP was considered to fail if Tal's score did not reduce (HR, RR, intercostal retraction, wheezing) and/or desaturation (< 90%) and/or sensory deficit occurred, at the discretion of the treating physician.

Criteria to remove bubble CPAP were as follows: CPAP at 4 cm H₂O, FiO₂ < 40%, Tal's score of 4 points.

Simple descriptive statistics were used to describe the sample: mean, median, standard deviation (SD), and range. Percentages corresponding to qualitative outcome measures were estimated and compared using a χ^2 test for independence to establish the association among outcome measures, with a significance level < 5%. Odds ratios (ORs) were analyzed for all possible cases. In addition, box-and-whisker plots were used to describe how quantitative outcome measures behaved.

Sensitivity and specificity curves were used to establish cut-off points for bubble CPAP failure predictive outcome measures. Receiver operating characteristic (ROC) curves and their corresponding tests were used to establish which outcome measures worked better to determine bubble CPAP failure.

The study protocol was assessed and approved by the Advisory Commission for Biomedical Research in Humans (*Comisión Asesora en Investigación Biomédica en Seres Humanos*, CAIBSH).

RESULTS

One hundred and twenty patients were included. The intervention was successful in 72% of cases, and failed in 28%.

Table 1 describes the demographic and clinical outcome measures of enrolled patients before CPAP use and compares successful and failed interventions.

All patients had an indirect immunofluorescence assay (IIFA), and respiratory syncytial virus (RSV) was detected in 70 cases. H1N1 was detected in 5% of patients.

CPAP was established at 5-8 cm H₂O, with an average of 6 cm H₂O.

Complications were observed in 3.3% of cases (abdominal distension, pneumothorax).

Mean bubble CPAP duration was 74.93 h (95% confidence interval [CI]: 65.22-84.65).

Mean length of stay in the intermediate care unit was 10 days (95% CI: 9.11-10.91); in the success group, it was 8.33 days (SD 3.36), and in the failure group, it was 14.93 days (SD 5.19) (the latter included the length of stay in the intensive care unit).

Table 2 shows outcome measures recorded during the hours after initiating bubble CPAP.

The subsequent analysis identified that a 15% reduction in HR and a 2-point decrease in Tal's score at 2 hours of non-invasive ventilation (NIV) initiation were the factors related to success, with an OR of 6.41 (95% CI: 2.68-15.36), and of 9.07 (95% CI: 3.72-22.19), respectively.

TABLE 1. Baseline characteristics of the sample and each group as per CPAP success or failure. Age is stated as median and range; the other outcome measures, as mean \pm standard deviation

	All (n= 120)	Success group (n= 86)	Failure group (n= 34)	p
Age (months old); X (range)	3 (1-22)	6.08 (2.3-12.45)	5.4 (2.9-12)	> 0.05
Female	65	41	24	
Weight (kg)	6.49 \pm 2.24	6.55 \pm 2.17	6.35 \pm 2.43	
Baseline RR	68.75 \pm 12.71	67.57 \pm 12.61	71.74 \pm 12.65	
Baseline HR	167.14 \pm 23.05	164.42 \pm 23.71	174.03 \pm 19.99	
Baseline FiO ₂ (%)	89.98 \pm 3.13	89.74 \pm 3.36	90.59 \pm 2.39	
Oxygen saturation	97.39 \pm 4.09	97.42 \pm 4.53	97.32 \pm 2.69	
Tal's score	9.26 \pm 1.79	9.17 \pm 1.98	9.47 \pm 1.19	
Bronchiolitis	55	42	13	
Pneumonia	65	44	21	
Predisposing clinical condition				
Prematurity	29 (24%)	23 (79%)	6 (21%)	> 0.05
Malnutrition	11 (9.16%)	8 (73%)	3 (27%)	
Bronchopulmonary dysplasia	6 (5%)	5 (83%)	1 (17%)	
Congenital heart disease	8 (7%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	
High social risk	14 (12%)	8 (57%)	6 (43%)	

RR: respiratory rate; HR: heart rate; FiO₂: fraction of inspired oxygen.

When two qualitative outcome measures are combined, i.e., a 15% reduction in RR and a 2-point decrease in Tal's score at 2 hours, OR increased to 13.31 (95% CI: 4.51-39.26).

No statistically significant findings were made at 24 and 48 h.

DISCUSSION

In our study, we described bubble CPAP use among patients younger than 2 years old with ALRTIs as a treatment strategy to avoid conventional mechanical ventilation.

The intervention was successful in 72% of cases, and failed in 28%. Success percentage was similar to that published by other authors (83% and 75.5%).^{8,9}

In this study, at 2 hours of NIV initiation with bubble CPAP, a 15% reduction in RR from the previous value and a 2-point decrease in Tal's score were predictors of success.

Other authors have also identified a reduction in RR as a predictor of NIV success.⁶ This fact highlights the importance of monitoring clinical parameters and ongoing assessment of these patients.

Unlike other studies,⁸⁻¹¹ Tal's score was used in this study.

Modified Tal's score has demonstrated to be highly useful in practice for a standardization of clinical management and decision-making.¹²

Although HR significantly reduced at 2 hours, this outcome measure was an adequate predictor of failure as of 6 h, unlike what has been reported by Mayordomo-Colunga et al.,⁸ who mentioned that HR reduction in the first hour was an adequate predictor of success.

In this study, no statistically significant differences were observed between both groups in terms of weight, age, predisposing factors, or bronchiolitis or pneumonia diagnosis. Mayordomo-Colunga et al. indicated that the presence of apnea, a lower weight, and a younger age were predictors of failure,⁸ as well as Antonelli et al.,⁹ who also identified a younger age, a higher Woods' score, acute respiratory distress syndrome (ARDS) or pneumonia.

In our experience, NIV given through bubble CPAP was a highly successful intervention among children with moderate to severe ALRTIs.

CONCLUSION

The early use of bubble CPAP works as a strategy to optimize patients' access to quality care and the utilization of available resources.

TABLE 2. Results. Respiratory rate, heart rate, FiO₂, oxygen saturation, and Tal's score

Outcome measure h	Overall sample		Success group		Failure group		p
	n	X ± SD	n	X ± SD	n	X ± SD	
RR 2	120	55.79 ± 13.67	86	51.78 ± 11.3	34	65.94 ± 14.03	< 0.0001
RR 6	114	55.72 ± 13.9	86	53.27 ± 12.3	28	63.25 ± 15.94	0.0008
RR 24	93	50.62 ± 9.61	86	50.17 ± 9.4	7	56.14 ± 11.14	0.1145
RR 48	84	48.73 ± 10.21	79	48.06 ± 9.74	5	59.20 ± 13.01	0.0171
HR 2	120	142.22 ± 19.68	86	139.06 ± 18.01	34	150.21 ± 21.66	0.0047
HR 6	114	140.46 ± 19.37	86	136.79 ± 17.25	28	151.75 ± 21.40	0.0003
HR 24	93	133.39 ± 19.21	86	132.84 ± 19.38	7	140.14 ± 16.61	0.3359
HR 48	84	127.42 ± 21.98	79	126.81 ± 22.02	5	137.00 ± 21.12	0.3177
FiO ₂ 2	120	98.78 ± 1.54	86	98.95 ± 1.37	34	98.35 ± 1.86	0.0936
FiO ₂ 6	115	98.89 ± 1.63	86	99.06 ± 1.38	29	98.38 ± 2.18	0.1238
FiO ₂ 24	90	98.88 ± 1.38	82	98.93 ± 1.34	8	98.38 ± 1.77	0.2831
FiO ₂ 48	83	98.36 ± 2.14	77	98.62 ± 1.81	6	95.00 ± 3.35	0.0470
Sat 2	119	86.5 ± 15.26	86	85.15 ± 15.28	33	90.03 ± 14.85	0.1188
Sat 6	114	82.73 ± 17.66	86	80.56 ± 18.02	28	89.39 ± 14.92	0.0208
Sat 24	87	72.26 ± 18.32	81	71.59 ± 18.38	6	81.33 ± 16.08	0.2108
Sat 48	80	66.25 ± 16.93	75	65.36 ± 16.47	5	79.6 ± 20.02	0.0682
Tal 2	120	6.08 ± 2.02	86	5.43 ± 1.76	34	7.74 ± 1.69	< 0.0001
Tal 6	114	5.54 ± 1.83	86	4.94 ± 1.34	28	7.39 ± 1.91	< 0.0001

SD: standard deviation; RR: respiratory rate; HR: heart rate; FiO₂: fraction of inspired oxygen; Sat: oxygen saturation; Tal: Tal's score; h: hours since non-invasive ventilation initiation.

In this study, RR, HR at 2 hours, and Tal's score at 2 and 6 hours after NIV initiation were predictors of the success or failure of the intervention. ■

REFERENCES

1. Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas Vitales. [Accessed on: January 9th, 2017]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticasvitalas/>.
2. Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):373-4.
3. Fortenberry JD, Del Toro J, Jefferson LS, Evey L, et al. Management of pediatric acute hypoxemic respiratory insufficiency with bilevel positive pressure (BiPAP) nasal mask ventilation. *Chest* 1995;108(4):1059-64.
4. Teague WG. Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2003;35(6):418-26.
5. Medina Villanueva A, Prieto Espuñes S, Los Arcos Solas M, Rey Galán M, et al. Aplicación de la ventilación no invasiva en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(1):13-9.
6. Essouri S, Chevret I, Durand P, Haas V, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(6):329-34.
7. Bernet V, Hug MI, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(6):660-4.
8. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, et al. Predictores de éxito y de fracaso en la ventilación no invasiva en la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)* 2009;708(1):34-9.
9. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, et al. Place de la ventilation non invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 2006;13(11):1397-403.
10. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, et al. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34(9):1608-14.
11. Antonelli M, Conti G, Moro M, Esquinas A, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2001;27(11):1718-28.
12. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman J, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71(1):13-8.

Echinococcosis in children: Experience in a tertiary care hospital outside the endemic area

Griselda Berberian, M.D.^a, M. Teresa Rosanova, M.D.^a, Laura Inda, M.D.^a, Claudia Sarkis, M.D.^a, Horacio Questa, M.D.^b, Patricia Paulin, Biochemist^c, Marina Costa, Biochemist^d and Moira Taicz, M.D.^a

ABSTRACT

Echinococcosis is a zoonotic disease that is widely spread across Argentina and worldwide. It is acquired during childhood but it is more common during adulthood. The pediatric population accounts for 10-20% of all cases.

This study included 47 children diagnosed with echinococcosis over a 20-year period. Their median age was 8 years old (range: 3-17); most patients had some epidemiological history, such as having lived or living in an endemic or rural area and/or having dogs that are fed with viscera. Findings included 85% of single cysts in only one parenchyma. Cysts were most commonly located in the liver and lungs. Medical/surgical treatment was carried out in 45 patients (96%). Subsequent complications were observed in 13 patients (28%), which were more common in those with lung cysts. Three patients (6%) relapsed 1-24 months later and required a new surgery. No patient died as a result of the parasitic disease.

Key words: echinococcosis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.282>

To cite: Berberian G, Rosanova MT, Inda L, et al. Echinococcosis in children: Experience in a tertiary care hospital outside the endemic area. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):282-286.

INTRODUCTION

Echinococcosis is a zoonotic parasitic disease caused by cestodes (tapeworms) of the genus *Echinococcus*. The only type of clinical relevance in the American continent is *Echinococcus granulosus*. This disease is caused by the larval stages, for which humans are accidental intermediate hosts. It is the most common cause of liver cysts worldwide, and one of the most neglected diseases¹ (Figure 1). In Argentina it is considered endemic, with more than 300 new cases every year.^{2,3}

OBJECTIVE

To establish the epidemiology, clinical characteristics, treatment, and course of children with echinococcosis hospitalized at a tertiary care children's hospital outside the endemic area.

POPULATION AND METHODS

Retrospective review of medical records of children ≤ 18 years old with an *E. granulosus* infection based on the international diagnostic criteria established by the World Health Organization (WHO) considering the epidemiology, clinical characteristics, images, anatomic pathology, serology, and parasitology of echinococcosis.⁴

The study period covered 20 years (May 1993-October 2013).

Outcome measures of interest included age, sex, place of origin, risk factors, clinical diagnosis, images, general lab tests, serological tests, treatment, and course.

Positive findings on epidemiology were defined as the presence of one or more risk factors for acquisition, such as origin from an endemic or rural area or having dogs. Serology was established using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed using a Western blot for special situations. Imaging tests were selected based on the location and clinical presentation of echinococcosis.

Data were processed using the Epi-Info 6.0 software. Continuous outcome measures were reported as mean or median and range.

- a. Department of Epidemiology and Infectious Diseases of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Surgery of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- c. Laboratory: Department of Parasitology of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- d. Laboratory: Department of Serology of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Griselda Berberian, M.D.: griselberberian@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-21-2016

Accepted: 12-5-2016

Categorical outcome measures were expressed in number and percentage.

RESULTS

Forty-seven patients were included; their median age was 8 years old. This is a referral hospital, so patients come from different places: 43 patients (91%) were from Argentina and 4 (9%), from Bolivia. Within the Argentine region, places of origin corresponded to the province of Buenos Aires (20 patients, 47%), Northeast (9 patients, 21%), Northwest (7 patients, 16%), and Patagonia (7 patients, 16%).

Forty patients (85%) had cysts located in only one parenchyma. Out of the 54 cyst locations, the liver and lungs were the most common ones; 45 patients (96%) received medical/surgical treatment. Complications were observed in 13 patients (28%). Pulmonary complications included bronchopleural fistula, pneumothorax, diaphragmatic paresis, atelectasis, and *Staphylococcus aureus* bacteremia. Complications related to brain cysts included intraoperative cyst rupture and hydrocephalus. In relation to patients who had complications from liver cysts, all had infections, including wall abscesses and secondary liver abscesses. Three patients (6%) relapsed between 1 and 24 months later and required a new surgery (Table 1).

DISCUSSION

In the region of the Americas, the largest number of echinococcosis cases is reported in South America. There are different species depending on the geographic area, with at least 10 distinct genetic types of *E. granulosus*.⁵

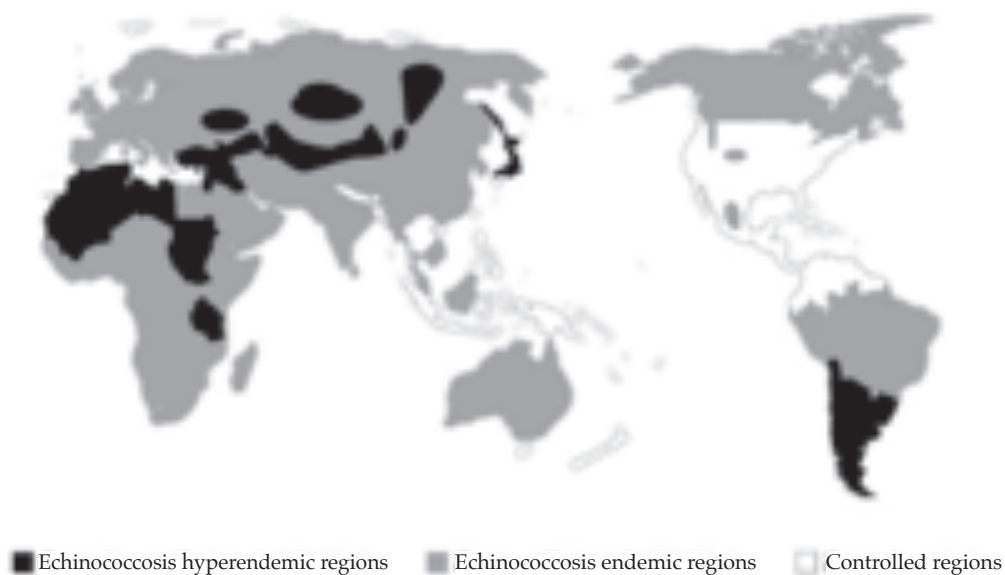
In Argentina, it is distributed across the entire national territory, especially in rural areas for sheep and goat breeding in the Patagonia, Mesopotamia, Humid Pampa, Cuyo, and Northwest.⁶

Echinococcosis is a zoonotic disease, so epidemiological history is essential for diagnostic guidance. Its clinical spectrum ranges from an asymptomatic presentation to a severe form, but it is rarely fatal, depending on cyst location, size, characteristics, and the presence or absence of complications.

Echinococcosis mostly involves the liver (67-89%) and, less frequently, the lungs (10-25%). It may occur in the spleen (1-3%), peritoneum (3-5%), kidneys (2%), brain (2%) and, more rarely, the heart, bones, pancreas, and orbit.⁷⁻⁹ Atypical and complicated locations require to be managed in tertiary care hospitals.

Single cysts are observed in 60-80% of cases. In the series presented here, single cysts in only one parenchyma were the most common type; and the liver and lungs were the most common locations.

FIGURE 1. Worldwide distribution of echinococcosis, 2015



Worldwide distribution. Source: OIE

The biased increased in pulmonary echinococcosis is related to the need of referral for specialized surgical treatment given that this is a tertiary care hospital, so it provides care for atypical or complicated forms requiring differential diagnoses and multidisciplinary management.

Diagnosis is based on epidemiological history, clinical characteristics, and additional imaging and lab tests, surgical findings, and pathological examination. Among additional tests, imaging studies to establish cyst location are essential for diagnostic guidance.

Initially, conventional X-rays are used to diagnose pulmonary echinococcosis, unlike the case of abdominal presentation, for which the imaging technique of choice for the WHO is ultrasonography.¹⁰ Other studies such as computed tomography scans or magnetic resonance imaging tests are used for specific surgical guidance and classification (Figures 2, 3, and 4).

Indirect hemagglutination and ELISA tests are used for serological diagnosis, with a sensitivity

ranging from 50% to 98%. Uncertain cases are serologically confirmed by Western blotting. False negative results are more common when cysts are located in the lungs compared to the liver, with a 50-60% and 85-98% sensitivity, respectively; false negative results are even higher in the case of multiple or broken cysts (90-100%). A negative serology result does not rule out echinococcosis. New diagnostic methodologies, such as the Ag5 ELISA and the polymerase chain reaction (PCR), are under assessment to improve sensitivity.¹¹ For this reason, the presence of a cystic mass in a patient with a history of exposure to dogs and sheep in areas where *E. granulosus* is endemic would validate the diagnosis of echinococcosis. However, a differential diagnosis should always be done to rule out other cystic conditions, such as benign cysts, tuberculosis, fungal infections, abscesses or tumors. A chest X-ray should be done in all patients with hepatic echinococcosis to rule out its presence in the lungs, and their family should also be examined for parasitic diseases.

Treatment is provided based on the national and international WHO consensuses.^{2,4} Most

TABLE 1. Result of epidemiological and clinical characteristics, diagnosis, treatment, and course. N: 47 patients

Outcome measures	Number (n)	Percentage (%)
Age at diagnosis (median years old)	8 (range: 3-17)	
Male patients	24	51
Positive epidemiological findings	46	98
Living in a rural area	29	62
Time until diagnosis (median months)	3 (range: 1-32)	
LOCATION:	54	
Lungs	24	44
Liver	21	39
Brain	6	11
Eyes	1	2
Kidneys	1	2
Retroperitoneum	1	2
One parenchyma involved	40	85
Multiple cysts (one or more parenchymas)	14	30
Cysts in multiple organs	7	15
Eosinophilia (> 500/mm³)	11	23
Positive serology (ELISA)	21	45
Medical/surgical treatment	45	96
Open surgery	41	91
Laparoscopy	3	7
PAIR	1	2
Complications	13	28
Lungs	8	62
Liver	3	23
Brain	2	15
Relapse	3	6

PAIR: puncture, aspiration, injection, reaspiration; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

guidelines are based on expert opinions because no good-quality evidence comparative studies have been conducted so far. Until 1980, surgery was the only treatment option; however, antiparasitic drugs and new percutaneous methods have replaced conventional surgical excision.

Treatment may be summarized into 4 basic modalities: conventional surgery, percutaneous techniques, antiparasitic drugs, and non-intervention (watch and wait). Surgery depends on the clinical course, location, size and characteristics of the cysts and the surgeon's experience.³ The most commonly recommended surgical techniques include open surgery (radical or conservative) and laparoscopy. Percutaneous techniques include puncture, aspiration, injection,

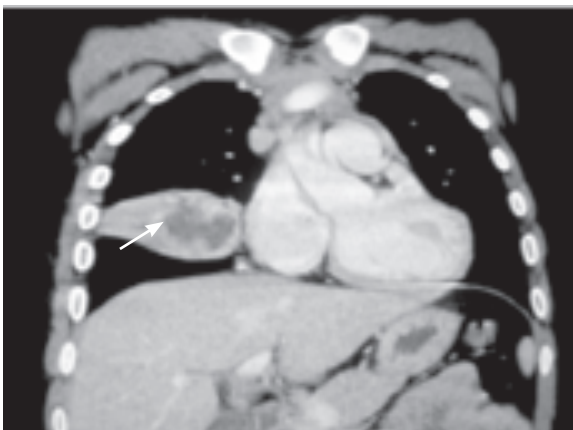
reaspiration (PAIR). Conventional surgery is the main choice for symptomatic patients and those with large cysts, overinfected cysts, or cysts located in the brain, lungs or kidneys; in this case, mortality rate ranges between 0.5% and 4%. The PAIR technique is a minimally invasive method used for cysts especially located in the liver and other locations, such as the abdomen, when these cannot be accessed through conventional techniques. It is contraindicated for superficial liver cysts and for inactive or calcified cysts, or in the case of bile duct communication and lung cysts.¹² It has been estimated that the risk for post-puncture anaphylactic shock is 0.047%, based on 16 cases suffering from this complication out of 4209 cyst punctures.¹³

Antiparasitic drugs are recommended for all cases as an adjuvant to surgery, or as monotherapy for asymptomatic patients with small cysts or multiple cysts that cannot be treated and cured with surgery.¹⁴

Albendazole and mebendazole have shown to be effective for echinococcosis treatment; however, results with albendazole have been superior due to its pharmacokinetics, intestinal absorption, and cyst penetration. Albendazole is the treatment of choice for continuous therapy starting one month prior to surgery up to 3-6 months after the procedure. The addition of praziquantel is recommended for surgical accidents with broken cysts or for severe cases to prevent secondary dissemination.¹⁵ The frequency and type of post-surgical complications range between 8.5% and 22%, and depend especially on the location (complications are more common in the case of lung cysts).

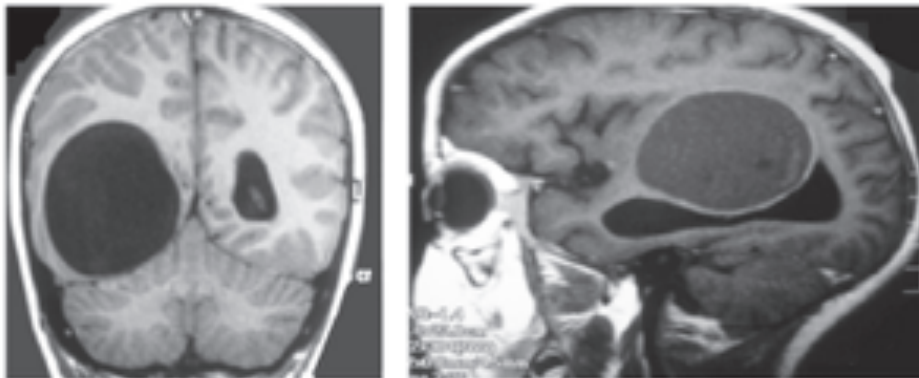
In this series, 13 patients (28%) had complications; most commonly among patients

FIGURE 2. Lung location



Computed tomography scan of the chest.

FIGURE 3. Brain location



Magnetic resonance imaging of the brain.

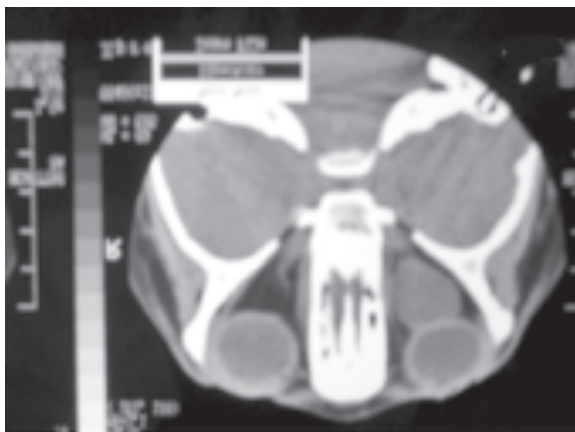
with lung cysts because this is a referral hospital. No patient died as a result of this disease.

In relation to prevention strategies, mathematical models have shown that the most effective intervention is a combination of cattle immunization and periodic dog deworming. This way, echinococcosis reduction is achieved among intermediate and definitive hosts. This should be combined with health education to prevent home slaughter of livestock and feeding dogs with viscera.

CONCLUSION

Echinococcosis should be considered in the diagnosis of children with cystic lesions, especially when cysts are located in the liver and/or lungs. The management of this disease requires multidisciplinary work, and the surgical approach is a priority. ■

FIGURE 4. Orbital location



Computed tomography scan of the orbit and facial bones.

REFERENCES

1. Craig P Budka CM, Schantz PM, Li T, et al. Human echinococcosis: a neglected disease? *Trop Med Health* 2007;35(4):283-92.
2. Enfermedades infecciosas: Hidatidosis. Guías para el equipo de Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la República Argentina; 2012. [Accessed on: December 12th, 2016]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-medica-hidatidosis.pdf>.
3. Hidatidosis. Casos acumulados hasta la 43a semana epidemiológica. País Argentina por provincia. Años 2015-2016. *Boletín Integrado de Vigilancia* 2016;338(SE48):82.
4. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA, Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop* 2010;114(1):1-16.
5. Moro P, Schantz P. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):125-33.
6. Consenso sobre enfermedades infecciosas regionales en la Argentina. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría-Comité Nacional de Infectología. 2012-13. [Accessed on: December 12th, 2016. Available at: http://sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_patologia_regional.pdf.
7. Schaefer JW, Khan MY. Echinococcosis (Hydatid Disease): Lessons from experience with 59 patients. *Rev Infect Dis* 1991;13(2):243-7.
8. Moscatelli G, Abraham Z, Moroni S, Martínez Iriart E, et al. Hidatidosis pulmonar. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(3):265-6.
9. Tapia O, Vidal A, Antonio L. Hidatidosis cerebral: aspectos clínicos e imagenológicos. Reporte de 4 casos. *Rev Med Chile* 2012;140(3):358-63.
10. World Health Organization. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop* 2003;85(2):253-61.
11. Paganozzi D, Addis MF, Bioso G, Roggio A, et al. Diagnostic Accuracy of Antigen 5-Based ELISAs for Human Cystic Echinococcosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(3):e0004585.
12. Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic Hydatid disease. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(5):497-502.
13. Smego RA Jr, Bhatti S, Khalij A, Beg MA. Percutaneous aspiration-injection-reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37(8):1073-83.
14. Junghanss T, da Silva A, Horton J, Chiodini PL, et al. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(3):301-11.
15. Arif SH, Shams-Ul-Bari, Wani NA, Zargar SA, et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int J Surg* 2008;6(6):448-51.

- a. Consultora, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Sección Hepatología Infantil, Hospital Municipal de Niños de San Justo, Provincia de Buenos Aires.
- c. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- d. Sección Nutrición Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires.
- e. Hepatología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- f. Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- g. Sección Hígado, Vías Biliares y Páncreas, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires.
- h. Unidad 4, Hepatología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- i. Hepatología y Trasplante Hepático, Unidad de Hígado, Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires.
- j. Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), La Plata, Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Luisa Bay,
bay.luisa@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses: los autores Dra. Luisa Bay, Dr. Federico Piñero, Dr. Eduardo Fassio y Dra. Paula Rozenfeld declaran recibir honorarios por disertaciones de carácter docente del laboratorio Alexion.

Recibido: 22-8-2016
Aceptado: 28-11-2016

Enfermedad hepática y dislipemia como manifestación de deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D). Aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento. Actualización

Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update

Dra. Luisa Bay^a, Dra. Cristina Cañero Velasco^b, Dra. Mirta Ciocca^c, Dra. Andrea Cotti^d, Dra. Miriam Cuarterolo^e, Dr. Alejandro Fainboim^f, Dr. Eduardo Fassio^g, Dra. Marcela Galoppo^h, Dr. Federico Piñeroⁱ y Dra. Paula Rozenfeld^j

RESUMEN

La deficiencia de lipasa ácida lisosomal es una enfermedad genética aún poco reconocida, con significativa morbimortalidad en niños y en adultos.

Esta guía orienta sobre cuándo sospechar la enfermedad y cómo diagnosticarla. Se recomienda agregar la deficiencia de lipasa ácida lisosomal a la lista de diagnósticos diferenciales de las sepsis, enfermedades oncológicas, enfermedades de depósito, diarrea prolongada y desnutrición crónica y linfocitosis hemofagocítica. Asimismo, se sugiere considerarla en pacientes jóvenes con dislipemia y arterioesclerosis y en enfermedades que ocurran con hígado graso y/o hepatomegalia.

La hepatomegalia, hiperlipidemia y/o elevación de las transaminasas en ocasión de controles de rutina o de otras afecciones deberían hacer sospechar la deficiencia de lipasa ácida lisosomal, al igual que en pacientes con cirrosis criptogénica. Hoy existe la opción de un tratamiento de remplazo enzimático específico.

Palabras clave: cirrosis, dislipidemias, enfermedad de Wolman, esteatosis hepática no alcohólica, deficiencia de lipasa ácida lisosomal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.287>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.287>

Cómo citar: Bay L, Cañero Velasco C, Ciocca M, et al. Enfermedad hepática y dislipemia como manifestación de deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D). Aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento. Actualización. Arch Argent Pediatr 2017;115(3):287-293.

prevalencia. Su herencia es autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen LIPA, localizado en el cromosoma 10q23.2-23.3.¹ Esta enzima interviene en el metabolismo y degradación de los ésteres de colesterol y triglicéridos, que se acumulan en células de diferentes tejidos si la enzima está disminuida o ausente. Los más afectados son el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales, el sistema hematopoyético, el endotelio vascular, el intestino y los ganglios linfáticos. Las manifestaciones clínicas de la LAL-D varían con la edad.² El compromiso hepático y la dislipidemia dominan el cuadro clínico, por lo que algunos pacientes pueden ser erróneamente diagnosticados.

OBJETIVO.

Realizar una revisión de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, los diagnósticos diferenciales, la confirmación diagnóstica y las novedades terapéuticas.

Manifestaciones clínicas

La edad de presentación, el espectro clínico y la progresión de la enfermedad son ampliamente variables. Hay una forma grave del lactante o enfermedad de Wolman^{4,5}, descrita en 1956, y una forma tardía del niño, adolescente o adulto, conocida como enfermedad de depósito de ésteres de colesterol (*cholesteryl ester storage disease*; CESD, por sus siglas en inglés), descrita en

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática y la dislipidemia son hallazgos frecuentes en la práctica diaria y signos comunes en la deficiencia de la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL-D), una enfermedad de depósito, de baja

1963.² El fenotipo depende del tipo de mutación del gen LIPA y de la magnitud de la deficiencia enzimática.

La forma grave se presenta en los primeros meses de vida, con una actividad enzimática (LAL) casi ausente o < 1% de la normal.⁵ Los niños impresionan sanos al nacer y, entre el primer y el segundo mes, presentan mal estado general, falla de crecimiento, desnutrición progresiva, marcada distensión abdominal por malabsorción y hepatoesplenomegalia, vómitos recurrentes, diarrea crónica (esteatorrea) y compromiso hepático con rápido desarrollo de fibrosis y/o colestasis y/o insuficiencia hepática. Se observa un aumento de las transaminasas (en el 50%-95% de los casos) e hiperesplenismo (anemia/plaquetopenia).² Alrededor del 50% de los pacientes tiene calcificaciones de las glándulas suprarrenales, con la particularidad de que son bilaterales.^{6,7}

El colesterol es elevado o normal con disminución de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein cholesterol*; HDL-C, por sus siglas en inglés) y aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (*very low-density lipoprotein*; VLDL, por sus siglas en inglés); los triglicéridos pueden estar normales o elevados.⁸ La presencia de retardo madurativo y/o irritabilidad es secundaria a la desnutrición, al compromiso general y a la hospitalización, ya que la enfermedad no compromete el sistema nervioso central.⁹ La evolución natural de esta forma clínica lleva a la muerte en el primer año de vida.¹⁰⁻¹²

El subtipo que comienza en la infancia, la adolescencia o la adultez tiene 1%-12% de la actividad enzimática normal; la acumulación de lípidos lleva a un daño hepático progresivo, con elevación de transaminasas, esteatosis, fibrosis y/o cirrosis. Tienen dislipemia crónica, que conduce a una arterioesclerosis temprana (infarto, aneurismas, accidente cerebrovascular).¹³⁻¹⁴

En una serie de 48 pacientes de este subtipo, la edad mediana de reporte de la enfermedad fue 5,8 años, con un máximo de 46; el 56% tenía menos de 20 años y el 17%, menos de 10. Los síntomas comenzaron antes de los 10 años en el 75% de los pacientes. Las elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) se observaron en el 92%, 59% y 20% de los casos, respectivamente. La hepatomegalia, menos frecuente que en la forma temprana, fue reportada en el 54% de los pacientes y la esplenomegalia, solo en un 23%.¹⁶

La dislipidemia es indistinguible de la de otras etiologías más comunes. Hay aumento de la concentración de colesterol total, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos, y disminución de los niveles de HDL-C.^{1,4,5} En pacientes pediátricos, se observan concentraciones de LDL \geq 130 mg/dl y HDL \leq 45 mg/dl.¹¹ Se ha descrito el infarto cerebral con hiperlipemia a los 13 años y disfunción vesicular sintomática.¹⁶ (Tabla 1).

Prevalencia

Si bien se han descrito más de 40 mutaciones,¹⁷ la mutación en el exón 8, E8SJM (c.894G > A), se identificó en el 50%-60% de los pacientes con la forma de presentación tardía y ancestros europeos.¹⁸ En individuos alemanes sanos, se la detectó con una frecuencia de, aproximadamente, 1:200 de heterocigotas. Así, se puede esperar una prevalencia de 1:40 000 recién nacidos alemanes y de 1:300 000 sujetos de raza caucásica e hispanos.^{19,20} El número de casos reportados, mucho más bajo que estas estimaciones, sugiere que habría subdiagnóstico, probablemente, por lo inespecífico del cuadro clínico y la ausencia de un fenotipo característico. No hay estudios de prevalencia de LAL-D en la Argentina.

Diagnóstico de la deficiencia de lipasa ácida lisosomal en el laboratorio

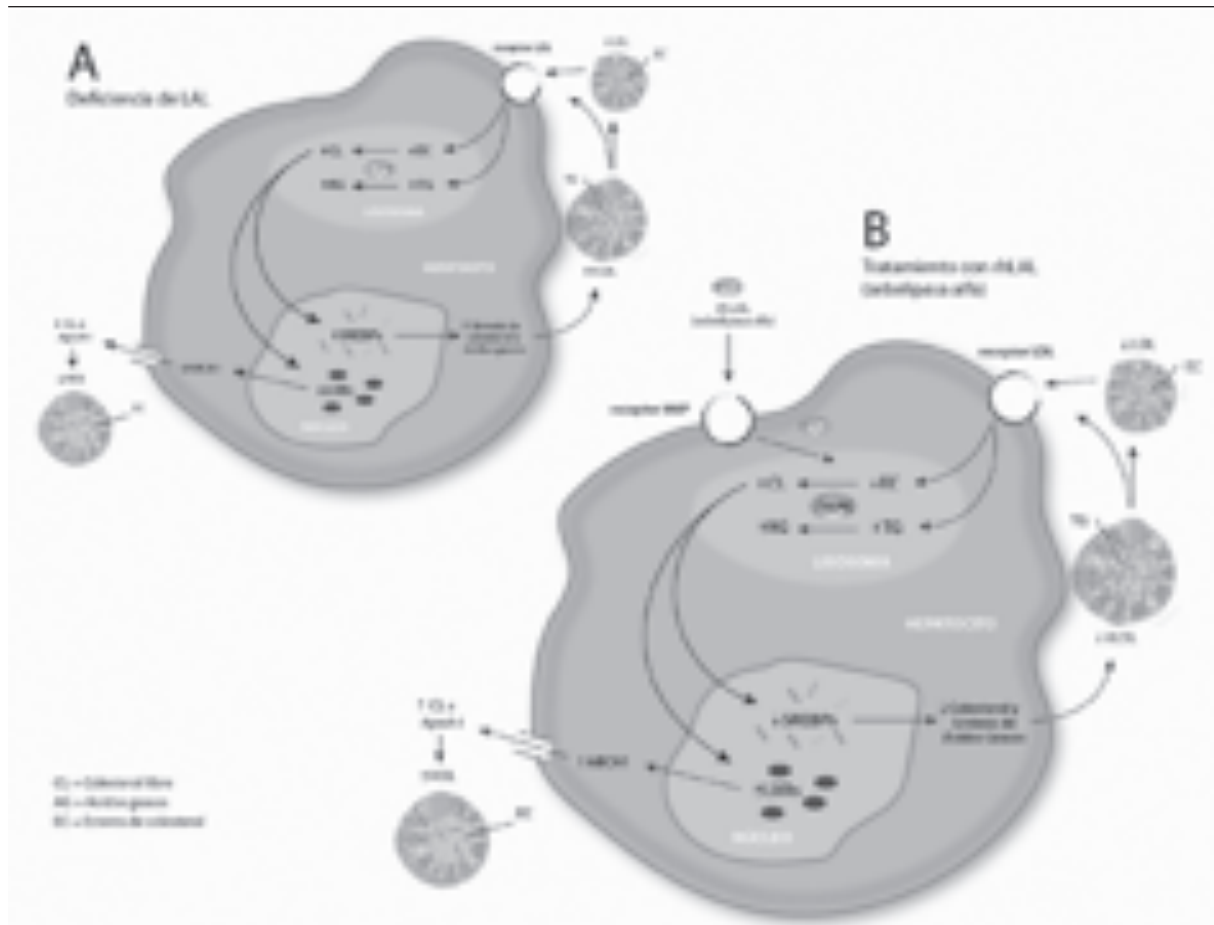
El diagnóstico definitivo de LAL-D se establece al demostrar la deficiencia o la ausencia de la actividad de la enzima LAL (EC 3.1.1.13) en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.²¹ La determinación enzimática puede también realizarse en gotas de sangre seca en papel de filtro,²² lo que facilita el envío de muestras al laboratorio de referencia desde lugares remotos, la realización del diagnóstico retrospectivo y el tamizaje a nivel poblacional. No obstante, si en las muestras en papel de filtro se obtiene un resultado anormal, este se debe confirmar en leucocitos o fibroblastos. Este ensayo es de utilidad para el diagnóstico confirmatorio de homocigotas, pero no así para heterocigotas, quienes pueden presentar una actividad enzimática normal.

El estudio genético molecular consiste en identificar las mutaciones patogénicas en ambos alelos del gen LIPA del paciente y se considera un ensayo diagnóstico complementario.²³ La identificación de las mutaciones resulta de utilidad para el estudio familiar y para poder, así, ofrecer diagnóstico a los heterocigotas de la familia y asesoramiento genético.

TABLA 1. Fenotipo de deficiencia de lipasa ácida lisosomal: de forma grave del lactante (Wolman) a forma de inicio tardío del niño, adolescente y adulto (enfermedad por depósito de ésteres del colesterol) (modificada de Grawoski, 2014)

Signos clínicos	Recién nacido y lactante	Niños, adolescentes y adultos
Edad de presentación	0-3 meses	De la infancia a la adultez
Edad de fallecimiento	± 6 meses	Variable
Hepatomegalia	++++	+ / ++
Fibrosis hepática/cirrosis	++	+ / +++
Esplenomegalia	+++	+ / -
Malabsorción	+++	+ / -
Caquexia	+++	±
Calcificaciones adrenales	++	±
Dislipemia	±	++ / +++
Depósito de ésteres de colesterol	5-160 veces lo normal	150-350 veces lo normal
Depósito de triglicéridos	En el hígado: 2-10 veces lo normal En el bazo: 8-100 veces lo normal En adrenales: 1,5-8 veces lo normal	1,5-3 veces lo normal

FIGURA 1. **A.** Efecto de la deficiencia de LAL en el hígado y metabolismo lipídico. El colesterol LDL y VLDL es captado por el receptor del hepatocito y conducido al lisosoma. La deficiencia de LAL lleva a la acumulación de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos, y reduce la producción de colesterol libre (CL) y ácidos grasos (AG). La reducción del colesterol aumenta la actividad de sterol regulatory-element binding protein (SREBPs) y aumenta la síntesis de colesterol y AG, con aumento de colesterol LDL y VLDL. La reducción de CL reduce la activación de los receptores X hepáticos (LXR) y la expresión de transportador ABCA1, lo que disminuye el eflujo de colesterol a la apolipoproteína A1 (ApoA-1) y reduce el colesterol HDL plasmático. **B.** Efecto del tratamiento con sebelipasa alfa (rhLAL); captada por el receptor manosa-6-fosfato (M6P) es llevada al lisosoma donde revierte los defectos en el metabolismo lipídico. Evita la acumulación de lípidos en el hepatocito. Modificado de Rader D.²⁴



LAL: lipasa ácida lisosomal; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; TG: triglicéridos.

Fisiopatología

La lipasa ácida actúa sobre el metabolismo lipídico en el hepatocito y su deficiencia, tal como se describe fisiopatológicamente en la *Figura 1. A*, explica la dislipidemia y la acumulación de lípidos neutros en el lisosoma, que lleva al daño hepático.²⁴

Diagnóstico diferencial

Aunque existen pruebas bioquímicas y genéticas de diagnóstico de LAL-D, el reconocimiento de la enfermedad depende de la sospecha clínica, que es baja.^{11,12} Las manifestaciones clínicas y bioquímicas se comparten con otras enfermedades cardiovasculares, hepáticas o metabólicas.^{1,12} Debe incorporarse al listado de diagnósticos diferenciales de enfermedades hepáticas y de dislipidemias. Dadas su morbilidad grave y mortalidad prematura, conviene que los pacientes sean diagnosticados con rapidez, antes de que se desarrolle daño permanente de los órganos (hígado, bazo, sistema digestivo, sistema vascular).^{11,12} Para ello, revisaremos los diagnósticos diferenciales.

La visceromegalia en la forma grave del lactante o enfermedad de Wolman se comparte con otras enfermedades de depósito (Niemann-Pick, Gaucher, glucogenosis IV). Con linfocitosis hemofagocítica, se debe tener en cuenta que se ha descrito coincidencia de esta con LAL-D²⁵ y otras enfermedades oncológicas. Si bien estas otras entidades tienen rasgos fenotípicos y bioquímicos propios, el cuadro clínico grave, del primer año de vida, puede

confundirse con la deficiencia de lipasa ácida.²⁶⁻³¹

Las calcificaciones suprarrenales deberán diferenciarse del neuroblastoma y de la hemorragia suprarrenal, aunque, en estos casos, la lesión suele ser unilateral.

Sepsis, infecciones congénitas con visceromegalia, gastroenteritis subaguda o crónica, cuadros de malabsorción, enfermedad de Hirschsprung y alergia a la leche de vaca pueden confundirse con LAL-D,²¹ por lo que se incluirá entre los diagnósticos diferenciales cuando alguna de las etiologías más frecuentes no se confirme o la evolución del paciente no sea la esperada.

En pacientes mayores (niño, adolescente y adulto), con peso normal o sobrepeso, colesterol total y LDL-C elevados, HDL-C bajo, aumento de transaminasas y/o hepatomegalia y/o esteatosis hepática, se debe incluir LAL-D entre los diagnósticos diferenciales.¹²

En pacientes con sobrepeso u obesidad, con síndrome metabólico,³² transaminasas elevadas, signos de esteatosis hepática en los estudios por imágenes y una ingesta de etanol < 140 g/semana, además de hígado graso no alcohólico (*non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD, por sus siglas en inglés)/esteatohepatitis no alcohólica (*non-alcoholic steatohepatitis*; NASH, por sus siglas en inglés), es necesario descartar otras enfermedades musculares o hepáticas.^{32,33}

La obesidad *per se* no justifica hacer el diagnóstico de NAFLD por transaminasas elevadas³⁴ y se recomienda excluir la LAL-D en aquellos pacientes que, al cumplir el tratamiento y bajar de peso, no modifican los datos bioquímicos según lo esperado.^{25,35}

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica y deficiencia de lipasa ácida lisosomal (forma tardía)

	NAFLD/NASH	LAL-D (tardía)
Prevalencia	20/100	1:40 000
Hepatomegalia	+/-	+++
Esplenomegalia	+/-	++
IMC	Sobrepeso/obesidad	Normal/sobrepeso
AST/ALT ↑	20% en población general	+++
Metabolismo de glúcidos	Anormal	Normal
Triglicéridos	↑ ↑	Normal o ↑
HDL-C	↓	↓
LDL-C	Normal o ↑	↑ ↑
Biopsia hepática	Esteatosis macrovesicular	Esteatosis microvesicular

NAFLD/NASH: hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica; IMC: índice de masa corporal; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; HDL-C: lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: lipoproteínas de baja densidad.

Al no haber un marcador bioquímico específico, para NAFLD y NASH, se ha sugerido realizar una biopsia hepática,^{36,37} aunque tampoco da un diagnóstico de certeza. Los pacientes con esteatosis microvacuolar pueden ser erróneamente diagnosticados como NAFLD³⁵ o como NASH. El NAFLD es, actualmente, la causa más frecuente del aumento de las transaminasas en la niñez y adolescencia, atribuido al incremento de la incidencia de obesidad.^{38,39} En el NAFLD en adolescentes y adultos, por lo general, hay hiperglucemia con resistencia a la insulina y no así en la LAL-D.⁴⁰ El NAFLD es excepcional en menores de 3 años e infrecuente en menores de 10. Las características de NAFLD-NASH y LAL-D se ilustran en la *Tabla 2*.

La cirrosis⁴¹ en América Latina se asocia a alcoholismo crónico, virus de hepatitis (virus de hepatitis C –VHC–: 29%; virus de hepatitis B –VHB–: 27%), a alteraciones del drenaje hepático (19%), a NASH (8%) y a cirrosis criptogénica (6%).⁴²

En pediatría, de 5% a 15% de los casos de cirrosis son criptogénicos y, tanto en niños como en adultos, debe incluirse la investigación de LAL-D.

La esteatosis hepática microvacuolar o mixta en niños y adolescentes lleva a investigar la enfermedad de Wilson, en la que la esteatosis es secundaria a la acumulación de cobre, con más frecuencia que a pensar en LAL-D, aunque esta última debe también incluirse entre los diagnósticos diferenciales.^{43,35}

Con insuficiencia hepática temprana, además de investigar tirosinemia, galactosemia, defectos de β oxidación, hemocromatosis

neonatal y enfermedades mitocondriales, debemos incluir LAL-D.^{44,45}

En LAL-D, la histología hepática muestra acumulación de ésteres de colesterol en hepatocitos y células de Kupffer. Casi el 50% presenta fibrosis septal con progresión a cirrosis. Puede requerirse un trasplante hepático dentro de los tres años siguientes al inicio de los síntomas.^{6,11,12} El diagnóstico histológico está facilitado por la inmunotinción de la proteína lisosomal catépsina D.¹¹

En cuanto a la dislipemia, en la infancia, hay recomendaciones nacionales para su tamizaje desde los 6 a los 17 años.^{46,47} Así, se detectan casos de hipercolesterolemia plausible de tratamiento temprano. Cuando no hay antecedentes familiares claros y no hay mejoría con el tratamiento habitual (dieta y actividad física para la normalización del índice de masa corporal –IMC–), se sugiere investigar la LAL-D, así como cuando se descartan causas de hipercolesterolemia secundaria.

Los pacientes pediátricos con LDL > 130 mg/dl y/o HDL < 40 mg/dl sin antecedentes familiares claros, sin obesidad ni distribución central del tejido adiposo con glucemia normal en ayunas podrían padecer LAL-D⁴⁸ (*Tabla 3*).⁸

TRATAMIENTO

No ha habido tratamientos efectivos para la LAL-D; los hipolipemiantes han sido poco efectivos y no mejoran el compromiso hepático.^{1,11} El trasplante hepático tiene pocos antecedentes y escaso seguimiento, aunque, en el pasado, ha sido la única alternativa posible en casos con evolución a insuficiencia hepática terminal.¹

TABLA 3. Poblaciones de alto riesgo por considerar para el cribado para la deficiencia de lipasa ácida lisosomal

Modificado de Burton B, *JPGN* 2015;61:619-625.⁸

Pacientes no obesos con lo siguiente:

- Hepatomegalia persistente
- Transaminasas altas sin causa definida
- LDL alto (> 130 mg/dl, 4,1 mmol/L)
- HDL bajo (varones < 40 mg/dl; mujeres < 50 mg/dl)

Pacientes obesos con diagnóstico de síndrome metabólico y lo siguiente:

- Hepatomegalia persistente
- Ausencia de hiperglucemia
- Transaminasas elevadas sin causa definida, que no mejoran al disminuir su IMC

Pacientes obesos que disminuyen su IMC pero que no mejora su lipidograma

Pacientes con esteatosis microvesicular

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal.

En 2015, fue aprobado el uso de una enzima recombinante humana de remplazo (sebelipasa) por vía endovenosa, cada 15 días. En un estudio doble ciego,⁴⁹ multicéntrico, aleatorizado, se demostró una disminución significativa en las transaminasas, del contenido de grasa hepática medida con resonancia magnética nuclear (RMN) y de la hepatomegalia. El LDL-C y los triglicéridos disminuyeron significativamente y aumentó el HDL-C. Los efectos adversos en el estudio fueron pocos y leves (Figura 1. B).

En un ensayo fase II/III con sebelipasa alfa, en niños con la forma grave de comienzo temprano, se mostró que 5 de 9 sobrevivieron más allá de los 2 años y uno, 5 años. Mejoraron marcadores de enfermedad hepática, síntomas gastrointestinales y el estado nutricional.⁵⁰

Si bien aún no hay seguimiento a largo plazo con este tratamiento, sebelipasa, por su mecanismo de acción, tendría un potencial efecto en reducir la fibrosis hepática y su progresión a la cirrosis, así como en mejorar la dislipemia y evitar sus complicaciones cardiovasculares.⁵¹ ■

REFERENCIAS

- Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, et al. Lysosomal acid lipase deficiency an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235(1):21-30.
- Grabowski G, Charnas L, Du H. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. In Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill, 2013.
- Konno T, Fujii M, Watanuki T, Koizumi K. Wolman's disease: the first case in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1966;90(4):375-89.
- Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A. Wolman's disease: three new patients with a recently described lipidosis. *Pediatrics* 1965;35:627-40.
- Gómez-Nájera M, Barajas-Medina H, Gallegos-Rivas M, Mendez-Sashida P, et al. New Diagnostic Method for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and the Need to recognize its Manifestation in infants (Wolman Disease). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(3):e22-4.
- Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child* 1956;91(3):282-6.
- Amitai N, Grozovski S, Landau D. Adrenal calcification in an infant with cholestasis. *J Pediatr* 2015;167(5):1163.
- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(6):619-25.
- Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Denick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58(6):1230-43.
- Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1999;68(3):333-45.
- Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969;44(235):331-41.
- Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, Lenhart H, et al. Fatal genetic defect causing Wolman disease. *J Inher Metab Dis* 1999;22(1):93-4.
- Sjouke B, Van der Stappen JW, Groener JE, Pepping A, et al. Hypercholesterolaemia and hepatosplenomegaly: Two manifestations of cholesteryl ester storage disease. *Neth J Med* 2015;73(3):129-32.
- Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F, Scarlino S, et al. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S11-3.
- Dalgıç B, Sarı S, Gündüz M, Ezgü F, et al. Cholesteryl ester storage disease in a young child presenting as isolated hepatomegaly treated with simvastatin. *Turk J Pediatr* 2006;48(2):148-51.
- Haller W, Sharif K, Millar A, Brown R, et al. Gallbladder Dysfunction in Cholesterol Ester Storage Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(5):555-8.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, et al. The Human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med* 2009;22(1):13.
- Klima H, Aslanidis C, Fehring P, Lackner KJ, et al. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1993;92(6):2713-8.
- Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E85J mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013;58(3):958-65.
- Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(8):1866-8.
- Guy GJ, Butterworth J. Acid esterase activity in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells using 4-methylumbelliferyl palmitate. *Clin Chim Acta* 1978;84(3):361-71.
- Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. New method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta* 2012;413(15-16):1207-10.
- Fasano T, Pisciotta L, Bocchi L, Guardamagna O, et al. Lysosomal lipase deficiency: molecular characterization of eleven patients with Wolman or cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab* 2012;105(3):450-6.
- Rader D. Lysosomal Acid Lipase Deficiency- A new therapy for a genetic Lipid disease. *N Engl J Med* 2015; 373(11): 1071-3.
- Rabah F, Al-Hashmi N, Beshlawi I. Wolman's Disease with secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(6):576-8.
- Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray M. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2016. [Access: November 30, 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>.
- Moses SW, Parvari R. The variable presentation of glycogen storage disease type IV: a review of clinical enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002;2(2):178-88.
- Mignot C, Gelot A, Bessières B, Daffos F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120A(3):338-44.
- Grabowsky GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statment. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58-66.

30. Vanier MT, Millat G. Niemann Pick disease type C. *Clin Genet* 2003;64(4):269-81.
31. Niemann-Pick disease. En Nyhan W, Barshop B, Al-Apeel A. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2012:708-17.
32. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
33. WGO Global Guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. 2012. [Acceso: 30 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-english-2012.pdf>.
34. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescent: position paper of the ESPGHAN. Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(5):700-13.
35. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehi AM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.
36. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
37. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53(3):810-20.
38. Santos LF, Hernández G, Varón Puerta A, Beltrán O, et al. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Rev Col Gastroenterol* 2010;25(4):380-98.
39. WHO. Report of the commission on ending childhood obesity. Ginebra: WHO; 2016. [Acceso: 30 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf.
40. Semple RK, Sleight A, Murgatroyd PR, Adams CA, et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119(2):315-22.
41. McCormick PA. Hepatic Cirrhosis. En: Dooley JA, Lok ASF, Burton AK, Heathcote EJ, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 12th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011:103-20.
42. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, Hoyos Duque S, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular carcinoma: Evaluation of the alfa-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016;36(11):1657-67.
43. Rodríguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015;7(29):2859-70.
44. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A et al. Evaluation of the Child With Suspected Mitochondrial Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(3):269-76.
45. Bliksrud Y, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):773-8.
46. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213-56.
47. Comité De Nutrición. Consenso sobre Manejo de las Dislipidemias en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):177-86.
48. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.
49. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015;373(11):1010-20.
50. Valayannopoulos V, Plantaz D, Vara R, Eckert S, et al. Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman Disease). *Mol Genet Metab* 2014;111(2):S108.
51. Paton DM. Sebelipase alfa: enzymatic replacement treatment for lysosomal acid lipase deficiency. *Drugs Today (Barc)* 2016;52(5):287-93.

- a. Consultant, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires.
- b. Division of Pediatric Hepatology, Hospital Municipal de Niños de San Justo, Province of Buenos Aires.
- c. Division of Hepatology and Pediatric Liver Transplant, Hospital Alemán, Autonomous City of Buenos Aires.
- d. Division of Pediatric Nutrition, Hospital Universitario Austral, Pilar, Province of Buenos Aires.
- e. Division of Hepatology, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires.
- f. Multipurpose day hospital, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires.
- g. Division for Liver, Bile Ducts, and Pancreas Care, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Province of Buenos Aires.
- h. Unit 4, Division of Hepatology, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires.
- i. Division of Hepatology and Liver Transplant, Liver Unit, Hospital Universitario Austral, Pilar, Province of Buenos Aires.
- j. Immunological and Pathophysiological Studies Institute (Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, IIFP), Department of Biological Sciences, School of Exact Sciences, Universidad Nacional de La Plata, and National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), La Plata, Province of Buenos Aires.

E-mail address:
Luisa Bay, M.D.:
bay.luisa@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
The authors Luisa Bay, M.D., Federico Piñero, M.D., Eduardo Fassio, M.D., and Paula Rozenfeld, M.D., state that they receive professional fees from Alexion Pharmaceuticals for their teaching dissertations.

Received: 8-22-2016
Accepted: 11-28-2016

Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update

Luisa Bay, M.D.^a, Cristina Cañero Velasco, M.D.^b, Mirta Ciocca, M.D.^c, Andrea Cotti, M.D.^d, Miriam Cuarterolo, M.D.^e, Alejandro Fainboim, M.D.^f, Eduardo Fassio, M.D.^g, Marcela Galoppo, M.D.^h, Federico Piñero, M.D.ⁱ and Paula Rozenfeld, M.D.^j

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is still a little recognized genetic disease with significant morbidity and mortality in children and adults. This document provides guidance on when to suspect LAL-D and how to diagnose it. It is recommended to add lysosomal acid lipase deficiency to the list of differential diagnoses of sepsis, oncological diseases, storage diseases, persistent diarrhea, chronic malnutrition, and hemophagocytic lymphohistiocytosis. It should also be considered in young patients with dyslipidemia and atherosclerosis as well as diseases associated with fatty liver and/or hepatomegaly. LAL-D should be suspected in patients with hepatomegaly, hyperlipidemia and/or elevated transaminases found during routine checks or testing for other conditions, and in patients with cryptogenic cirrhosis. At present, there is the option of a specific enzyme replacement treatment.

Key words: cirrhosis, dyslipidemias, Wolman disease, non-alcoholic fatty liver disease, lysosomal acid lipase deficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.287>

To cite: Bay L, Cañero Velasco C, Ciocca M, et al. Liver disease and dyslipidemia as a manifestation of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Clinical and diagnostic aspects, and a new treatment. An update. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):287-293.

INTRODUCTION

Liver disease and dyslipidemia are frequent findings in everyday practice, and common signs of lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D), a low-prevalence storage disease. It follows an autosomal recessive inheritance pattern and is caused by mutations in the LIPA gene, located in chromosome 10q23.2-23.3.¹ This enzyme is involved in the metabolism and breakdown of

cholesteryl esters and triglycerides that accumulate in different tissue cells when the enzyme is reduced or absent. The most commonly affected organs and systems include the liver, spleen, adrenal glands, hematopoietic system, vascular endothelium, intestines, and lymph nodes. The clinical manifestations of LAL-D vary depending on age.² Liver involvement and dyslipidemia are the prevalent clinical presentations, and for this reason some patients may be misdiagnosed.

OBJECTIVE

To review LAL-D, its clinical manifestations, differential diagnoses, diagnostic confirmation, and new therapeutic options.

Clinical manifestations

The age at the time of onset, clinical spectrum, and disease course vary widely. There is a severe infant form or Wolman disease,^{4,5} first described in 1956, and a late onset pediatric, adolescent, or adult form known as cholesteryl ester storage disease (CESD), first described in 1963.² The phenotype depends on the type of LIPA gene mutation and the severity of enzyme deficiency.

The severe form occurs in the first months of life, with an almost null enzyme activity (LAL) or < 1% of normal activity.⁵ Children appear healthy at birth but, between 1 and 2 months old, they have malaise, failure to thrive, progressive malnutrition, marked abdominal distension caused by malabsorption and

hepatosplenomegaly, recurrent vomiting, chronic diarrhea (steatorrhea), and liver involvement with rapid development of fibrosis and/or cholestasis and/or liver failure. Elevated transaminases (50-95% of cases) and hypersplenism (anemia/thrombocytopenia) are also observed.² Approximately 50% of patients have bilateral calcifications of the adrenal glands.^{6,7}

Cholesterol levels are elevated or normal with reduced high-density lipoproteins (HDL) and increased very low-density lipoproteins (VLDL); triglycerides may be normal or elevated.⁸ Developmental delay and/or irritability are secondary to malnutrition, overall compromise, and hospitalization resulting from the central nervous system involvement caused by this disease.⁹ The natural course of this clinical form results in death in the first year of life.¹⁰⁻¹²

The subtype of LAL-D that starts during childhood, adolescence, or adulthood implies 1-12% of normal enzyme activity; lipid accumulation leads to progressive liver damage, elevated transaminases, steatosis, fibrosis and/or cirrhosis. These patients develop chronic dyslipidemia, which leads to early atherosclerosis (infarction, aneurism, stroke).¹³⁻¹⁴

In a series of 48 patients with this subtype of LAL-D, the median age at the time of disease reporting was 5.8 years old (maximum: 46 years old); 56% were younger than 20 years old and 17%, younger than 10 years old. Symptoms started before 10 years old in 75% of patients. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyl transferase (GGT) were elevated in 92%, 59%, and 20% of patients, respectively. Hepatomegaly, which is less common in the early onset subtype, was reported in 54% of patients whereas splenomegaly was reported in only 23%.¹⁶

Dyslipidemia in LAL-D is indistinguishable from that occurring in other more common etiologies. Total cholesterol, LDL-C, VLDL-C, and triglycerides are elevated, and HDL-C is reduced.^{1,4,5} Pediatric patients have shown LDL-C ≥ 130 mg/dL and HDL-C ≤ 45 mg/dL.¹¹ Cerebral infarction and hyperlipidemia have been reported at 13 years old, with symptomatic gallbladder dysfunction¹⁶ (Table 1).

Prevalence

Although more than 40 mutations have been described,¹⁷ the mutation in exon 8, E8SJM (c.894G > A) has been identified in 50-60% of patients with the late onset subtype and of European

descent.¹⁸ It was detected in approximately 1:200 heterozygous healthy German individuals. Thus, prevalence may be expected to be 1:40 000 German newborn infants, and 1:300 000 Hispanics and Caucasians.^{19,20} The number of reported cases has been much lower than these estimates, which suggests a non-specific clinical course and the absence of a characteristic phenotype. No studies have been conducted regarding the prevalence of LAL-D in Argentina.

Diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency at the lab

The definitive diagnosis of LAL-D is made by demonstrating the deficiency or absence of LAL enzyme activity (EC 3.1.1.13) in isolated peripheral blood leukocytes or fibroblast cell cultures.²¹ Enzyme determination may also be done from blood spots dried on filter paper,²² which allows for the proper submission of lab specimens from remote locations, retrospective diagnosis, and population level screening. However, if filter paper samples are abnormal, results should be confirmed using leukocytes or fibroblasts. This test is useful to confirm the diagnosis of homozygous individuals, but not for heterozygous ones, who may have a normal enzyme activity.

The molecular genetic test consists in identifying the pathogenic mutations in both alleles of the LIPA gene, and is considered a supplementary diagnostic test.²³ Mutation identification is useful to carry out family studies and, therefore, provide a diagnosis and genetic counseling to heterozygous family members.

Pathophysiology

Acid lipase acts on hepatocyte lipid metabolism, and acid lipase deficiency, as described from a pathophysiological perspective in Figure 1. A, explains dyslipidemia and neutral lipid accumulation in the lysosome, resulting in liver damage.²⁴

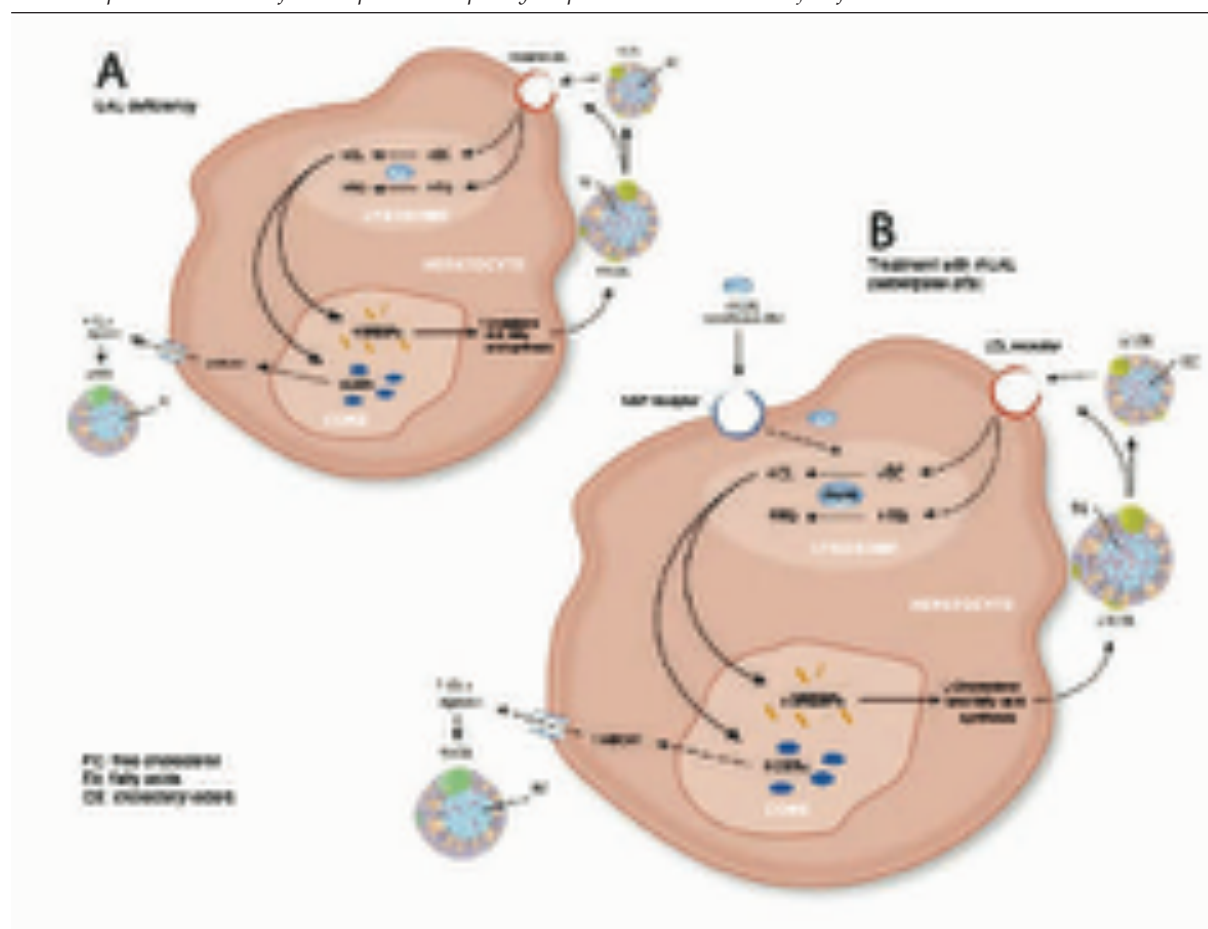
Differential diagnosis

Although there are biochemical and genetic tests for the diagnosis of LAL-D, detecting this disease depends on clinical suspicion, which is low.^{11,12} Clinical and biochemical manifestations are consistent with other cardiovascular, liver or metabolic diseases.^{1,12} LAL-D should be included in the list of differential diagnoses of liver conditions and dyslipidemias. Given its severe morbidity and early mortality, patients should

TABLE 1. Lysosomal acid lipase deficiency phenotype: from the severe form in infants (Wolman disease) to the late-onset form in children, adolescents, and adults (cholesteryl ester storage disease) (modified from Grawoski, 2014)

Clinical signs	Newborns and infants	Children, adolescents and adults
Age at onset	0-3 months old	From childhood to adulthood
Age at death	±6 months old	Varied
Hepatomegaly	++++	+ / ++
Liver fibrosis/cirrhosis	++	+ / +++
Splenomegaly	+++	+ / -
Malabsorption	+++	+ / -
Emaciation	+++	±
Adrenal calcifications	++	±
Dyslipidemia	±	++ / +++
Cholesteryl ester storage	5-160 times higher than normal	150-350 times higher than normal
Triglyceride storage	In the liver: 2-10 times higher than normal In the spleen: 8-100 times higher than normal In the adrenal glands: 1.5-8 times higher than normal	1.5-3 times higher than normal

FIGURE 1. **A.** Effect of LAL-D on the liver and lipid metabolism. A hepatocyte receptor is responsible for LDL and VLDL cholesterol uptake, which are then carried to the lysosome. LAL-D results in cholesteryl ester (CE) and triglyceride accumulation, and reduces free cholesterol (FC) and fatty acid (FA) production. The reduction in cholesterol increases sterol regulatory-element binding protein (SREBP) activity and cholesterol and FA synthesis, thus increasing LDL and VLDL cholesterol levels. The reduction in FC decreases liver X receptor (LXR) activation and the expression of ABCA1 transporter, thus reducing cholesterol flow to apolipoprotein A1 (ApoA-1) and plasma HDL cholesterol levels. **B.** Effect of treatment with sebelipase alfa (rhLAL); the mannose-6-phosphate (M6P) receptor is responsible for sebelipase alpha uptake, which is carried to the lysosome, where it reverses lipid metabolism defects. It prevents hepatocyte lipid accumulation. Modified from Rader D.²⁴



LAL: lysosomal acid lipase; HDL: high-density lipoproteins; LDL: low-density lipoproteins; VLDL: very low density lipoproteins; TG: triglycerides.

be diagnosed quickly, before any permanent damage occurs (in the liver, spleen, digestive tract, vascular system).^{11,12} Below we will review differential diagnoses.

Visceromegaly in the severe infant presentation or Wolman disease is also common in other storage diseases (Niemann-Pick disease, Gaucher disease, glycogen storage disease type IV). In the case of hemophagocytic lymphohistiocytosis, similarities have been described between this disease and LAL-D²⁵ and other oncological diseases. Although these other conditions have their own typical phenotypes and biochemical features, the severe clinical form in the first year of life may be confused with acid lipase deficiency.²⁶⁻³¹

Adrenal calcifications should be differentiated from neuroblastoma and adrenal hemorrhage, although in these cases, the lesion is usually unilateral.

Sepsis, congenital infections with visceromegaly, subacute or chronic gastroenteritis, malabsorption disorders, Hirschsprung disease, and cow's milk allergy may be confused with LAL-D,²¹ so it should be included in the differential diagnosis when any of these more common etiologies is not confirmed or if the patient's course does not improve as expected.

LAL-D should be included in the differential diagnosis of older patients (children, adolescents and adults) with normal weight or overweight, elevated levels of total cholesterol and LDL-C, low levels of HDL-C, elevated transaminases and/or hepatomegaly and/or hepatic steatosis.¹²

Overweight or obese patients with metabolic

syndrome,³² elevated transaminases, signs of hepatic steatosis in imaging tests, and alcohol intake < 140 g/week, it is necessary to rule out other muscle or liver diseases besides non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH).^{32,33}

Obesity itself does not warrant looking for NAFLD based on elevated transaminases,³⁴ although LAL-D should be ruled out in those patients who lose weight on treatment but whose biochemical markers are not modified as expected.^{25,35}

As there is no specific biochemical marker for NAFLD and NASH, doing a liver biopsy has been the recommendation,^{36,37} although it does not provide a definitive diagnosis either. Patients with microvesicular steatosis may be wrongly diagnosed as having NAFLD³⁵ or NASH. At present, NAFLD is the most common cause of elevated transaminases during childhood and adolescence, resulting from the increase in obesity incidence.^{38,39} Adolescents and adults with NAFLD usually have insulin resistance and hyperglycemia, but this is not the case in patients with LAL-D.⁴⁰ NAFLD is rare among children younger than 3 years old, and uncommon among those younger than 10 years old. *Table 2* describes the characteristics of NAFLD/NASH and LAL-D.

In Latin America, cirrhosis⁴¹ is associated with chronic alcohol abuse, hepatitis virus (hepatitis C virus [HCV]: 29%; hepatitis B virus [HBV]: 27%), alterations in liver drainage (19%), NASH (8%), and cryptogenic cirrhosis (6%).⁴²

In pediatrics, 5-15% of cirrhosis cases are cryptogenic, and LAL-D should be included

TABLE 2. Differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and lysosomal acid lipase deficiency (late onset)

	NAFLD/NASH	LAL-D (late onset)
Prevalence	20/100	1:40 000
Hepatomegaly	+/-	+++
Splenomegaly	+/-	++
BMI	Overweight/obesity	Normal/overweight
AST/ALT ↑	20% in the general population	+++
Carbohydrate metabolism	Abnormal	Normal
Triglycerides	↑ ↑	Normal or ↑
HDL-C	↓	↓
LDL-C	Normal or ↑	↑ ↑
Liver biopsy	Macrovesicular steatosis	Microvesicular steatosis

NAFLD/NASH: non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis; BMI: body mass index; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

in screening tests for both children and adults. Microvesicular or mixed steatosis of the liver in children and adolescents leads to the suspicion of Wilson's disease, rather than LAL-D, because steatosis in Wilson's disease is secondary to copper accumulation, although LAL-D should also be included in the differential diagnosis.^{43,35}

In the case of early liver failure, LAL-D should be included in screening tests in addition to tyrosinemia, galactosemia, beta-oxidation disorders, neonatal hemochromatosis, and mitochondrial diseases.^{44,45}

In the case of LAL-D, the histology of the liver shows cholesteryl ester accumulation in hepatocytes and Kupffer cells. Almost 50% of cases present with septal fibrosis that progresses to cirrhosis. A liver transplant may be required in the three years following symptom onset.^{6,11,12} The histopathological examination is facilitated by immunostaining of cathepsin D, a lysosomal protein.¹¹

In relation to dyslipidemia, there are national recommendations in place for its screening in children and adolescents aged 6 to 17.^{46,47} This allows for the detection of hypercholesterolemia and its early management. If there is no clear family history, and dyslipidemia does not improve with regular treatment (diet and physical activity to achieve a normal body mass index [BMI]), LAL-D should be investigated, as well as other causes of secondary hypercholesterolemia.

Pediatric patients with LDL > 130 mg/dL and/or HDL < 40 mg/dL without a clear family history, obesity, or central fat distribution, or with normal fasting glucose may have LAL-D⁴⁸ (Table 3).⁸

TREATMENT

No effective treatment for LAL-D has been established; lipid lowering drugs have been poorly effective and failed to improve liver involvement.^{1,11} There is scarce information about the history and follow-up of liver transplantation, although in the past it has been the only plausible option in the case of progression to end-stage liver failure.¹

In 2015, the use of an enzyme replacement therapy with a recombinant human form of the lysosomal enzyme (sebelipase) was approved for intravenous use every 15 days. A double-blind, randomized, multicenter clinical trial,⁴⁹ demonstrated a significant decrease in transaminases, liver fat as observed in a magnetic resonance imaging (MRI) study, and hepatomegaly. LDL-C and triglycerides were significantly reduced, and HDL-C increased. Only a few, mild adverse reactions were reported in this study (Figure 1. B).

In a phase 2/3 clinical trial with sebelipase alfa in children with the early onset subtype, 5 out of 9 patients survived beyond 2 years old, and 1, beyond 5 years old. Liver disease markers, gastrointestinal symptoms, and nutritional status improved.⁵⁰

Although no long-term follow-up has been completed for this treatment, given the mechanism of action of sebelipase, it may have a potential effect on the reduction of liver fibrosis and its progression to cirrhosis, as well as on the improvement of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular complications.⁵¹ ■

TABLE 3. High-risk populations that should be considered in the screening for lysosomal acid lipase deficiency

Modified from Burton B, *JPGN* 2015;61:619-625.⁸

Non obese patients with the following:

- Persistent hepatomegaly
- Elevated transaminases without a definite cause
- High levels of LDL (> 130 mg/dL, 4.1 mmol/L)
- Low levels of HDL (males: < 40 mg/dL; females: < 50 mg/dL)

Obese patients diagnosed with metabolic syndrome and the following:

- Persistent hepatomegaly
- No hyperglycemia
- Elevated transaminases without a definite cause that do not improve with a reduction in BMI

Obese patients who manage to reduce their BMI but whose lipid profile does not improve

Patients with microvesicular steatosis

HDL: high-density lipoproteins; LDL: low-density lipoproteins; BMI: body mass index.

REFERENCES

- Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, et al. Lysosomal acid lipase deficiency an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014;235(1):21-30.
- Grabowski G, Charnas L, Du H. Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. In Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill, 2013.
- Konno T, Fujii M, Watanuki T, Koizumi K. Wolman's disease: the first case in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1966;90(4):375-89.
- Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EB, Rosowsky A. Wolman's disease: three new patients with a recently described lipidosis. *Pediatrics* 1965;35:627-40.
- Gómez-Nájera M, Barajas-Medina H, Gallegos-Rivas M, Mendez-Sashida P, et al. New Diagnostic Method for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and the Need to recognize its Manifestation in infants (Wolman Disease). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(3):e22-4.
- Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *AMA J Dis Child* 1956;91(3):282-6.
- Amitai N, Grozovski S, Landau D. Adrenal calcification in an infant with cholestasis. *J Pediatr* 2015;167(5):1163.
- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(6):619-25.
- Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Denick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013;58(6):1230-43.
- Anderson RA, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1999;68(3):333-45.
- Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969;44(235):331-41.
- Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, Lenhartz H, et al. Fatal genetic defect causing Wolman disease. *J Inher Metab Dis* 1999;22(1):93-4.
- Sjouke B, Van der Stappen JW, Groener JE, Pepping A, et al. Hypercholesterolaemia and hepatosplenomegaly: Two manifestations of cholesteryl ester storage disease. *Neth J Med* 2015;73(3):129-32.
- Decarlis S, Agostoni C, Ferrante F, Scarlino S, et al. Combined hyperlipidaemia as a presenting sign of cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S11-3.
- Dalgıç B, Sari S, Gündüz M, Ezgü F, et al. Cholesteryl ester storage disease in a young child presenting as isolated hepatomegaly treated with simvastatin. *Turk J Pediatr* 2006;48(2):148-51.
- Haller W, Sharif K, Millar A, Brown R, et al. Gallbladder Dysfunction in Cholesterol Ester Storage Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(5):555-8.
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, et al. The Human gene mutation database: 2008 update. *Genome Med* 2009;2(1):13.
- Klima H, Aslanidis C, Fehringer P, Lackner KJ, et al. A splice junction mutation causes deletion of a 72-base exon from the mRNA for lysosomal acid lipase in a patient with cholesteryl ester storage disease. *J Clin Invest* 1993;92(6):2713-8.
- Scott SA, Liu B, Nazarenko I, Martis S, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E85JM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013;58(3):958-65.
- Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, Rust S, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(8):1866-8.
- Guy GJ, Butterworth J. Acid esterase activity in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells using 4-methylumbelliferyl palmitate. *Clin Chim Acta* 1978;84(3):361-71.
- Hamilton J, Jones I, Srivastava R, Galloway P. New method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalistat 2. *Clin Chim Acta* 2012;413(15-16):1207-10.
- Fasano T, Pisciotta L, Bocchi L, Guardamagna O, et al. Lysosomal lipase deficiency: molecular characterization of eleven patients with Wolman or cholesteryl ester storage disease. *Mol Genet Metab* 2012;105(3):450-6.
- Rader D. Lysosomal Acid Lipase Deficiency- A new therapy for a genetic Lipid disease. *N Engl J Med* 2015;373(11): 1071-3.
- Rabah F, Al-Hashmi N, Beshlawi I. Wolman's Disease with secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(6):576-8.
- Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray M. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2016. [Accessed on: November 30th, 2016]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>.
- Moses SW, Parvari R. The variable presentation of glycogen storage disease type IV: a review of clinical enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002;2(2):178-88.
- Mignot C, Gelot A, Bessières B, Daffos F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120A(3):338-44.
- Grabowsky GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statement. *Eur J Pediatr* 2004;163(2):58-66.
- Vanier MT, Millat G. Niemann Pick disease type C. *Clin Genet* 2003;64(4):269-81.
- Niemann-Pick disease. In Nyhan W, Barshop B, Al-Apeel A. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2012:708-17.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
- WGO Global Guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. 2012. [Accessed on: November 30th, 2016]. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-english-2012.pdf>.
- Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescent: position paper of the ESPGHAN. Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(5):700-13.
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, Diehi AM, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37(5):1202-19.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53(3):810-20.
- Santos LF, Hernández G, Varón Puerta A, Beltrán O, et al.

- Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Rev Col Gastroenterol* 2010;25(4):380-98.
39. WHO. Report of the commission on ending childhood obesity. Ginebra: WHO; 2016. [Accessed on: November 30th, 2016]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf.
 40. Semple RK, Sleigh A, Murgatroyd PR, Adams CA, et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119(2):315-22.
 41. McCormick PA. Hepatic Cirrhosis. In: Dooley JA, Lok ASF, Burton AK, Heathcote EJ, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 12th ed. Oxford: Willey-Blackwell; 2011:103-20.
 42. Piñero F, Tisi Baña M, de Ataide EC, Hoyos Duque S, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular carcinoma: Evaluation of the alfa-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver Int* 2016;36(11):1657-67.
 43. Rodríguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015;7(29):2859-70.
 44. Molleston JP, Sokol RJ, Karnsakul W, Miethke A et al. Evaluation of the Child With Suspected Mitochondrial Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(3):269-76.
 45. Bliksrud Y, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):773-8.
 46. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213-56.
 47. Comité De Nutrición. Consenso sobre Manejo de las Dislipidemias en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):177-86.
 48. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.
 49. Burton BK, Balwani M, Feillet F, Barić I, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015;373(11):1010-20.
 50. Valayannopoulos V, Plantaz D, Vara R, Eckert S, et al. Clinical effect of sebelipase alfa on survival and growth in infants with lysosomal acid lipase deficiency (Wolman Disease). *Mol Genet Metab* 2014;111(2):S108.
 51. Paton DM. Sebelipase alfa: enzymatic replacement treatment for lysosomal acid lipase deficiency. *Drugs Today (Barc)* 2016;52(5):287-93.

Absceso epidural espinal: caso clínico pediátrico

Pediatric case report: Spinal epidural abscess

Dr. Mauricio Pons^a, Dra. Leila Pérez^a y Dr. Facundo Juárez^a

RESUMEN

El absceso epidural espinal, una patología poco frecuente, presenta una incidencia de un caso cada 100 000 individuos, y se observa un aumento debido al incremento de factores de riesgo, tales como diabetes mellitus, anomalías espinales, tatuajes, acupuntura, analgesia epidural, sumado a una mayor disponibilidad de métodos de imágenes. Es una colección purulenta localizada entre la duramadre y el canal medular. Los gérmenes más comunes son *Staphylococcus aureus* y bacterias Gram-negativas. Sin tratamiento oportuno, evoluciona a la compresión medular y secuelas neurológicas permanentes. Una niña de 11 años se presentó con fiebre de 48 horas de evolución, dolor lumbar izquierdo, marcha antálgica con envaramiento lumbar. El examen neurológico era normal. Sobre los miembros inferiores, se observaban lesiones ampollares destechadas. La resonancia nuclear magnética mostró una imagen compatible con absceso epidural espinal. Evolucionó favorablemente. El tratamiento consistió en drenaje quirúrgico y antibióticos por 6 semanas. Del cultivo del material obtenido, creció *Staphylococcus aureus* metilino sensible.

Palabras clave: absceso epidural, pediatría.

ABSTRACT

Spinal epidural abscess is an uncommon pathology. It has an incidence of one case per 100 000 individuals. An increase is observed due to the raise of risk factors such as diabetes mellitus, spinal abnormalities, tattoos, acupuncture, epidural analgesia, and a greater availability of imaging methods. It is a purulent collection located between the dura and the medullary canal. The most common germs are *Staphylococcus aureus* and Gram-negative bacteria. Without timely treatment, it evolves to medullary compression and permanent neurological sequelae. An 11-year-old girl was admitted with fever of 48 hs evolution, left lower back pain, antalgic gait with lumbar stiffness. Neurological examination was normal. Blunt blistering lesions were observed on lower limbs. Magnetic resonance imaging showed an image compatible with spinal epidural abscess. The evolution was favorable. Treatment consisted of surgical drainage and antibiotics for 6 weeks. From the culture of the material obtained, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was isolated.

Key words: epidural abscess, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e146>

Cómo citar: Pons M, Pérez L, Juárez F. Absceso epidural espinal: caso clínico pediátrico Arch Argent Pediatr 2017;115(3):e146-e149.

a. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "Don Victorio Tetamanti", Mar del Plata.

Correspondencia:
Dr. Mauricio Pons, mauriciopons@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-5-2016

Aceptado: 16-1-2017

INTRODUCCIÓN

El absceso epidural espinal es una patología poco frecuente, que presenta una incidencia de un caso cada 100 000 individuos.¹ Se observa, actualmente, un aumento debido al incremento de los factores de riesgo, tales como diabetes mellitus, anomalías espinales, tatuajes, acupuntura, analgesia epidural, sumado a una mayor disponibilidad de métodos de imágenes, que aumentan las posibilidades de establecer el diagnóstico.¹ Se caracteriza por una colección purulenta que se localiza entre la duramadre y el canal medular. El *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más frecuente y llega a dicho espacio por extensión directa o diseminación hematógena desde un foco lejano.²

Se describe a una niña con absceso epidural espinal internada en nuestro Hospital.

Reporte del caso

Niña de 11 años de edad, sin antecedentes patológicos familiares ni personales de relevancia, vacunación completa para su edad, eutrófica, que consultó al sector de Emergencias de nuestro Hospital por presentar dolor lumbar y registro febril de 38 °C de 48 horas de evolución. Se indicó analgesia y pautas de consulta, sin solicitar estudios de laboratorio.

Cuarenta y ocho horas después, por aumento del dolor y por persistir febril, realizó una segunda consulta al sector de Emergencias, donde se decidió su internación.

Al ingresar, la paciente se presentaba febril, 38,5 °C, en regular estado general, con dolor en la región lumbar izquierda continuo, con escasa respuesta al tratamiento analgésico, que se exacerbaba ante la compresión paravertebral izquierda. La marcha era antálgica, con envaramiento lumbar e imposibilidad para realizar la maniobra de Adams.

Al momento del examen neurológico, la coordinación, la movilidad, la fuerza muscular, el tono y la sensibilidad de los miembros inferiores estaban conservados. Los reflejos de estiramiento de los miembros inferiores y la función esfinteriana eran normales. El resto del examen neurológico tampoco presentaba alteraciones.

En la piel, sobre los miembros inferiores, se observaban múltiples lesiones ampollares destechadas de 0,5 cm de diámetro de 4 días de evolución, sin signos inflamatorios actuales, con aspecto de picaduras de insecto (*Figura 1*).

No se registraron alteraciones en el resto del examen físico y no volvió a presentar fiebre durante la internación, probablemente, por efecto de antipiréticos y buena respuesta al antibiótico administrado.

Se sospechó infección en la región retroperitoneal (absceso de psoas, absceso perirrenal, absceso epidural), por lo que se solicitó hemograma y eritrosedimentación, hemocultivos, orina completa, radiografía lumbar, ecografía lumbar de partes blandas. Los estudios no resultaron concluyentes, por lo que se solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) toracolumbar.

FIGURA 1. Lesiones en los miembros inferiores, sin signos inflamatorios actuales



Se inició un tratamiento empírico con 40 mg/kg/día de clindamicina endovenosa cada 8 horas, con la toma previa de hemocultivos.

El resultado del hemograma inicial fue 16 100 glóbulos blancos (neutrófilos segmentados: 83%; linfocitos: 15%; monocitos: 2%), orina completa con sedimento normal. Eritrosedimentación: 30 mm; hematocrito: 39%; hemoglobina: 13,2 g/dl. Los hemocultivos fueron negativos. La RMN informó, por detrás de los cuerpos vertebrales dorsal 8, dorsal 9, dorsal 10, una imagen alargada extradural de, aproximadamente, 5 x 8 cm, hiperintensa en las secuencias T1 y T2, que presentó un intenso realce tras la inyección de gadolinio. Se observaba compresión de la cara posterior del saco tecal medular espinal en el mencionado nivel (*Figura 2*).

Como consecuencia de este hallazgo, ante la sospecha de un absceso, la paciente fue intervenida para drenar el contenido. Se obtuvo material purulento, cuyo cultivo fue positivo para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Se cambió la medicación a cefazolina, la cual se administró por 6 semanas.

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear con gadolinio en la que se observa colección epidural a nivel de D8, D9 y D10 (flecha)



A las 48 h del drenaje quirúrgico, se observó franca mejoría del estado de la niña, que permaneció afebril, sin dolor y recuperó, en la región lumbar, la lordosis y movilidad fisiológicas.

Se realizaron controles semanales de hemograma y eritrosedimentación, y se observó su paulatina normalización. La eritrosedimentación, en la primera semana, disminuyó a 27 mm y luego a 23 mm. Debido a la buena evolución clínica, se indicó un curso de 4 semanas de tratamiento endovenoso y, posteriormente, dos semanas de cefalexina por vía oral. Se obtuvo una nueva RMN al final del tratamiento, que mostró la completa resolución de la colección.

DISCUSIÓN

El absceso epidural espinal es una infección infrecuente que requiere un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para evitar secuelas graves, tales como disfunción vesical e intestinal y paraplejía.

En nuestra paciente, la presentación clínica se limitaba a dolor lumbar y fiebre, sin signos neurológicos. Llama la atención que, en la primera consulta al sector de Emergencias, no se haya realizado un mínimo *screening* para hallar la fuente de infección, ya que los síntomas de inicio podrían corresponderse con infección del tracto urinario y la interpretación de los análisis de laboratorio abriría un abanico de posibilidades diagnósticas que incluirían la afección que nos ocupa.

En el absceso epidural, la bibliografía establece una secuencia de estadios para la progresión de los síntomas y los hallazgos físicos. Estadio 1: dolor de espalda a nivel de las vértebras afectadas; estadio 2: dolor radicular desde el área espinal involucrada; estadio 3: debilidad motora, déficit sensitivo, disfunción vesical e intestinal; estadio 4: parálisis. La infección epidural puede producir lesión de la médula espinal vía compresión mecánica directa o, indirectamente, por trombosis del plexo venoso espinal. Nuestra paciente se presentó en estadio 1. El dolor de espalda se presenta en el 75%; la fiebre, en el 50%; y el déficit neurológico, en alrededor del 30%. Estos son los 3 síntomas más comunes.^{1,3,4} Pero esta tríada clásica se presenta rara vez,⁵ ya que, habitualmente, el diagnóstico puede ser establecido antes de la aparición de los signos neurológicos.

El tiempo de progresión de un estadio a otro es muy variable y puede desarrollarse de un déficit

neurológico leve a una paraplejía en horas o días.⁶

Para la adquisición del empiema epidural, existen múltiples condiciones predisponentes, tales como enfermedades de base (diabetes mellitus, infección por virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–), anomalías espinales, tatuajes, acupuntura, analgesia epidural, trauma e infecciones de la piel y las partes blandas, entre otros.^{7,8} El arribo del germen al sitio de infección se logra a través de la vía hematogena o por contigüidad; la primera es la más frecuente en la población pediátrica.⁹

Se supone que la puerta de entrada para la infección de nuestra paciente fueron las lesiones ampollares de las piernas con posterior diseminación hematogena, a pesar de presentar hemocultivos negativos. En algunos casos, la fuente de infección no es identificable. Llama la atención la escasa elevación de la eritrosedimentación. La proteína C reactiva, biomarcador más sensible que la eritrosedimentación, no pudo realizarse.

Dentro de los agentes etiológicos, el *Staphylococcus aureus* se aísla en alrededor de 66% de los casos.^{1,3,10} Se observa un aumento de la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) en niños sin factores de riesgo.^{11, 12} No obstante, la revisión de la literatura hecha por Auletta et al. indica un alto rango de infección por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, como se observó en nuestra paciente.¹³ Patógenos menos comunes incluyen estafilococo coagulasa negativo y bacterias Gram-negativas, particularmente, *Escherichia coli* y *Pseudomonas*. Raramente, puede estar causado por bacterias anaerobias, agentes de actinomicosis o nocardiosis, micobacterias (tuberculosa y no tuberculosa), hongos o parásitos.¹⁴

En cuanto al diagnóstico, el método de elección es la RMN con gadolinio porque brinda detalles de extensión, útiles a la hora del drenaje quirúrgico. La tomografía axial computada con contraste también puede ser usada.

El tratamiento, típicamente, consiste en la descompresión quirúrgica y el drenaje en combinación con varias semanas de antibióticos, ya que se trata de una región anatómica con riesgo de compromiso óseo y del sistema nervioso central (SNC). En la elección empírica del antibiótico, debe tenerse en cuenta el SAMR. El pronóstico está en relación con el estadio clínico al momento de la presentación y con la precocidad del diagnóstico y del tratamiento.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Aycan A, Aktas OY, Guzey FK, et al. Rapidly Progressive Spontaneous Spinal Epidural Abscess. *Case Rep Infect Dis* 2016;2016:7958291.
2. Pereira CE, Lynch JC. Spinal Epidural abscess: Analysis of 24 cases. *Surg Neurol* 2005;63(Suppl 1):S26-9.
3. Grewal S, Hocking G, Wild Smith JA. Epidural Abscesses. *Br J Anaesth* 2006;96(3):292-302.
4. Rigamonti D, Liem L, Sampath P, et al. Spinal epidural abscess: Contemporary Trends in etiology, evaluation and management. *Surg Neurol* 1999;52(2):189-96.
5. Figueroa L, Lorenzo M, Martínez D, et al. Absceso epidural espinal: Nuestra experiencia en un año. *Rev Argent Neurocir* 2006; 20(1):37-40.
6. Reisaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal Epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev* 2000;23(4):175-204.
7. Akalan N, Ozgen T. Infection as a cause of spinal cord compression: a review of 36 spinal epidural abscess cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142(1):17-23.
8. Khan SH, Hussain M, Griebel R, et al. Comparison of primary and secondary spinal epidural abscesses: A retrospective analysis of 29 cases. *Surg Neurol* 2003;59(1):28-33.
9. Darouiche RO, Hamill RJ, Greenberg SB, et al. Bacterial spinal epidural abscess: review of 43 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(6):369-85.
10. Auletta JJ, John CC. Spinal epidural abscesses in children: a 15-year experience and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):9-16.
11. Darouiche RO. Spinal epidural abscess. *N Eng J Med* 2006;355(19): 2012-20.
12. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279(8):593-8.
13. Suggs AH, Marana MC, Boyle-Vavra S, et al. Methicillin-resistant and borderline methicillin-resistant asymptomatic *Staphylococcus Aureus* colonization in children without identifiable risk factor. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(5):410-4.
14. Hawkins M, Bolton M. Pediatric Spinal Epidural Abscess: A 9-Year Institutional Review and Review of the Literature. *Pediatrics* 2013;132(6):e1680-5.
15. Davis DP, Wold RM, Patel RJ, et al. The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess. *J Emerg Med* 2004;26(3):285-91.

Tabique vaginal transverso diagnosticado en dos hermanas. Reporte de dos casos

Transverse vaginal septum diagnosed in sisters. Cases report

Dr. Gonzalo González García^a, Dra. Patricia Bretón Hernández^a, Dra. María J. Boillos Calvo^a y
Dra. Anna Miralles Puigbert^b

RESUMEN

El tabique vaginal transverso es una anomalía que se originaría por un fracaso en la fusión y/o canalización del seno urogenital y de los conductos müllerianos con baja frecuencia, pero con un importante impacto en la salud de las pacientes que lo presentan. El tratamiento es quirúrgico y la vía de abordaje depende de la localización y del espesor del tabique.

En ocasiones, se ha relacionado con una herencia que podría ser recesiva asociada al sexo, pero se han documentado pocos casos de asociación familiar.

Se exponen los casos de dos hermanas que presentaron esta rara entidad con 5 años de diferencia y que se diagnosticaron por la aparición de dolor abdominal hipogástrico intenso a la edad de 11 y 12 años, cuando presentaban un desarrollo puberal estadio III de Tanner y amenorrea primaria.

Palabras clave: *tabique vaginal transverso, anomalías de conductos de Müller, herencia, hematócolpos, dolor abdominal.*

ABSTRACT

Transverse vaginal septum is a disorder that would arise from a failure in the fusion and/or channeling of the urogenital sinus and the müllerian ducts with low frequency but with a significant impact on the health of patients. The treatment is surgical and it will depend on the location and thickness of the septum. Sometimes, it described a female sex-limited autosomal recessive transmission but few cases of family association have been reported.

We present the cases of two sisters who had this rare entity 5 years apart and were diagnosed by the presentation of an intense hypogastric abdominal pain at the age of 11 and 12 years when they had a Tanner stage III pubertal development and primary amenorrhea.

Key words: *transverse vaginal septum, müllerian ducts abnormalities, heredity, hematocolpos, abdominal pain.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e150>

Cómo citar: González García G, Bretón Hernández P, Boillos Calvo MJ, et al. Tabique vaginal transverso diagnosticado en dos hermanas. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e150-e152.

a. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

b. Hospital de Palamós, Gerona, España.

Correspondencia:

Dra. Patricia Bretón Hernández, patri_breton@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-8-2016

Aceptado: 29-12-2016

INTRODUCCIÓN

La vagina se forma a partir de la parte más baja del canal urogenital, que se desarrolla desde los conductos müllerianos y el seno urogenital. El himen es el septo embriológico entre los bulbos senovaginales (por encima) y el seno urogenital (debajo).

Se piensa que los septos vaginales transversos surgen de un fracaso en la fusión y/o canalización del seno urogenital y de los conductos müllerianos.¹

La incidencia del tabique vaginal transverso (TVT) es desconocida, pero se encuentra entre 1/2100 y 1/7200.²

Se cree que la etiología puede ser el resultado de una herencia autosómica recesiva ligada al sexo.³ Se han reportado casos de transmisión familiar en la comunidad amish.⁴

Según revisiones recientes y con series de casos más amplias, se estima la presencia de un TVT alto en el 6% de los casos, un 22% en la zona media vaginal y un 72% en la zona vaginal inferior.⁵

El septo puede ser completo o incompleto y suele tener un espesor inferior a 1 cm, frecuentemente, con una pequeña perforación. Cuanto más grueso es el tabique, más cerca se ubicará del cuello uterino.⁶

El TVT se presenta, por lo general, como una anomalía congénita no asociada a una malformación urológica ni a otras malformaciones müllerianas, al contrario de lo que ocurre con el tabique vaginal longitudinal.⁷ En ocasiones, el TVT se puede asociar a otras anomalías estructurales, como coartación de la aorta, defectos del *septum* interauricular, malformación de la espina lumbar o ano imperforado.⁸

El diagnóstico del TVT precisará de exploración clínica ginecológica, ecografía por vía abdominal, transperineal o transrectal e, incluso, resonancia magnética nuclear.

El tratamiento del TVT es quirúrgico y su reparación después de la pubertad se asocia con una alta tasa de estenosis vaginal y reintervenciones.³

A continuación, se ponen de manifiesto los casos de 2 hermanas sin antecedentes de interés que presentaron un TVT con el objetivo de revisar los pasos seguidos tras su diagnóstico.

REPORTE DE LOS CASOS

Se presentan dos casos clínicos de TVT diagnosticado en dos hermanas de origen sudamericano, hijas de los mismos padres no consanguíneos y sin antecedentes de patología ginecológica obstructiva.

El primer caso se trató de una niña de 12 años sin menarquia que acudió al Servicio de Urgencias por presentar dolor abdominal localizado sobre el hipogastrio de 72 horas de evolución. La anamnesis dirigida descartó sintomatología gastrointestinal y urinaria asociada. La exploración física fue normal, excepto por el dolor en el hipogastrio y la sensación de masa en dicha zona. Se observó un desarrollo puberal estadio III de Tanner, y los genitales externos eran normales, con el himen permeable.

Se realizó analítica general con hemograma, bioquímica, coagulación y orina, con resultado normal.

Se solicitó una ecografía abdominal, que detectó una imagen bien delimitada y homogénea de 90 x 80 mm de diámetro en la zona suprapúbica que desplazaba la vejiga y se sospechó un hematocolpos, por lo que se realizó su punción y evacuación, bajo control ecográfico y sedación en el Servicio de Ginecología de nuestro centro hospitalario. Durante la exploración bajo sedación, se comprobó la existencia de un TVT completo a nivel del tercio medio-inferior de la vagina de 1 cm de espesor. Posteriormente, mediante vaginoscopia, se accedió a la cavidad vaginal y se comprobó la normalidad de los dos tercios superiores de esta y del cérvix.

Cinco años después, acudió a Urgencias Pediátricas la hermana de la paciente, que, en ese momento, tenía 11 años. Presentaba dolor lumbar e hipogástrico, que se había intensificado a lo largo de varios días. No había presentado menarquia. En la exploración física, se observó un abdomen blando, depresible y doloroso a la palpación sobre el hipogastrio, en el que se identificó una masa dolorosa ante la presión sin signos de irritación peritoneal. Dados los antecedentes familiares y la masa descrita, se solicitó la evaluación por el Servicio de Ginecología.

En la exploración ginecológica, se observó un tabique vaginal grueso imperforado y, con el tacto

rectal, se palpaba una masa dura en el fondo de saco de Douglas, que se abombaba sobre la pared anterior del recto.

En la exploración ecográfica, se identificó una imagen de 90 x 85 mm redondeada sugestiva de hematocolpos.

Se realizó un drenaje quirúrgico en el que se observó un introito vaginal rudimentario sin apreciarse claramente una membrana himeneal y, a 1 cm del introito, un tabique grueso, que se resecó, con apertura accidental del recto, que se resolvió en el mismo acto quirúrgico, y se colocó sonda de Foley en la vagina.

Por las características de ambos casos, se realizó una consulta con Genética Clínica de nuestro Hospital, que aconsejó completar con un ecocardiograma y seguimiento clínico.

El ecocardiograma en ambas pacientes resultó normal y la evolución, desde el punto de vista ginecológico, fue óptima, ya que se consiguió la permeabilidad vaginal y el drenaje del flujo menstrual.

DISCUSIÓN

El TVT se describió por primera vez en 1877 y, desde entonces, aunque progresivamente, se han ido publicando series cada vez mayores de esta entidad, que siguen siendo escasas debido a la baja frecuencia de esta anomalía.

Existen dos picos de frecuencia en cuanto a su presentación: las pacientes prepúberes, generalmente lactantes, que presentan hidrometrocolpos causado por la obstrucción al drenaje de las secreciones genitales producidas como consecuencia de una hipersecreción proximal de las glándulas reproductivas que responden a la estimulación hormonal materna,⁹ y las pacientes pospuberales, en cuyo caso la presentación clínica es variable, dependiendo, sobre todo, de la existencia de perforación o no del tabique. Si el tabique es completo, como en los casos que se reportan, en la aparición, se presenta dolor abdominal en una paciente con amenorrea primaria y desarrollo puberal, en la que se puede identificar hematocolpos, hemátometra o hematosalpinx en función de la localización del tabique. Si el tabique es incompleto, el diagnóstico es más dificultoso, ya que puede ser asintomático y tan solo presentar clínica dispareúnic o infertilidad.

Tras la resolución quirúrgica de esta entidad, existen pocos estudios que muestren cuáles son los resultados a largo plazo. Williams y col. presentaron, en 2014, una serie de 46 mujeres

con TVT que se sometieron a diferentes técnicas quirúrgicas para su resolución y cuyos resultados a largo plazo incluyeron la recuperación de ciclos menstruales normales en todas las pacientes, salvo en una que precisó histerectomía; el 74% consiguieron mantener relaciones sexuales, aunque el 59% presentaron dispareunia y el 36% presentaron dismenorrea que requería analgesia. A su vez, también reportaron 7 gestaciones, de las cuales una de ellas finalizó como aborto espontáneo, otra como parto pretérmino y el resto se desarrolló con normalidad. Respecto a la vía de finalización, el 50% lo hizo mediante parto vaginal eutócico y el 50%, mediante cesárea.⁷

La asociación familiar no ha recibido especial atención en cuanto al diagnóstico en anteriores publicaciones, pero la recogida de los antecedentes familiares es importante en este tipo de alteraciones, como se demuestra en los dos casos presentados, por la posible asociación con una herencia familiar autosómica recesiva. La mayoría de los casos descritos pertenecen a la población amish, en la que afecta al 1% de los nacimientos y se asocia a la mutación en el gen *MKKS* situado en 20p12, que codifica una proteína similar a la familia de las chaperoninas y que provoca el síndrome McKusick-Kaufman. Este síndrome presenta, típicamente, la tríada polidactilia, hidrohematocolpos y defectos cardíacos.^{10,11}

Aunque la asociación a una herencia familiar autosómica recesiva ya ha sido descrita, se exponen dos casos de TVT que se diagnosticaron en dos hermanas que no presentaban las características propias del síndrome McKusick-Kaufman, por lo que su herencia parecía ser de otra índole y que no se había descrito antes en la literatura. Este hecho podría ser explicado por

una mutación *de novo* en uno de los progenitores, factores ambientales concomitantes en ambas gestaciones o la asociación a una herencia recesiva distinta a la del síndrome McKusick-Kaufman.

Sin duda, el seguimiento de los familiares de estas dos hermanas, así como de su descendencia, podría ayudar a identificar con más precisión el tipo de herencia que se produce en estos casos. ■

REFERENCIAS

1. Breech LL, Laufer MR. Müllerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36(1):47-68.
2. Saks EK, Vakili B, Steinberg AC. Primary amenorrhea with an abdominal mass at the umbilicus. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(1):e1-3.
3. Rock JA. Surgery for anomalies of the Müllerian ducts. En Rock JA, Thompson JD, eds. *Telinde's operative gynecology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:687-729.
4. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
5. Williams CE, Nakhil RS, Hall-Craggs MA, Wood D, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *BJOG* 2014;121(13):1653-8.
6. Suidan FG, Azoury RS. The transverse vaginal septum: a clinicopathologic evaluation. *Obstet Gynecol* 1979; 54(3): 278-83.
7. Wang J, Ezzat W, Davidson M. Transverse vaginal septum. A case report. *J Reprod Med* 1995;40(2):163-6.
8. Burgis J. Obstructive Müllerian anomalies: case report, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):338-44.
9. Paredes Esteban RM, Ocaña Losa JM, Pizarro de Celis F, Gutiérrez Cantó M, et al. Síndrome de McKusick-Kaufman: Aportación de cinco nuevos casos, incluido un varón. *An Esp. Pediatr* 1996;44(5):493-5.
10. Slavotinek AM. McKusick-Kaufman Syndrome. 2002 Sep 10 [Updated 2015 Jun 4]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2016. [Consulta: 6 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1502/>.
11. Orphanet. Síndrome de McKusick Kaufman. Paris: Orphanet; 2006. [Acceso: 6 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2473.

Síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina de aparición en la niñez, con mutación en el gen *SLC19A2*: caso clínico

Infantile-onset thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome with SLC19A2 mutation: a case report

Dra. Nagehan Katipoğlu^a, Prof. Asoc. Dra. Tuba H. Karapınar^b, Prof. Asoc. Dr. Korcan Demir^c, Dra. Sultan Aydın Köker^b, Dra. Özlem Nalbantoğlu^c, Prof. Asoc. Dr. Yılmaz Ay^b, Dr. Hüseyin A. Korkmaz^c, Prof. Asoc. Dra. Yeşim Oymak^b, Dra. Melek Yıldız^c, Dra. Selma Tunç^c, Dra. Filiz Hazan^d, Prof. Asoc. Dra. Canan Vergin^b y Prof. Dr. Behzat Özkan^c

RESUMEN

Antecedentes. El síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina (TRMA, por sus siglas en inglés), también conocido como síndrome de Rogers, se caracteriza por presentar anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. Las alteraciones en el transporte de la tiamina hacia las células se deben a mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *SLC19A2*.

Presentación de un caso. Presentamos el caso de una niña que manifestaba sordera neurosensorial tratada con una prótesis auditiva, diabetes con necesidad de insulina y anemia macrocítica, tratada con tiamina (100 mg/día). El nivel de hemoglobina mejoró hasta alcanzar 12,1 g/dl después de aumentar la dosis terapéutica de tiamina hasta 200 mg/día.

Conclusión. Se debe evaluar a los pacientes con TRMA para detectar anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. Se les debe dar seguimiento para determinar la respuesta de la enfermedad hematológica y de la diabetes después de la terapia con tiamina. La dosis terapéutica de tiamina puede aumentarse según la respuesta clínica. Debe proporcionarse asesoramiento genético.

Palabras clave: diabetes mellitus, hipoacusia, neurosensorial, anemia, megaloblástica, tiamina, tratamiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e153>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e153>

Cómo citar: Katipoğlu N, Karapınar TH, Demir K, et al. Síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina de aparición en la niñez, con mutación en el gen *SLC19A2*: caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e153-e156.

INTRODUCCIÓN

En 1969, Porter y cols., describieron por primera vez el síndrome de anemia megaloblástica sensible a la tiamina (TRMA, por sus siglas en inglés). El TRMA, también conocido como síndrome de Rogers, se caracteriza por presentar tres componentes clínicos principales: diabetes mellitus, anemia megaloblástica e hipoacusia neurosensorial. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva.¹ Hasta el momento, la afección se identificó en aproximadamente 40 familias. Este síndrome es muy raro, excepto en matrimonios consanguíneos y en comunidades aisladas.² El síndrome se debe a un defecto genético de una proteína transportadora de tiamina presente en la médula ósea, en un subconjunto de células de la cóclea y en las células beta del páncreas, codificada por el gen *SLC19A2*, situado en el brazo largo del cromosoma 1.^{2,3} Las mutaciones en el gen *SLC19A2* provocan deficiencia de tiamina en las células beta del páncreas y en otros tejidos afectados, lo que produce defectos en el metabolismo celular, estrés celular y apoptosis.² Como resultado, los pacientes con TRMA presentan un nivel bajo de pirofosfato de tiamina en los eritrocitos. Empleando modelos en ratones, recientemente se demostró que las proteínas transportadoras de tiamina THTR1 y THTR2 participan en la captación de tiamina mediada por transportadores por parte de las células acinares del páncreas.⁴

Se sabe que las proteínas responsables del suministro intracelular de tiamina son necesarias para el uso eficaz de la tiamina en diversos tejidos. La diabetes mellitus se manifiesta cuando se altera la transferencia de tiamina en las células beta del páncreas. La diabetes mellitus puede aparecer en cualquier momento entre la lactancia y la adolescencia. Los autoanticuerpos típicos de la diabetes tipo

- Departamento de Pediatría, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.
- Departamento de Genética Médica, Hospital Pediátrico Dr. Behcet Uz, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Sultan Aydın Köker: drsultanaydin@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2016

Aceptado: 5-12-2016

1 son negativos, y la liberación de insulina es fundamentalmente defectuosa. El efecto del tratamiento con tiamina en la evolución de la diabetes es controversial. En unos pocos casos, se notificó que la necesidad de insulina disminuyó gracias al tratamiento con tiamina.^{2,3,5} Se cree que la anemia megaloblástica, otro signo clásico del síndrome, se produce como resultado de la deficiencia de tiamina intracelular causada por una síntesis defectuosa de los ácidos nucleicos.⁶ La anemia megaloblástica se manifiesta casi a la misma edad que los signos de la hiperglucemia.² La anemia mejora con dosis farmacológicas de tiamina (de 25 a 75 mg/día), pero el volumen corpuscular medio permanece alto durante toda la vida. La suspensión del tratamiento deriva en la recurrencia de la anemia. Además, es posible manifestar insensibilidad a la tiamina durante el tratamiento.⁷ La hipoacusia progresiva es uno de los principales resultados del síndrome, y se sabe que es irreversible. Sin embargo, la mayoría de los casos de TRMA notificados hasta la fecha se diagnosticaron después de la lactancia, y la hipoacusia ya estaba presente en muchos al momento del diagnóstico.⁸ Además de los componentes principales, otros resultados se notificaron en relación con el TRMA, por ejemplo, trombocitopenia, pancitopenia, atrofia óptica, degeneración de la retina, *situs inversus*, cardiomiopatía, arritmias, defectos cardíacos congénitos y accidente cerebrovascular.^{9,10}

En este artículo, presentamos el caso de una paciente lactante con TRMA a fin de describir las características clínicas de esta enfermedad rara y los efectos beneficiosos de la tiamina, particularmente en los parámetros hematológicos.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

La paciente era una niña que presentó palidez por primera vez a la edad de 3 meses. Nació a término con un peso de 2700 g. Los padres eran primos hermanos. Al momento de la exploración física, la paciente pesaba 6850 g (percentil 97) y tenía una talla de 55 cm (percentil 3-10). Se observó taquipnea y taquicardia. Los exámenes oftalmológicos y cardiológicos dieron resultados normales. Se detectó hipoacusia.

Los resultados de laboratorio mostraron anemia macrocítica y neutropenia (hemoglobina: 4,2 g/dl; volumen corpuscular medio: 106 fl; plaquetas: 157 000/mm³; leucocitos: 5830/mm³; recuento absoluto de neutrófilos: 190/mm³). Los niveles de ácido fólico y vitamina B12 eran normales. La aspiración de médula ósea dio

resultados normocelulares, y se observaron cambios megaloblásticos. El porcentaje de los sideroblastos fue del 12% y, posteriormente, se inició el tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. En forma simultánea, la paciente presentó hiperglucemia (glucosa: 400 mg/dl; HbA1c: 8,4%). Comenzó el tratamiento con insulina. Los autoanticuerpos de las células de los islotes, de la insulina y de la glutamato descarboxilasa fueron negativos. A la paciente se le colocó un implante coclear debido a la hipoacusia neurosensorial.

Los niveles de hemoglobina aumentaron hasta 13 g/dl mediante el tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. No obstante, la paciente continuaba necesitando insulina con dosis de hasta 0,6 U/kg/día. Durante el período de seguimiento, el máximo nivel de HbA1c fue del 8,4%.

El nivel de hemoglobina disminuyó hasta 9 g/dl en el cuarto año de la terapia con tiamina (100 mg/día). La dosis se aumentó hasta 200 mg/día. Un mes después, el nivel de hemoglobina mejoró hasta 12,1 g/dl. Sin embargo, no fue necesario realizar ningún cambio en las dosis de insulina.

Mediante el análisis de secuenciación del gen *SLC19A2*, se identificó una mutación homocigota conocida: c.242_243insA (p.Y81*) en el exón 2. Debido a que el TRMA es un trastorno de herencia autosómica recesiva, los padres de la paciente recibieron asesoramiento genético a pesar de no tener ningún otro pariente con la misma enfermedad.

DISCUSIÓN

La paciente había presentado palidez, taquipnea y taquicardia a la edad de 3 meses. Se detectó anemia megaloblástica con un 12% de sideroblastos, hiperglucemia e hipoacusia, por lo que se consideró la posibilidad de que la paciente padeciera el TRMA. Si bien el TRMA pertenece a la clase de las anemias sideroblásticas, se encuentra separado de las otras anemias sideroblásticas debido a su naturaleza megaloblástica. La anemia megaloblástica por lo general se manifiesta en los primeros años de la infancia. Los cambios megaloblásticos y la presencia de más del 10% de sideroblastos en la aspiración de médula ósea conducen al diagnóstico de TRMA.¹¹

Beshlawi y cols.,⁵ notificaron que la sensibilidad a la tiamina es variable, que el nivel de hemoglobina puede alcanzar valores normales y que la dosis de insulina disminuyó después

de un mes de terapia con tiamina (100 mg/día). Se suspendió el tratamiento con insulina en el caso de dos pacientes después de que la dosis de tiamina alcanzó 200 mg/día.^{3,5} Alzahrani y cols., informaron que la terapia con dosis altas de tiamina en pacientes con TRMA puede mejorar los síntomas de la enfermedad, corregir la anemia y reducir o suspender la necesidad de insulina exógena.¹² En el caso de la paciente que presentamos, se le diagnosticó diabetes mellitus no autoinmunitaria a la edad de 3 meses. La diabetes mellitus en pacientes con TRMA es un trastorno no autoinmunitario debido a un defecto en la secreción de insulina. Si bien se notificó que la dosis de insulina puede reducirse durante el tratamiento con tiamina, dicha dosis en el caso de esta paciente no disminuyó durante el período de seguimiento de 4 años. La glucosa en sangre de la paciente se reguló mediante una dosis de insulina de 0,4 U/kg/día. A diferencia de otros casos anteriormente notificados, la necesidad de insulina de esta paciente no se redujo durante este proceso, a pesar de que la dosis de tiamina se aumentó hasta 200 mg/día.

Los pacientes con TRMA por lo general se publican como presentaciones de casos en la bibliografía. La anemia mejora con dosis farmacológicas de tiamina (de 25 a 75 mg/día), pero el volumen corpuscular medio permanece alto durante toda la vida. La suspensión del tratamiento deriva en la recurrencia de la anemia. Además, es posible manifestar insensibilidad a la tiamina durante el tratamiento.⁷ Mikstiene V. y cols., notificaron que el estado clínico de un niño de 3 años mejoró notablemente varios días después de iniciar la suplementación con una dosis diaria de 100 mg de tiamina.¹³ En el caso de la paciente que presentamos, la anemia mejoró al principio con un tratamiento que consistió en 100 mg/día de tiamina. El nivel de hemoglobina aumentó de 7 g/dl a 13 g/dl después del tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. Sin embargo, la anemia empeoró en el cuarto año del período de seguimiento en virtud de la insensibilidad al tratamiento con tiamina en una dosis de 100 mg/día. El nivel de hemoglobina disminuyó hasta 9 g/dl. La dosis de tiamina se aumentó hasta 200 mg/día. Después de cuatro semanas, el nivel de hemoglobina aumentó hasta 12 g/dl, y no se observó ningún efecto secundario del fármaco con tiamina durante el tratamiento con dosis de 200 mg/día.

Se detectó hipoacusia a los 3 meses de edad. Se colocó un implante coclear debido a la hipoacusia

a pesar del tratamiento con tiamina. No obstante, no se sabe con exactitud cómo se manifiesta la hipoacusia neurosensorial en los primeros años de vida. En modelos animales, se descubrió una disfunción de las células pilosas del oído interno. La hipoacusia es progresiva, irreversible e insensible al tratamiento con tiamina.¹⁴ Por el contrario, Önal y col. notificaron el caso de una paciente que no presentaba hipoacusia al momento del diagnóstico y que no manifestó hipoacusia durante el período de seguimiento después del tratamiento con tiamina (< 2 meses).¹⁵

El TRMA se debe a mutaciones en el gen *SLC19A2* con 6 exones que residen en el cromosoma 1q23.3. Aunque la mayoría de las mutaciones se encuentran en el exón 2, también se conocen casos de mutaciones en los exones 1, 3 y 4.¹⁶ En la presentación de este caso, mediante el análisis de secuenciación del gen *SLC19A2*, se identificó una mutación homocigota conocida: c.242_243insA (p.Y81*) en el exón 2.

A modo de conclusión, el TRMA es un trastorno raro que, por lo general, presenta una tríada clínica: anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. El análisis genético confirma el diagnóstico de TRMA. Se debe evaluar a los pacientes con TRMA para detectar anemia megaloblástica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. Se les debe dar seguimiento para determinar la respuesta de la anemia y de la diabetes después de la terapia con tiamina. Los valores hematológicos mejoran especialmente durante el tratamiento con tiamina, pero la dosis de tiamina puede aumentarse según la respuesta clínica. Debe proporcionarse asesoramiento genético. ■

REFERENCIAS

- Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB Jr. Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr* 1969;74(4):494-504.
- Oishi K, Diaz GA. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome. 24 de octubre de 2003 [fecha de actualización: 20 de noviembre de 2012]. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. [Acceso: 2 de mayo de 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/>.
- Neufeld EJ, Mandel H, Raz T, Szargel R, et al. Localization of the gene for thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome, on the long arm of chromosome 1, by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1997;61(6):1335-41.
- Subramanian VS, Subramanya SB, Said HM. Relative contribution of THTR-1 and THTR-2 in thiamin uptake by pancreatic acinar cells: studies utilizing *Slc19a2* and *Slc19a3* knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(5):G572-8.
- Beshlawi I, Al Zadjali S, Bashir W, Elshinawy M, et al.

- Thiamine responsive megaloblastic anemia: the puzzling phenotype. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):528-31.
6. Boros LG, Steinkamp MP, Fleming JC, Paul Lee WN, et al. Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood* 2003;102(10):3556-61.
 7. Ricketts CJ, Minton JA, Samuel J, Ariyawansa I, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome; long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr* 2006;95(1):99-104.
 8. Fleming JC, Steinkamp MP, Kawatsuji R, Tartaglino E, et al. Characterization of a murine high-affinity thiamine transporter, SLC19A2. *Mol Genet Metab* 2001;74(1):273-80.
 9. Meire FM, Van Genderen MM, Lemmens K, Ens-Dokkum MH. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2000;21(4):243-50.
 10. Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, et al. Cardiac manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):476-81.
 11. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):653-70.
 12. Alzahrani AS, Baitei E, Zou M, Shi Y. Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2006;155(6):787-92.
 13. Mikstiene V, Songailiene J, Byckova J, Rutkauskiene G, et al. Thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous SLC19A2 gene mutation identified. *Am J Med Genet A* 2015;167(7):1605-9.
 14. Akın L, Kurtoglu S, Kendirci M, Akın MA, et al. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):36-9.
 15. Onal H, Barış S, Ozdil M, Yeşil G, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: early diagnosis may be effective in preventing deafness. *Turk J Pediatr* 2009;51(3):301-4.
 16. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr* 2009;155(6):888-92.

Infantile-onset thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome with *SLC19A2* mutation: a case report

Nagehan Katipoğlu^a, M.D., Tuba H. Karapınar^b, Assoc. Prof., Korcan Demir^c, Assoc. Prof., Sultan Aydın Köker^b, M.D., Özlem Nalbantoğlu^c, M.D., Yılmaz Ay^b, Assoc. Prof., Hüseyin A. Korkmaz^c, M.D., Yeşim Oymak^b, Assoc. Prof., Melek Yıldız^c, M.D., Selma Tunç^c, M.D., Filiz Hazan^d, M.D., Canan Vergin^b, Assoc. Prof. and Behzat Özkan^c, Prof.

ABSTRACT

Background. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome (TRMA), also known as Rogers syndrome, is characterized by megaloblastic anemia, sensorineural hearing loss, and diabetes mellitus. Disturbances of the thiamine transport into the cells results from homozygous or compound heterozygous mutations in the *SLC19A2* gene.

Case presentation. We report a girl which presented with sensorineural deafness treated with a hearing prosthesis, insulin requiring diabetes, macrocytic anemia, treated with thiamine (100 mg/day). Hemoglobin level improved to 12.1 g/dl after dose of thiamine therapy increased up to 200 mg/day.

Conclusion. Patients with TRMA must be evaluated for megaloblastic anemia, sensorineural hearing loss, and diabetes mellitus. They must be followed for response of hematologic and diabetic after thiamine therapy. It should be kept in mind that dose of thiamine therapy may be increased according to the clinical response. Genetic counseling should be given.

Key words: diabetes mellitus; hearing loss, sensorineural; anemia, megaloblastic; thiamine, treatment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e153>

To cite: Katipoğlu N, Karapınar TH, Demir K, et al. Infantile-onset thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome with *SLC19A2* mutation: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e153-e156.

INTRODUCTION

Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome (TRMA) was first described by Porter et al. in 1969. TRMA, also known as Rogers syndrome, is characterized by three main clinic components: diabetes mellitus, megaloblastic anemia, and sensorineural hearing loss. It is an autosomal recessive disease.¹ The disease has been identified in approximately 40 families so far. This syndrome is very rare except in consanguineous marriages and isolated communities.² The syndrome is due to genetic defect of a thiamine transporter protein in bone marrow, a subset of cochlear cells, and pancreatic beta cells encoded by *SLC19A2*, located on the long arm of chromosome 1.^{2,3} *SLC19A2* mutations result in thiamine deficiency in pancreatic beta cells and other affected tissues, leading to defects in cellular metabolism, cell stress, and apoptosis.² As a result, thiamine pyrophosphate level in erythrocytes of cases with TRMA is low. Using mouse models, it has been recently demonstrated that THTR1 along with THTR2 are involved in carrier-mediated thiamine uptake by pancreatic acinar cells.⁴

It is known that proteins responsible for the intracellular delivery of thiamine are necessary for effective use of thiamine in various tissues. Diabetes mellitus develops when thiamine transfer in pancreatic beta cells is disordered. Diabetes mellitus may appear at any time between infancy and adolescence. Autoantibodies typical of type 1 diabetes are negative and release of insulin is primarily defective. The effect of thiamine treatment on the course of diabetes is controversial. In a few cases, it was reported that insulin requirements decreased with thiamine treatment.^{2,3,5} It is thought that megaloblastic anemia, another classic sign of the syndrome, occurs as a result of intracellular thiamine deficiency due to a defective nucleic acid synthesis.⁶ Megaloblastic anemia starts at almost the same age when signs of hyperglycemia occur.² Anemia improves with pharmacological doses of

- Department of Pediatrics, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Pediatric Hematology and Oncology, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Pediatric Endocrinology, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.
- Department of Medical Genetics, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, Izmir, Turkey.

E-mail address:

Sultan Aydın Köker, M.D.: drsultanaydin@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-9-2016

Accepted: 12-5-2016

thiamine (25-75 mg/day), but mean corpuscular volume is high throughout life. Suspension of treatment results in recurrence of anemia. Furthermore, unresponsiveness to thiamine may develop during treatment.⁷ Progressive hearing loss is one of the main findings of the syndrome and is known to be irreversible. However, most of the TRMA cases reported to date have been diagnosed after infancy and the hearing loss was already present in many at the time of diagnosis.⁸ In addition to the main components, other findings including thrombocytopenia, pancytopenia, optic atrophy, retinal degeneration, situs inversus, cardiomyopathy, arrhythmias, congenital heart defects, and stroke have been reported in association with TRMA syndrome.^{9,10}

Here, we present an infant with TRMA to describe clinical characteristics of this rare disease and beneficial effects of thiamine on particularly hematologic parameters.

Case presentation

A female patient first presented with pallor at the age of 3 months. She was born at term with a birth weight of 2700 g. The parents were first-degree cousins. On physical examination, weight was 6850 g (97 percentile) and length 55 cm (3-10 percentile). Tachypnea and tachycardia were evident. Ophthalmologic and cardiologic examinations were normal. Hearing loss was detected.

Laboratory results showed macrocytic anemia and neutropenia (hemoglobin 4.2 g/dl, mean corpuscular volume 106 fl, platelets 157 000/mm³, leukocytes 5830/mm³, absolute neutrophil count 190/mm³). Folate and vitamin B12 levels were normal. Bone marrow aspiration was normocellular and megaloblastic changes were observed. The percentage of sideroblasts was 12% and, subsequently, thiamine at a dose of 100 mg/day was started. Simultaneously, hyperglycemia was present (glucose 400 mg/dl, HbA1c 8.4%). Insulin treatment was started. Islet cell, insulin, and glutamic acid decarboxylase autoantibodies were negative. Cochlear implant was used owing to sensorineural hearing loss.

Hemoglobin levels increased to 13 g/dl with 100 mg/day thiamine treatment. However, insulin requirement continued and doses up to 0.6 U/kg/day was needed. During follow-up, the highest level of HbA1c was 8.4%.

Hemoglobin level decreased to 9 g/dl in the fourth year during the therapy of thiamine (100 mg/day). The dose was increased to 200 mg/day.

One month later, hemoglobin level improved to 12.1 g/dl. However, no change in the insulin doses was needed.

Sequencing analysis of the *SLC19A2* gene identified a known homozygous mutation c.242_243insA (p.Y81*) in exon 2. Because TRMA is an autosomal recessive inherited disorder, our patient's parents received genetic counseling despite of not having another case relative with same disease.

DISCUSSION

Our case had presented with pallor, tachypnea and tachycardia when she was 3 months old. Megaloblastic anemia with 12% sideroblasts, hyperglycemia and hearing loss was detected and TRMA was considered. While TRMA is a kind of the sideroblastic anemias, it is separated from other sideroblastic anemias due to its megaloblastic nature. Megaloblastic anemia usually begins in early childhood. Megaloblastic changes and the presence of more than 10% sideroblasts in the bone marrow aspiration leads to the diagnosis of TRMA.¹¹

Beshlawi et al.,⁵ reported that response to thiamine was variable, hemoglobin level can reach normal values and insulin dose decreased after one month with thiamine therapy (100 mg/day). Two patients were stopped using insulin after thiamine dose reached 200 mg/day.^{3,5} Alzahrani et al. informed that high dose thiamine therapy in TRMA patients can improve the disease symptoms, correct the anemia and reduce or discontinue the need for exogenous insulin.¹² Our patient was diagnosed non-autoimmune diabetes mellitus at age of 3 months. Diabetes mellitus in TRMA is a non-autoimmune disorder due to a defect of insulin secretion. Although, it has been reported that dose of insulin can be reduced during thiamin treatment; insulin dose of our case did not decline during the 4 year follow-up. Blood glucose of the patient was regulated by 0.4 U/kg/day of insulin dose. Unlike previous reported cases, insulin requirement of our patient did not decrease during this process, notwithstanding dose of thiamine was increased to 200 mg/day.

The patients with TRMA are usually published as a case report, in the literature. Anemia improves with pharmacological doses of thiamine (25-75 mg/day), but mean corpuscular volume is high throughout life. Suspension of treatment results in recurrence of anemia. Furthermore, unresponsiveness to thiamine may develop during treatment.⁷ Mikstiene V. et al.,

reported that the clinical condition of a 3-year-old male patient markedly improved several days after the initiation of daily supplementation with thiamine 100 mg.¹³ In our case, anemia initially improved with 100 mg/day thiamine treatment. Hemoglobin level increased to 13 g/dl from 7 g/dl after 100 mg/day thiamine treatment. But anemia worsened in fourth year follow-up by virtue of non-response to the 100 mg/day thiamine treatment. Hemoglobin level decreased to 9 g/dl. Dose of thiamine was increased up to 200 mg/day. After 4 weeks, hemoglobin level increased to 12 g/dl and no side effects of thiamine drug was seen during the 200 mg/day treatment.

Hearing loss was detected at age of 3 months. Cochlear implant was inserted owing to hearing loss despite of thiamine treatment. Although, it is not clear how that sensorineural hearing loss develops in the first stages of life. In experimental animals was found a dysfunction of hair cells in the inner ear. Hearing loss is progressive, irreversible and unresponsive to thiamine treatment.¹⁴ On the contrary, Önal et al., reported a female case who had not hearing loss at diagnosis and she did not developed hearing loss during follow-up after early thiamine treatment (<2 months).¹⁵

TRMA is caused by mutations in *SLC19A2* gene with six exons which reside on chromosome 1q23.3. Although most common mutations are in exon 2, mutations in the exons 1, 3, and 4 are also known.¹⁶ In our case report, sequencing analysis of the *SLC19A2* gene identified a known homozygous mutation c.242_243insA (p.Y81*) in exon 2.

In conclusion, TRMA is a rare disorder which typically has a clinical triad: megaloblastic anemia, sensorineural hearing loss and diabetes mellitus. Genetic analysis confirms the diagnosis of TRMA. Patients with TRMA must be evaluated for megaloblastic anemia, sensorineural hearing loss, and diabetes mellitus. They must be followed for response of anemia and diabetic after thiamine therapy. Hematologic values are especially improved during thiamine treatment but the dose of thiamine may be increased according to the clinical response. Genetic counseling should be given. ■

REFERENCES

- Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB Jr. Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr* 1969;74(4):494-504.
- Oishi K, Diaz GA. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome. 2003 Oct 24 [updated 2012 Nov 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. [Accessed: May 02, 2015] Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1282/>.
- Neufeld EJ, Mandel H, Raz T, Szargel R, et al. Localization of the gene for thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome, on the long arm of chromosome 1, by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1997;61(6):1335-41.
- Subramanian VS, Subramanya SB, Said HM. Relative contribution of THTR-1 and THTR-2 in thiamin uptake by pancreatic acinar cells: studies utilizing *Slc19a2* and *Slc19a3* knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(5):G572-8.
- Beshlawi I, Al Zadjali S, Bashir W, Elshinawy M, et al. Thiamine responsive megaloblastic anemia: the puzzling phenotype. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):528-31.
- Boros LG, Steinkamp MP, Fleming JC, Paul Lee WN, et al. Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). *Blood* 2003;102(10):3556-61.
- Ricketts CJ, Minton JA, Samuel J, Ariyawansa I, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome; long-term follow-up and mutation analysis of seven families. *Acta Paediatr* 2006;95(1):99-104.
- Fleming JC, Steinkamp MP, Kawatsuji R, Tartaglioni E, et al. Characterization of a murine high-affinity thiamine transporter, *SLC19A2*. *Mol Genet Metab* 2001;74(1):273-80.
- Meire FM, Van Genderen MM, Lemmens K, Ens-Dokkum MH. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome (TRMA) with cone-rod dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2000;21(4):243-50.
- Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, et al. Cardiac manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):476-81.
- Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):653-70.
- Alzahrani AS, Baitei E, Zou M, Shi Y. Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2006;155(6):787-92.
- Mikstiene V, Songailiene J, Byckova J, Rutkauskienė G, et al. Thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome: a novel homozygous *SLC19A2* gene mutation identified. *Am J Med Genet A* 2015;167(7):1605-9.
- Akın L, Kurtoglu S, Kendirci M, Akın MA, et al. Does early treatment prevent deafness in thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(1):36-9.
- Onal H, Barış S, Ozdil M, Yeşil G, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: early diagnosis may be effective in preventing deafness. *Turk J Pediatr* 2009;51(3):301-4.
- Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr* 2009;155(6):888-92.

Obstrucción colónica por pólipo hamartomatoso en una paciente pediátrica con esclerosis tuberosa

Bowel obstruction by hamartomatous polyp in a pediatric patient with tuberous sclerosis

Dra. Adriana V. Scrigni^a, Dra. Adriana Bottero^b, Dra. Andrea Bosaleh^c, Dra. Nuria Aisenberg^a, Dra. Marcela Paglia^a, Dr. Lisandro Manfrin^a y Dr. Tai C. Luong^a

RESUMEN

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante con gran variabilidad de expresión clínica. Se caracteriza por la presencia de tumores benignos en distintos órganos debidos a un desorden en la proliferación y diferenciación celular. Afecta, especialmente, la piel, el sistema nervioso central, el corazón y el riñón. El compromiso intestinal es infrecuente; afecta a adultos y compromete el colon sigmoide y el recto. En niños, hay solo dos casos descritos en la literatura; nuestra paciente sería el tercero.

Presentamos a una paciente con esclerosis tuberosa, que comenzó, desde el mes de vida, con cuadros reiterados de suboclusión intestinal. La videocolonoscopia mostró una formación mamelonada que protruía hacia la luz del colon ascendente. Se realizó una hemicolectomía derecha. El informe anatomopatológico correspondió a un pólipo hamartomatoso. La evolución clínica y nutricional en el posquirúrgico fue muy favorable. Aunque poco frecuente, el pólipo hamartomatoso debe considerarse en el diagnóstico diferencial de oclusión intestinal en pediatría.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, obstrucción intestinal, pólipos, hamartoma, pediatría.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disorder with a wide clinical spectrum of disease. It is characterized by development of benign tumors in multiple organs due to a disturbance in cellular growth and differentiation. It usually affects skin, brain, heart and kidney. Gastrointestinal involvement is rare and mainly restricted to adults and sigmoid colon and rectum. In children there are only two cases; our patient would be the third.

We present a patient with tuberous sclerosis who began at the first month of life with repeated intestinal subocclusion.

The videocolonoscopy showed a mass protruding into the lumen of the ascending colon. Right hemicolectomy was performed. The anatomopathological report corresponded to a hamartomatous polyp. The clinical and nutritional evolution in the postoperative period was very favorable.

Although uncommon, the hamartomatous polyp should be considered in the differential diagnosis of intestinal occlusion in pediatrics.

Key words: tuberous sclerosis, intestinal obstruction, hamartoma, polyps, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e157>

Cómo citar: Scrigni AV, Bottero A, Bosaleh A, et al. Obstrucción colónica por pólipo hamartomatoso en una paciente pediátrica con esclerosis tuberosa. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e157-e161.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es una enfermedad de herencia autosómica dominante con penetrancia cercana al 100%. Fenotípicamente, tiene una gran variabilidad de expresión clínica. Se caracteriza por la presencia de tumores benignos en distintos órganos (con predominio de la piel, el cerebro, el corazón y el riñón) debidos a un desorden en la proliferación y diferenciación celular. El compromiso intestinal es muy infrecuente.

En esta oportunidad, presentamos a una paciente con diagnóstico de ET que desarrolló una obstrucción intestinal provocada por la presencia de una formación polipoide hamartomatosa en el colon ascendente.

CASO CLÍNICO

Niña nacida a término con peso adecuado a su edad gestacional; segunda hija de padres sanos no consanguíneos; nacida por cesárea, con peso al nacer de 3170 g, Apgar 9/10; eliminación de meconio antes de las 24 horas y caída del cordón umbilical al séptimo día. En la etapa neonatal, se hizo un diagnóstico de ET por biopsia de lesiones hipopigmentadas lanceoladas y acrómicas en la piel del tórax y del abdomen.

a. Servicio de Clínica Médica.

b. Servicio de Gastroenterología.

c. Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Adriana V. Scrigni, ascrigni@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-8-2016

Aceptado: 9-12-2016

Se constató, por ecocardiograma, la presencia de tuberomas en el corazón, en el tracto de salida del ventrículo derecho e izquierdo. En el fondo de ojo, se observó una lesión amarillenta en la retina derecha. Presentó, además, electroencefalograma compatible con hipsarritmia, por lo que recibió tratamiento con vigabatrin. La resonancia magnética (RM) de cerebro mostró tuberomas bihemisféricos y nódulos subependimarios en las paredes de ambos ventrículos laterales.

Al mes de vida, la niña comenzó con episodios suboclusivos, que se repitieron cada 3-4 días, y presentó vómitos alimentarios asociados a distensión abdominal supraumbilical y ausencia de deposiciones durante dos días. Entre los episodios, la paciente estaba asintomática sin vómitos ni regurgitación, con 2-3 deposiciones por día. Como consecuencia de esto, la niña presentaba, al tercer mes de vida, mal progreso de peso, palidez y adelgazamiento con abdomen blando pero distendido, sobre todo, supraumbilical. Se diagnosticó anemia: hemoglobina de 6 g/dl. Se realizó una radiografía de abdomen de pie, que mostró distensión gástrica y de asas intestinales (Figura 1).

FIGURA 1. Radiografía de abdomen de frente de pie en la que se observa (flechas) la distensión gástrica y de asas intestinales



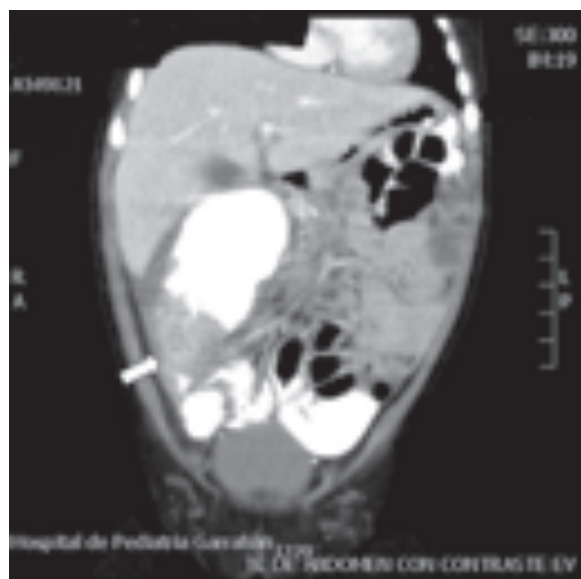
Se realizó coprocultivo y coproparasitológico seriado (negativos), determinación de elastasa en la materia fecal (normal), sudán (positivo), test de sudor (negativo), función hepática y renal (normal), serologías de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis y hepatitis A, B, C (negativas), hipoalbuminemia (2,58 g/dl) y biopsia de recto con presencia de células ganglionares normales. El tránsito intestinal mostró asas de yeyuno e íleon de calibre aumentado, con pérdida del patrón mucoso normal, sin pliegues ni estenosis, con válvula ileocecal distensible y colon ascendente dilatado.

Se realizó colon por enema, que mostró colon izquierdo y transversal dilatado con pérdida de haustraciones; a nivel del ángulo hepático, se observaba una imagen de muesca con bordes regulares y falta de progresión del contraste hacia el colon proximal (sospecha de invaginación en el ángulo hepático).

La tomografía de abdomen con contraste mostró una masa a nivel del colon ascendente que comprometía la pared de este con dilatación distal y pérdida de la estratificación habitual por encima de la válvula ileocecal. No se observaba pasaje de contraste por esa área (Figura 2).

Se decidió realizar una videocolonoscopia, que evidenció una mucosa colónica con hiperplasia nodular en el colon descendente y, a nivel del ángulo hepático, la presencia de una formación

FIGURA 2. Tomografía de abdomen con contraste. Masa en el colon ascendente que compromete la pared de este con dilatación distal (flecha blanca)



mamelonada pseudopolipoide que protruía hacia la luz e impedía la progresión del endoscopio al colon ascendente con disminución de calibre a ese nivel.

Se realizó una hemicolectomía derecha con anastomosis ileotransverso término-terminal. El examen anatomopatológico mostró la resección colónica de 12 cm de longitud. Con la apertura, se observó, vecina a la válvula ileocecal, una lesión indurada, vegetante, polipoide ulcerada de 2 cm, pared colónica con área dilatada con aplanamiento de pliegues y ulceración focal (Figura 3).

Microscópicamente, la lesión polipoide estaba constituida por epitelio cilíndrico de tipo colónico con numerosas células caliciformes, de crecimiento exuberante, con extensas áreas de ulceración que representaban gran parte de la proliferación. Criptas dilatadas, tortuosas y ramificadas (Figura 4). No se observaron signos de displasia epitelial. Estroma con inflamación mixta en el que se reconocían fibras musculares lisas dispersas sin conformar un neto patrón arborescente. No se observó infección micótica con la técnica de ácido periódico Schiff (*periodic acid Schiff*; PAS, por sus siglas en inglés); citomegalovirus negativo por inmunomarcación; Zielh-Nielsen negativo para detección de bacilos ácido-alcohol resistentes. Se descartó enfermedad inflamatoria intestinal. El cuadro morfológico correspondía a un pólipo de tipo hamartomatoso.

La evolución fue muy buena, con adecuado tránsito intestinal. Al sexto mes posterior a la cirugía, está asintomática, con deposiciones formadas y muy buena recuperación de peso (peso: 8,110 kg; Pc: 25-50).

El seguimiento de esta paciente está a cargo de un equipo multidisciplinario constituido por el clínico, el gastroenterólogo, el cardiólogo y el neurólogo. No hay una guía de recomendaciones para el adecuado seguimiento de niños con pólipos hamartomatosos y ET. Se realizarán endoscopías de control con biopsias de lesiones sospechosas (adaptadas a la conducta habitual usada en el protocolo de seguimiento de síndrome de poliposis.)

DISCUSIÓN

La ET es una enfermedad caracterizada por el crecimiento de tumores benignos denominados "hamartomas" en diversos órganos y sistemas. Los sitios más frecuentemente comprometidos son el cerebro, la piel, el riñón, el ojo, el corazón y el pulmón. Es característica la heterogeneidad de los síntomas y sitios afectados, por lo que es frecuente denominar esta entidad "complejo esclerosis tuberosa" (CET).¹⁻³

Se han identificado dos genes responsables: hamartina (esclerosis tuberosa 1-*TSC1*), con actividad supresora tumoral, y tuberina (esclerosis tuberosa 2-*TSC2*), que actúa en la diferenciación y proliferación celular. La herencia

FIGURA 3. Foto macroscópica: lesión polipoide ulcerada adyacente a la válvula ileocecal (flecha blanca)

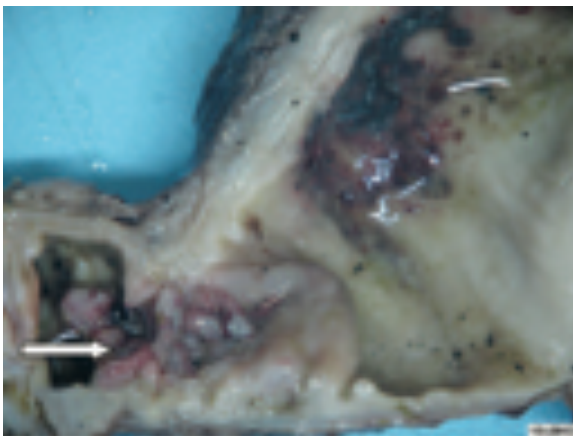
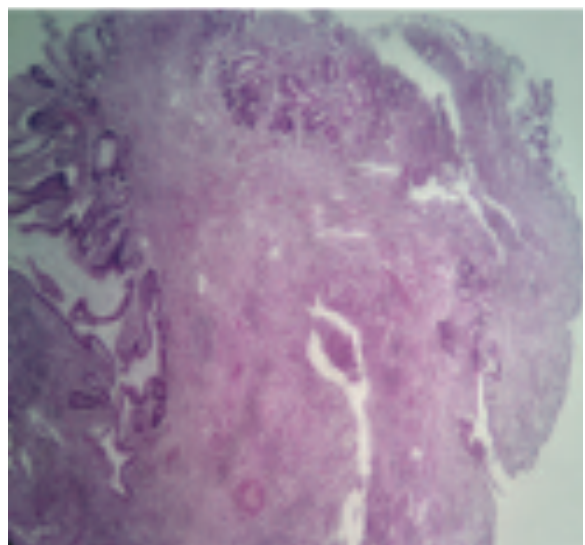


FIGURA 4. Foto microscópica HE40X. Lesión polipoide con extensa ulceración de la superficie



es autosómica dominante, pero el 50%-70% de los casos corresponde a mutaciones frescas. La frecuencia es de 1/10 000 a 1/30 000 personas.²

El compromiso intestinal es poco frecuente. Se ha descrito, en la literatura, la presencia de pólipos hamartomatosos en el recto y el colon sigmoide en población adulta.⁴⁻⁹

La paciente que aquí presentamos tiene diagnóstico de ET por clínica: compromiso del sistema nervioso central (SNC), del corazón y de la piel, corroborado por imágenes radiológicas y biopsia de piel. No se pudo hacer el estudio genético, dado que no se realizaba en nuestro país, pero esto no constituyó una limitación, ya que el diagnóstico era fundamentalmente clínico. El plan de estudios del cuadro de obstrucción intestinal intermitente incluyó colon por enema, tomografía computada de abdomen y videocolonoscopia, que permitieron comprobar la presencia de una obstrucción, probable invaginación a nivel del ángulo hepático y formación mamelonada en la videocolonoscopia.

Se plantean los diagnósticos diferenciales sobre las probables etiologías de obstrucción intestinal en pediatría: estenosis congénita, compresión extrínseca por tumores, invaginación, bridas congénitas, anomalías congénitas de rotación, enfermedad granulomatosa crónica, enteritis con estricturas.¹⁰

Con las imágenes radiológicas y la videocolonoscopia, se pudieron descartar algunos de estos posibles diagnósticos, pero requirió un procedimiento quirúrgico para el diagnóstico definitivo y para reconstituir el tránsito intestinal. La anatomía patológica mostró una formación polipoide hamartomatosa. En el CET, el hallazgo más común es el pólipo hamartomatoso, mientras que pólipos adenomatosos e inflamatorios son poco frecuentes.^{9,10}

De acuerdo con la literatura, se hallaron dos casos de niños que presentaron cuadros similares al de nuestra paciente: una niña de 12 meses con diagnóstico de ET que presentó obstrucción intestinal asociada a aneurisma de aorta abdominal¹¹ y un neonato de 3 días de vida con obstrucción intestinal, ET y anomalías esqueléticas correspondientes a secuencia de Pierre Robin.¹² Resulta evidente que, si bien los cuadros de obstrucción intestinal en la infancia se observan con cierta frecuencia, lo excepcional de nuestra paciente fue la presencia de un pólipo hamartomatoso que producía una obstrucción mecánica al tránsito intestinal, en una niña con diagnóstico de ET.

El compromiso intestinal en la ET puede afectar todo el tracto gastrointestinal. Se han descrito manifestaciones orales: fibromas, papilomas, hemangiomas e hipoplasia del esmalte, tumores fibrosos en el esófago e hiperplasia fibrosa en la hipofaringe; pólipos hamartomatosos sésiles en el estómago; y en el colon (sobre todo, colon distal, sigmoide y recto): malformaciones vasculares, angiomiolipomas, pólipos hamartomatosos, pólipos adenomatosos y adenocarcinoma.^{5,8,10,13,14}

De acuerdo con las recomendaciones del *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group*,¹⁵ no se recomienda la evaluación de rutina del tracto gastrointestinal al momento del diagnóstico, a menos que se presenten síntomas clínicos o signos específicos.

A pesar de ser una rara manifestación de CET, esta enfermedad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los síndromes de poliposis hamartomatosas en el tracto digestivo: poliposis de Peutz-Jeghers (PPJ), síndrome de poliposis juvenil (PJ), síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.⁹

En la ET se observan lesiones similares a los pólipos de PPJ y PJ. En la PPJ, hay proliferación del epitelio, que remeda a un epitelio normal caracterizado por criptas y vellosidades de variable longitud divididos por bandas de músculo de tipo arborescente que comienzan en el centro de la lesión, se ramifican a modo de árbol y se hacen más delgadas hacia la superficie del pólipo. A diferencia de la PJ, la lámina propia es normal, si bien algunas criptas pueden aparecer quísticamente dilatadas o con proyecciones papilares. Los PJ son más comunes en los niños; pueden ser únicas o múltiples con una superficie lobulada. Histológicamente, se caracterizan por glándulas típicas con marcada dilatación quística, con abundante inflamación y cambios reactivos epiteliales. El estroma es inflamatorio y la superficie, comúnmente, está ulcerada o erosionada. Los hamartomas colónicos aislados o localizados consisten en tejidos maduros desorganizados y pueden aparecer en pacientes con PJ y en ET desprovistos de la red de músculo liso arborizado descrito.^{8,13}

La evaluación sistemática de la paciente, con las imágenes radiológicas, la endoscopia y el procedimiento quirúrgico permitieron alcanzar el diagnóstico definitivo, ofrecer el tratamiento adecuado y lograr, de este modo, que la niña pudiera crecer normalmente. ■

REFERENCIAS

1. Crino P, Nathanson K, Petri Henske E. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
2. Pietropaolo N, Dei Cas I, Lacassagne J, Wright D, et al. Esclerosis tuberosa. A propósito de um caso com compromiso multisistémico y evolución fatal. *Arch Argent Dermatol* 2005;55(2):59-62.
3. Ruiz-Falcó Rojas L. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2012;54(supl 3):S19-24.
4. Goldberg E. Hamartomatous small intestinal polyp from tuberous sclerosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(6):585.
5. Gould SR. Hamartomatous rectal polyps are common in tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:71-80.
6. Titos García A, Carrasco Campos J, Mera Velasco S, Ruiz López M, et al. Obstrucción de intestino delgado por hamartoma neuromuscular y vascular. *Cir Andal* 2013;24:312-4.
7. Chatelain D, Sevestre H, Zaher H, Flamant M, et al. Unusual complication of tuberous sclerosis complex. *Gut* 2004;53(11):1552.
8. Hizawa K, Lida M, Matsumoto T, Tominaga M, et al. Gastrointestinal involvement in tuberous sclerosis. Two case reports. *J Clin Gastroenterol* 1994;19(1):46-9.
9. Santos L, Brcic I, Unterweger G, Riddell R, et al. Hamartomatous polyposis in tuberous sclerosis complex: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2015;211(12):1025-9.
10. Kim BK, Kim YI, Kim WH. Hamartomatous Gastric Polyposis in a patient with tuberous sclerosis. *J Korean Med Sci* 2000;15(4):467-70.
11. Baker PC, Furnival RA. Tuberous sclerosis presenting with bowel obstruction and an aortic aneurysm. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(4):255-7.
12. Hedge DG, Mondkar J, Panchal H. An unusual case of Perinatal tuberous sclerosis. *J Clin Neonatol* 2014;3(2):115-7.
13. Devroede G, Lemeux B, Mase S, Lamarche J, et al. Colonic Hamartomas in tuberous sclerosis. *Gastroenterology* 1988;94:182-8.
14. Digoy GP, Tibayan F, Young H, Edelstein P. Adenocarcinoma of the rectum with associated colorectal adenomatous polyps in tuberous sclerosis: a case report. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):526-7.
15. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):255-65.

Hipotiroidismo congénito transitorio por defectos bialélicos del gen *DUOX2*. Dos casos clínicos

Transient congenital hypothyroidism due to biallelic defects of DUOX2 gene.

Two clinical cases

Dra. Rosa E. Enacán^a, Dra. María E. Masnata^a, Bioq. Fiorella Belforte^{b,c}, Dra. Patricia Papendieck^a, Bioq. María C. Olcese^{b,c}, Bioq. Sofía Siffo^{b,c}, Dra. Laura Gruñeiro-Papendieck^a, Dr. Héctor Targovnik^b, Dra. Carina M. Rivolta^b y Dra. Ana E. Chiesa^a

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito afecta a 1:2000-3000 recién nacidos detectados por pesquisa neonatal. Las oxidasas duales, DUOX1 y 2, generan agua oxigenada, lo que constituye un paso crítico en la síntesis hormonal.

Se han comunicado mutaciones en el gen *DUOX2* en casos de hipotiroidismo congénito transitorio y permanente.

Se describen dos hermanos con hipotiroidismo congénito detectados por pesquisa neonatal, con glándula tiroidea eutópica y tiroglobulina elevada. Recibieron levotiroxina hasta su reevaluación en la infancia con suspensión del tratamiento. Su función tiroidea fue normal y se consideró el cuadro como transitorio por un posible defecto de organificación.

Ambos pacientes eran heterocigotos compuestos para una mutación en el exón 9 del alelo paterno (c.1057_1058delTT, p.F353PfsX36 o p.F353fsX388) y otra en el exón 11 del alelo materno (c.1271T>G, p.Y425X) del gen *DUOX2*.

Nuestro hallazgo confirma que la magnitud del defecto de *DUOX2* no se relaciona con el número de alelos afectados, lo que sugiere mecanismos compensadores en la generación de peróxido.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito, oxidasa dual, mutación, dishormonogénesis tiroidea.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism affects 1:2000-3000 newborns detected by neonatal screening programs. Dual oxidases, DUOX1 and 2, generate hydrogen peroxide needed for the thyroid hormone synthesis.

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-Fundación de Endocrinología Infantil (FEI)-División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET-Universidad de Buenos Aires, UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires, Argentina.
- Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Rosa E. Enacán, renacan@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-9-2016

Aceptado: 6-12-2016

Mutations in the *DUOX2* gene have been described in transient and permanent congenital hypothyroidism.

Two brothers with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening with eutopic gland and elevated thyroglobulin are described. They were treated with levothyroxine until it could be suspended in both during childhood, assuming the picture as transient.

Organification disorder was confirmed. Both patients were compound heterozygous for a mutation in exon 9 of the paternal allele (c.1057_1058delTT, p.F353PfsX36 or p.F353fsX388) and in exon 11 of the maternal allele (c.1271T > G, p.Y425X) of *DUOX2* gene.

Our finding confirms that the magnitude of the defect of *DUOX2* is not related to the number of inactivated alleles, suggesting compensatory mechanisms in the peroxide supply.

Key words: congenital hypothyroidism, dual oxidase, mutation, thyroid dishormonogenesis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e162>

Cómo citar: Enacán RE, Masnata ME, Belforte F, et al. Hipotiroidismo congénito transitorio por defectos bialélicos del gen *DUOX2*. Dos casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e162-e165.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es la endocrinopatía congénita más frecuente, que afecta a 1:2000-3000 recién nacidos detectados por los programas de pesquisa neonatal.^{1,2}

La etiología es heterogénea; la disgenesia tiroidea es responsable del 80% de los afectados.

Los defectos en la síntesis de hormonas tiroideas representan del 10% al 20% restante. Entre estos, los más frecuentes son aquellos involucrados en la organificación del yodo.^{3,4}

Las oxidasas duales (*DUOX1* y *2*), componentes del sistema tiroideo generador de agua oxigenada (H_2O_2), constituyen un paso crítico en la síntesis hormonal. El H_2O_2 es utilizado por la tiroperoxidasa en la oxidación del yodo y su incorporación a la proteína específica tiroidea tiroglobulina.³

Las oxidasas duales requieren, además, los factores *DUOX1* y *DUOX2*, responsables de su maduración y translocación a la membrana plasmática.³

Recientemente, se han comunicado mutaciones en los genes *DUOX2/DUOXA2* en casos de HC tanto transitorio como permanente, que se presentan con bocio o glándula eutópica de tamaño normal y prueba de perclorato positiva. Su prevalencia se estima en 1:44 000.⁵

En 2002, Moreno y col. afirmaron que el HC permanente se asociaba a mutaciones inactivantes bialélicas de *DUOX2*, mientras que el HC transitorio se describía en pacientes portadores de mutaciones monoalélicas. Asimismo, Varela y col. describieron, en nuestra población, mutaciones bialélicas del gen *DUOX2* en pacientes con HC permanente.⁶

Sin embargo, desde entonces, se ha descrito una variabilidad fenotípica no relacionada con el número de alelos mutados, que podría ser explicada por otros mecanismos compensadores, como *DUOX1*, cambios epigenéticos, diferencias étnicas o ambientales.¹

Casos clínicos

Se describe el caso de dos hermanos, hijos de padres sanos no relacionados.

La mayor era una niña detectada por pesquisa, con tirotrófina neonatal (*thyroid stimulating hormone in newborns*; TSHn, por sus siglas en inglés) moderadamente elevada: 32,5 μ UI/ml (valor normal –VN–: < 10) en papel de filtro, que motivó su recitación y seguimiento. A los 30 días de vida, inició un tratamiento con 25 μ g/día de levotiroxina (LT4) por presentar un perfil tiroideo compatible con hipotiroidismo –TSH: 32 μ UI/ml (VN: < 10); tiroxina libre (T4l): 1,46 ng/dl (VN: 0,8-2,2); y tiroglobulina elevada: 266 ng/dl (VN: 30-100). El centellograma tiroideo con Tc⁹⁹ evidenció bocio. El perfil tiroideo materno fue normal, con ausencia de anticuerpos antitiroideos. La presunción diagnóstica fue HC por dishormonogénesis. A los 2,9 años, con suspensión del tratamiento por un mes, la función tiroidea fue reevaluada. Resultó normal –TSH: 5,2 μ UI/ml; tiroxina –T4–: 8,2 μ g/dl; T4l: 1,17 ng/dl–, con una tiroglobulina levemente aumentada –41,7 ng/dl (VN: 6-30)– y un test de perclorato levemente positivo –17% (VN: < 10%)–. La niña reinició el tratamiento por los resultados del perclorato y la tiroglobulina. Sin embargo, por la leve alteración encontrada y a la luz de las nuevas comunicaciones,^{1,4,5} el diagnóstico fue reevaluado a los 7 años de edad y se constató, sin tratamiento, un perfil tiroideo normal, test de perclorato < 10, pero tiroglobulina aún levemente aumentada (51,2 ng/dl). Con diagnóstico de HC transitorio,

permaneció sin tratamiento. En la actualidad, a los 12 años de edad, presenta crecimiento y desarrollo puberal normales y permanece bioquímica y clínicamente eutiroides, con ecografía tiroidea normal y solo una tiroglobulina levemente aumentada.

Su hermano menor inició un tratamiento con 25 μ g/día de LT4 a los 15 días de vida con pesquisa y laboratorio compatibles con HC –TSH sérica: 33 μ UI/ml; T4l: 0,9 ng/dl; y tiroglobulina: 666 ng/dl– y una glándula eutópica de tamaño normal en el centellograma. A los 3,3 años, sin tratamiento, la función tiroidea era normal, con ligero aumento de tiroglobulina (TSH: 4,87 μ UI/ml; T4: 10,2 μ g/dl; T4l: 1,37 ng/dl; tiroglobulina: 41,7 ng/dl) y test de perclorato negativo, que se consideró HC transitorio. A los 7 años de edad, crece y madura con normalidad y permanece clínica y bioquímicamente eutiroides.

Con el diagnóstico presuntivo de defecto de la organificación, se analizaron por polimorfismo de la conformación de cadenas sencillas (*single strand conformation polymorphism*; SSCP, por sus siglas en inglés) los exones y las regiones intrónicas flanqueantes de los genes de tiroperoxidasa y *DUOX2*. Se detectaron exones con migración aberrante en el gen *DUOX2* (exones 9 y 11), que fueron secuenciados mediante la técnica de Sanger.

Ambos pacientes resultaron heterocigotas compuestas para una delección en el exón 9 del alelo paterno (c.1057_1058delTT, p.F353PfsX36 o p.F353fsX388), que fue caracterizada por clonado en el vector pGEMT y posterior secuenciación y una mutación puntual en el exón 11 del alelo materno (c.1271T>G, p.Y425X).

Ambos padres, portadores de las respectivas mutaciones, y un tercer hermano heterocigoto para la mutación materna tienen una función tiroidea normal (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

El HC transitorio ha sido descrito asociado a la exposición a factores externos durante el embarazo y el período perinatal, como el exceso o déficit de yodo, anticuerpos transplacentarios o tratamiento materno con drogas antitiroideas.^{1,4}

Sin embargo, más de la mitad de los casos de HC transitorio son caracterizados como idiopáticos sin evidenciarse un factor responsable de la alteración.

El reconocimiento reciente de defectos en la síntesis tiroidea de presentación neonatal, pero de carácter pasajero, ha puesto interés en

su búsqueda en niños detectados por pesquisa de HC, que, una vez identificados y tratados, deben ser reevaluados durante la infancia para su completa caracterización.

Es así que muchos de estos cuadros han demostrado ser defectos transitorios que hubieran sido indiferenciables en el período neonatal, pero en los que no existe indicación de tratamiento permanente.⁷

Este grupo de pacientes se presenta con glándula eutópica o, incluso, bocio neonatal.^{4,5,8}

Generalmente, la inactivación bialélica de los genes codificadores del NIS (*sodium iodide symporter*, transportador de yodo), de tiroperoxidasa o tiroglobulina son causa de HC permanente, pero se han descrito casos en los que se han encontrado defectos heterocigotas con el mismo fenotipo clínico. En ellos, se plantea la necesidad de completar el estudio molecular de los genes responsables de la síntesis tiroidea y no se descarta la posibilidad de afectación

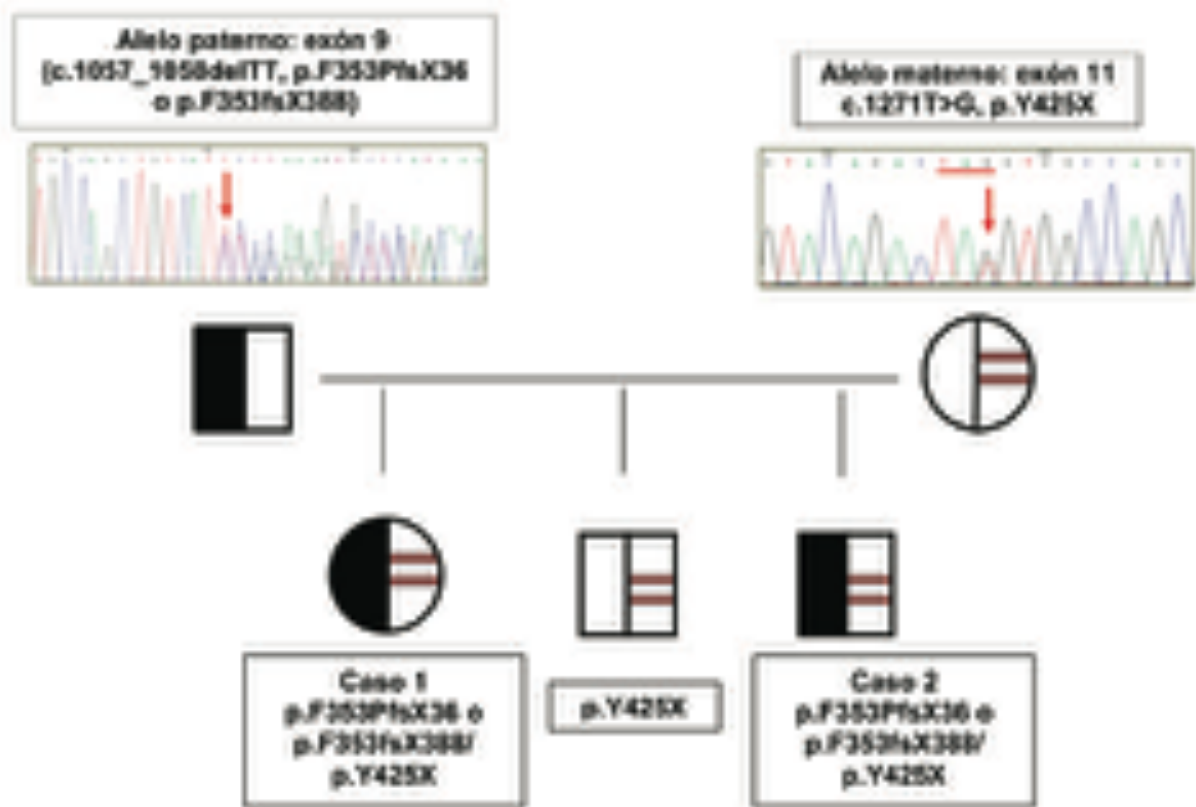
concomitante de genes distintos. De hecho, se han encontrado pacientes con HC y defectos monoalélicos concomitantes del gen del receptor de TSH y tiroperoxidasa.⁵

Con relación al sistema de generación de H₂O₂, la suposición inicial de que las mutaciones bialélicas de *DUOX2* causaban HC permanente y las monoalélicas provocaban cuadros transitorios ha sido refutada por el hallazgo de mutaciones bialélicas de *DUOX2* asociadas a HC transitorio y la observación de Jin y col., de dos pacientes con mutaciones monoalélicas de *DUOX2* e hipotiroidismo permanente.^{1,4,5}

Confirmando la heterogeneidad clínica del cuadro, Ohye y col., en 2008, describieron un paciente homocigota para una mutación con pérdida de sentido de *DUOX2* con hipotiroidismo grave y bocio de aparición en la adultez.^{4,9}

Nuestros hallazgos confirman que la magnitud del defecto no está relacionada con el número de alelos afectados, dado que nuestros pacientes

FIGURA 1. Genograma de la familia afectada



Detección de los exones con migración aberrante del gen *DUOX2* por polimorfismo de la conformación de cadenas sencillas (SSCP) y descripción de las mutaciones halladas en los miembros de la familia.

presentan una mutación bialélica de *DUOX2* y un cuadro transitorio resuelto antes de la pubertad.

Hasta la actualidad, la falta de caracterización funcional de la mayoría de las mutaciones en el gen *DUOX2* responsables de HC transitorio no permite evaluar la proteína responsable del fenotipo transitorio en el tejido tiroideo. Sin embargo, Hoste y col. establecieron funcionalmente que incluso la inactivación completa de este gen puede causar cuadros transitorios. La causa de esta discrepancia es desconocida.¹ Explicaciones posibles son la variabilidad en las distintas poblaciones en los genes involucrados en la hormonogénesis tiroidea o la diferente ingesta de iodo.¹ Además, Rigutto y col. demostraron que la enzima DUOX1 era capaz de generar H₂O₂ extracelular en las células tiroideas, lo que sugiere que, en algunas circunstancias, podría compensar parcialmente la pérdida de función de *DUOX2*.^{10,11}

La observación de que el requerimiento de hormona tiroidea en el período neonatal es de cinco a siete veces mayor que en el adulto y disminuye gradualmente con la edad permitiría especular que la producción de H₂O₂ solo por DUOX1 podría resultar insuficiente en el período neonatal e infantil pero adecuada posteriormente.⁴

Sin embargo, en pacientes con HC transitorio por pérdida de actividad de *DUOX2*, podría persistir en el tiempo una reducción subclínica en la síntesis hormonal, que presentaría riesgo de recurrencia del hipotiroidismo ante un incremento del requerimiento en etapas como la pubertad o el embarazo.⁴

CONCLUSIÓN

Se describen 2 hermanos con HC transitorio dishormonogénico por mutaciones bialélicas de *DUOX2*, que refuerzan el concepto de que el fenotipo permanente o transitorio del HC no se relaciona directamente con el número de alelos afectados del gen. Esto sugiere la existencia de un sistema redundante capaz de suplir en el tiempo el defecto identificado o la intervención de otros factores que puedan modular la organificación.

La persistencia del defecto de la función tiroidea debe ser reevaluada en todos los niños con HC detectados por pesquisa neonatal con

glándula eutópica independientemente de la gravedad del cuadro inicial.¹²

La identificación de las causas genéticas responsables del cuadro permanente o transitorio en pacientes con defecto parcial de organificación permitirá su adecuado seguimiento de por vida. ■

REFERENCIAS

1. Hoste C, Rigutto S, Van Vliet G, Miot F, et al. Compound heterozygosity for a novel hemizygous missense mutation and a partial deletion affecting the catalytic core of the H₂O₂-generating enzyme *DUOX2* associated with transient congenital hypothyroidism. *Hum Mutat* 2010;31(4):1304-19.
2. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, et al. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr* 2013;80(3):185-92.
3. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone M, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (*DUOXA2*) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):605-10.
4. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4261-7.
5. Jin HY, Heo SH, Kim YM, Kim GH, et al. High frequency of *DUOX2* mutations in transient or permanent congenital hypothyroidism with eutopic thyroid glands. *Horm Res Paediatr* 2014;82(4):252-60.
6. Varela V, Rivolta C, Esperante S, Gruñeiro-Papendieck L, et al. Three mutations (p.Q36H, p.G418fsX482, and g.IVS19-2A>C) in the dual oxidase 2 gene responsible for congenital goiter and iodide organification defect. *Clin Chem* 2006;52(2):182-91.
7. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. *J Endocrinol Invest* 2013;36(3):195-203.
8. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(2):104-13.
9. Ohye H, Fukata S, Hishinuma A, Kudo T, et al. A novel homozygous missense mutation of the dual oxidase 2 (*DUOX2*) gene in an adult patient with large goiter. *Thyroid* 2008;18(5):561-6.
10. Rigutto S, Hoste C, Dumont JE, Corvilain B, et al. Duox1 is the main source of hydrogen peroxide in the rat thyroid cell line PCC13. *Exp Cell Res* 2007;313(18):3892-901.
11. Rigutto S, Hoste C, Grasberger H, Milenkovic M, et al. Activation of dual oxidases Duox1 and *DUOX2*: differential regulation mediated by camp-dependent protein kinase and protein kinase C-dependent phosphorylation. *J Biol Chem* 2009;284(11):6725-34.
12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):363-84.

Actinomicosis orofaríngea como diagnóstico diferencial de carcinoma de cavum. Reporte de un caso

Cervicofacial actinomycosis as differential diagnosis of cavum carcinoma: case report

Dra. Eliana T. Anteliz García,^a Dra. Carolina M. Carballo,^a Dra. Samanta Estévez,^b Dra. Sofía Diana,^c
Dr. Arturo de Mena,^a Dra. Gabriela Manonelles,^a Dra. Claudia I. Cazes^a y Dr. Eduardo L. López^a

RESUMEN

La actinomicosis es una enfermedad infrecuente en pediatría que implica, habitualmente, un desafío diagnóstico. Es producida por bacterias del género *Actinomyces*. La forma cervicofacial suele originarse tras la disrupción de la mucosa oral secundaria a alteraciones odontógenas.

Se presenta el caso de una adolescente que, tras la colocación de un *piercing* en la lengua, comenzó con odinofagia y cambios del tono de voz. Luego de ocho meses de persistencia de los síntomas y habiendo realizado múltiples tratamientos antibióticos con leve mejoría, se efectuó una biopsia y se diagnosticó carcinoma de cavum, por lo que se derivó a este Hospital para su tratamiento. Al analizar nuevamente la biopsia, se descartó la patología oncológica y se diagnosticó actinomicosis orofaríngea. Cumplió 6 meses totales de tratamiento antibiótico, con buena evolución.

Si bien la colocación de *piercings* orales no ha sido descrita hasta el momento como factor de riesgo, la disrupción mucosa generada podría favorecer el inicio del cuadro.

Palabras clave: *actinomicosis cervicofacial, Actinomyces, niños.*

ABSTRACT

Paediatric actinomycosis is an infrequent infectious disease caused by *Actinomyces* spp. Cervicofacial infections are usually related to disruption in oral mucosal membranes.

We discuss the case of a 15-year-old girl who refers an 8-month history of odynophagia and changes in her tone of voice after getting a tongue piercing. She received multiple antibiotic treatments with slight improvement. Nasopharyngeal carcinoma was diagnosed by endoscopic biopsy. The patient was referred to our Hospital for treatment but, when the biopsy was analyzed again, oncological pathology was excluded and oropharyngeal actinomycosis was diagnosed. She received a total of 6 months of antibiotic treatment with favorable evolution.

While oral piercings have not been yet described as a risk factor for oropharyngeal actinomycosis, the mucosal disruption could favor the onset of this disease.

Key words: *cervicofacial actinomycosis, Actinomyces, children.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e166>

Cómo citar: Anteliz García ET, Carballo CM, Estévez S, et al. Actinomicosis orofaríngea como diagnóstico diferencial de carcinoma de cavum. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e166-e169.

INTRODUCCIÓN

La actinomicosis es una enfermedad poco frecuente en pediatría. Es producida por bacterias del género *Actinomyces*, bacilos Gram-positivos anaerobios que, habitualmente, colonizan las mucosas orofaríngeas, gastrointestinales y genitourinarias. La infección suele originarse tras la disrupción de dichas mucosas. En la forma cervicofacial, esto sucede, por lo general, por alteraciones odontológicas.¹

Caso clínico

Paciente de 15 años de edad, de sexo femenino, previamente sana, procedente de la provincia de Buenos Aires, que fue derivada a esta Institución con diagnóstico de carcinoma de cavum.

Presentó un cuadro clínico de 8 meses de evolución caracterizado por odinofagia, obstrucción nasal, cambios en la tonalidad de la voz y coloración de la úvula, que había comenzado luego de colocarse un *piercing* en la lengua. Los síntomas persistieron a pesar de habérselo retirado y de haber realizado, en tres oportunidades, diez días de tratamiento con amoxicilina. Presentó una mejoría parcial y reaparición de la clínica al suspender el tratamiento.

Por tal motivo, consultó con el Servicio de Otorrinolaringología de otra institución, donde le realizaron una rinofibrolaringoscopia (Figura 1), que evidenció una lesión mucosa hipertrófica orofaríngea derecha de aspecto linfoideo. Se realizó la biopsia de dicha lesión, que informó carcinoma escamoso nasofaríngeo no queratinizante diferenciado.

- Programa de Infectología Pediátrica, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
- Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia:

Dra. Carolina Carballo: Carolinacarballo1981@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-9-2016

Aceptado: 28-12-2016

Con dicho diagnóstico, se derivó a este Hospital para tratamiento oncológico. Al momento del examen físico, presentaba una lesión hipertrófica en la región lateral de la orofaringe derecha. Al ingresar, se realizó un hemograma, que determinó glóbulos blancos (GB): 8900/mm³ (neutrófilos: 59%; linfocitos: 31%; eosinófilos: 1,4%; monocitos: 7,1%; basófilos: 0,5%); hemoglobina: 14,6 g/dl; plaquetas: 296 000/mm³. La función renal y hepática fue normal. Las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus y virus de Epstein-Barr (VEB), y la prueba serológica para la sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés) fueron negativas. Se solicitó una tomografía del macizo facial y del cuello, que informó hipertrofia perimetral de la mucosa maxilar derecha, múltiples adenomegalias en cadenas yúgulo-carotídeas y en la región cervical posterior (*Figura 2*). La resonancia del macizo facial y del cuello mostró engrosamiento asimétrico de la pared posterosuperior de la rinofaringe con mayor espesor del lado derecho y múltiples imágenes ganglionares, algunas en rango adenomegálico. La tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*; PET, por sus siglas en inglés) corporal total mostró hipertrofia del cavum con imágenes ganglionares laterocervicales, bilaterales. Asimismo, el Servicio de Anatomía Patológica de esta Institución analizó el taco de biopsia solicitado al hospital de derivación y describió un fragmento de tejido rinofaríngeo con hiperplasia folicular linfática, revestido por epitelio escamoso con áreas de reactividad. Suprayacente a él, un pequeño grupo de elementos de tipo *Actinomyces*

constituidos por un centro basófilo central y halo periférico eosinófilo con proyecciones filamentosas constituidas por fibrina, inmunoglobulinas y detritus de tejido, rodeados por infiltrado inflamatorio mixto, que constituía el fenómeno de Splendore-Hoeppli. Dichas estructuras componían los llamados “gránulos de azufre”. Estaban acompañados por fragmentos disgregados de epitelio escamoso sin alteraciones significativas. No se evidenció proceso neoplásico en la muestra estudiada (*Figuras 3 y 4*).

Con diagnóstico de actinomicosis orofaríngea, la paciente inició un tratamiento endovenoso con 1 g de clindamicina cada 8 horas y 3 g de ampicilina cada 6 horas. A los diez días de tratamiento, se realizó la resección de la lesión; se envió una muestra para cultivo, que reportó flora habitual, y se realizó una nueva biopsia, que informó un proceso inflamatorio reactivo.

La evaluación inmunológica y odontológica fue normal. Recibió 4 semanas de tratamiento endovenoso con clindamicina y ampicilina, con resolución total de la lesión. Continuó el tratamiento ambulatorio con amoxicilina hasta completar seis meses en total. Se realizaron controles luego de la suspensión hasta 12 meses, sin presentar recidivas.

DISCUSIÓN

La actinomicosis es una enfermedad poco frecuente en pediatría. Implica, habitualmente, un desafío diagnóstico.¹ El primer caso reportado en humanos se atribuye a H. Lebert en 1857; desde

FIGURA 1: Rinofibrolaringoscopia. Lesión mucosa hipertrófica de aspecto linfoideo

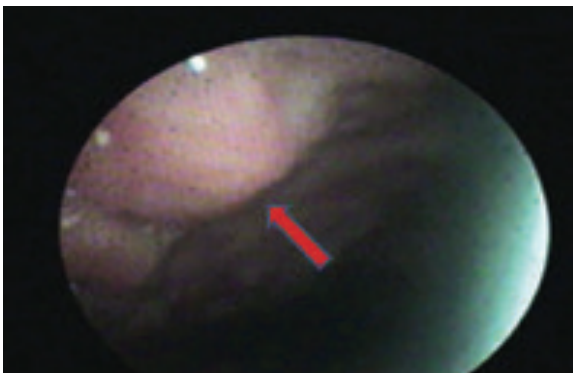


FIGURA 2: Tomografía axial computada. Imagen de engrosamiento rinofaríngeo



ese año, se comunicaron, en el mundo, múltiples casos. El primero en acuñar el término *Actinomyces* fue Harz en 1877, y la especie *A. israelii* debe su nombre a James Adolf Israel, uno de los pioneros en el estudio de la enfermedad en el hombre.³ Es producida por bacterias del género *Actinomyces*, bacilos Gram-positivos, anaerobios facultativos, de crecimiento lento, que suelen colonizar la piel y las mucosas. Tienen bajo potencial de virulencia y provocan enfermedad cuando las barreras mucosas normales se desvitalizan o alteran por traumatismos, cirugías o infección. Por lo general, se extiende por contigüidad a los tejidos blandos adyacentes e ignora los planos tisulares y drenaje linfático.⁴

Se presenta de diversas formas. Las más frecuentes son la cervicofacial (50%), la torácica (30%) y la abdominopélvica (20%).^{3,4}

En la forma cervicofacial, se han descrito, como factores predisponentes, la presencia de caries, gingivitis, cirugía dental o traumatismo facial, diabetes, inmunosupresión, malnutrición o daño tisular local causado por enfermedad neoplásica o irradiación.^{4,5}

La mayoría de los casos ocurren en pacientes inmunocompetentes. Presenta un período de incubación que va de días a años.^{4,5,6}

Hasta el momento, no se ha descrito la colocación de *piercings* orales como factor de riesgo; sin embargo, la disrupción de la mucosa oral que esta práctica genera podría ser el inicio del cuadro.

En nuestra paciente, tanto la evaluación odontológica como inmunológica fueron normales y las manifestaciones clínicas comenzaron luego de su colocación.

La diseminación desde localizaciones primarias es infrecuente y, posiblemente, se deba a diseminación hematológica.^{7,8}

Las manifestaciones clínicas iniciales de la actinomicosis cervicofacial suelen ser muy diversas y pueden presentarse como una leve tumoración, como un absceso o como una masa. Por lo general, evoluciona de forma crónica, lenta y progresiva con o sin tractos sinuosos, que pueden drenar ocasionalmente, y se acompaña de induración, fluctuación y enrojecimiento local. Estas características dificultan y retrasan el diagnóstico, por lo que su sospecha resulta fundamental.^{7,9}

El diagnóstico es, habitualmente, un desafío, ya que suele simular otras enfermedades y su forma de presentación es muy variable. Weese estudió, durante 36 años, 57 casos de actinomicosis y, solo en 4/57, el diagnóstico al momento del ingreso fue adecuado.^{5,10}

Entre los diagnósticos diferenciales, deben tenerse en cuenta enfermedades granulomatosas y procesos neoplásicos. El diagnóstico de certeza será por anatomía patológica y cultivo.^{5,6}

Para el cultivo, son necesarias condiciones de anaerobiosis y una incubación mínima de 14 días. *Actinomyces israelii* es la especie más frecuentemente aislada.^{6,9}

FIGURA 3: Biopsia de lesión orofaríngea. Mucosa de cavum con hiperplasia folicular linfoide revestida por epitelio pavimentoso. Suprayacente, se observa una estructura compatible con *Actinomyces* (destacado)

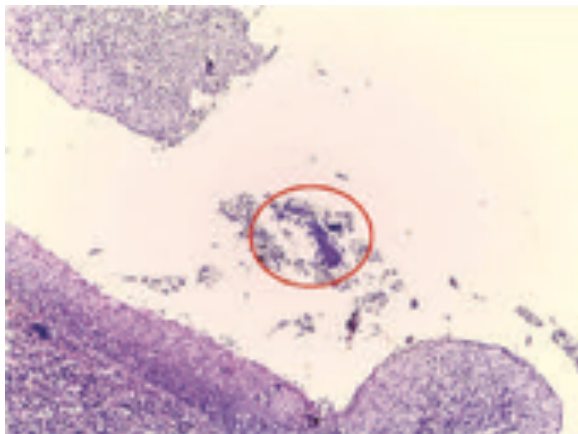
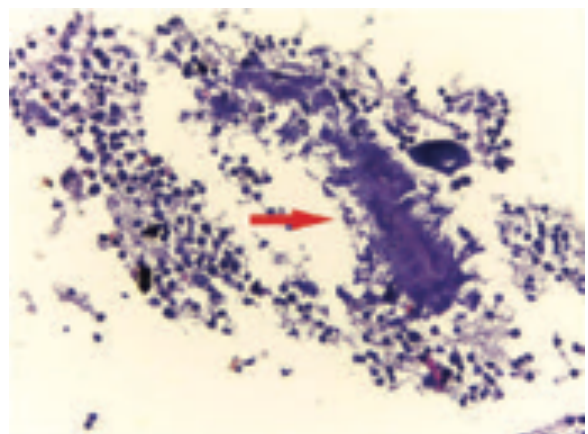


FIGURA 4: Gránulo de azufre. Elementos de tipo *Actinomyces* con proyecciones filamentosas, rodeados por infiltrado inflamatorio mixto, que constituyen el fenómeno de Splendore-Hoeppli²



En la histología, puede observarse tejido de granulacion con infiltracion por neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas y linfocitos. El crecimiento *in vivo* de los actinomicetos puede provocar la formación de agregados denominados "gránulos de azufre", que son característicos, aunque no siempre están presentes.^{6,9}

En nuestra paciente, el curso crónico e insidioso de la enfermedad, junto con los ciclos cortos de antibiótico que mejoraban brevemente los síntomas y el diagnóstico erróneo de carcinoma escamoso orofaríngeo en la anatomía patológica, retrasaron el diagnóstico y el comienzo del tratamiento adecuado.

El tratamiento de elección es de 10 a 20 millones UI de penicilina G por vía parenteral durante dos-cuatro semanas, seguidas por 500 mg de penicilina V por vía oral 4 veces al día. El sulfametoxazol, la clindamicina y la amoxicilina pueden ser una alternativa terapéutica. Se precisan dosis elevadas en las fases iniciales del tratamiento. Es de respuesta lenta, por lo que debe continuarse el tratamiento aunque hayan desaparecido las manifestaciones clínicas durante 6-12 meses con el propósito de asegurar la curación.^{4,7,9}

La práctica de procedimientos como el drenaje y la resección quirúrgica pueden ser beneficiosas en algunos casos.^{9,11}

En la paciente, se prefirió realizar un tratamiento combinado de ampicilina y clindamicina endovenoso por 4 semanas. Se observó una rápida resolución del cuadro. Recibió, en total, 6 meses de tratamiento con amoxicilina, y se realizaron controles luego de la suspensión hasta 12 meses, sin presentar recidivas.

El conocimiento y la sospecha de esta enfermedad resultan imprescindibles para lograr el diagnóstico precoz y adecuado.

El desafío diagnóstico que esta patología representa reside, en parte, en la dificultad de

aislar el germen en cultivos en medios anaerobios, como el tioglicolato; también en que, muchas veces, no se visualizan en la anatomopatología los gránulos de azufre; y, finalmente, en que colonizan las cavidades, por lo que su aislamiento debe interpretarse teniendo en cuenta el cuadro clínico y los antecedentes del paciente.

En este caso, la clínica compatible, la evolución favorable con antibióticos y la presencia de *Actinomyces* que formaba gránulos de azufre en la anatomía patológica favorecieron el diagnóstico. ■

REFERENCIAS

1. Brook I. Actinomycosis: diagnosis and management. *South Med J* 2008;101 (10):1019-23.
2. Johnson MM. Ear, Nose, and Throat infections. In Kradin RL. *Diagnostic Pathology of Infectious Disease*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010:99-125.
3. Arenas Guzmán R. Actinomycosis. In Arenas Guzmán R (ed.). *Micología médica ilustrada*. 5.^{ta} ed. México: McGraw Hill Educación; 2014:303-11.
4. Whitworth S, Jacobs R. Actinomycosis. In Feigin R, Cherry J, Demmler-Harrison G. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6.th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009:1881-4.
5. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over 36-year period. A diagnostic failure with good prognosis after treatment. *Arch Intern Med* 1975;135(12):1562-8.
6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller M. Actinomyces. En Murray PR, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología Médica*. 6.^{ta} ed. Barcelona: Elsevier; 2009:392-5.
7. Sharkawy A, Chow A. Cervicofacial actinomycosis. Up to Date 2015; Topic 3411. [Consulta: 12 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cervicofacial-actinomycosis>.
8. Brook I. Anaerobic Gram-Positive, nonsporulating Bacilli. In Pickering LK, Long SS, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3.th ed. Stanford, Ca: Elsevier; 2008:977-9.
9. American Academy of Pediatrics. Actinomycosis. In Pickering LK (ed). *Red Book. 2006. Report of the committee on Infectious Diseases*. 27.th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:201-2.
10. Brook I. Abscesses from actinomyces infection: why so difficult to diagnose? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(12):1097-9.
11. Choi J, Koh W, Kim TS, Lee KS, et al. Optimal duration of IV and oral antibiotics in the treatment of thoracic actinomycosis. *Chest* 2005;128(4):2211-7.

Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, una asociación inusual. Caso clínico

Cornelia de Lange Syndrome and multiple hormonal deficiency, an unusual association. Clinical case

Dr. Víctor M. Mora-Bautista^a, Dr. Víctor Mendoza-Rojas^{b,d} y Dr. Gustavo A. Contreras-García^{c,d}

RESUMEN

El síndrome de Cornelia de Lange es una enfermedad genética caracterizada por rasgos faciales distintivos, falla de medro, microcefalia y varias malformaciones asociadas. Sus principales alteraciones endocrinológicas son las anomalías genitales. Se presenta un adolescente de 13 años, tratado por neumonía aspirativa complicada y que presentaba el fenotipo del síndrome de Cornelia de Lange, que incluía retraso global del desarrollo, trastorno de succión-deglución, talla baja y alteración del desarrollo sexual. Su edad ósea era muy retrasada, por lo que se realizó un estudio endocrinológico completo. Se le diagnosticaron hipotiroidismo central, deficiencia de la hormona de crecimiento y deficiencia de hormona luteotrópica y folículoestimulante, compatibles con el diagnóstico de deficiencias hormonales pituitáricas múltiples. Tuvo cortisol basal, hormona adrenocorticotrópica y prolactina normales. Recibió suplencia hormonal tiroidea. Es inusual la asociación de este síndrome con deficiencias hormonales pituitáricas múltiples. Se sugiere la evaluación de los distintos ejes endócrinos en estos pacientes.

Palabras clave: *síndrome de Cornelia de Lange, talla baja, criptorquidismo, malformaciones congénitas, deficiencias hormonales pituitáricas múltiples.*

ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome is a genetic disease characterized by distinctive facial features, failure to thrive, microcephaly and several malformations associated. Its main endocrinological features are anomalies of the genitalia. We present a 13-year-old boy, who suffered from complicated aspiration pneumonia and showed Cornelia de Lange syndrome phenotype, with global developmental delay, suction–swallowing abnormalities, short stature and abnormal genitalia associated. His bone age was delayed, so he underwent full endocrinological panel.

Central hypothyroidism, growth hormone deficiency and low luteinizing hormone–follicle-stimulating hormone levels were observed and multiple pituitary hormone deficiencies diagnosis was made. Basal cortisol, adrenocorticotropic hormone and prolactin levels were normal. He received thyroid hormonal substitution. Multiple pituitary hormone deficiencies are an unusual feature of De Lange syndrome. We suggest evaluating all different endocrine axes in these patients.

Key words: *Cornelia de Lange syndrome, short stature, cryptorchidism, congenital malformations, multiple pituitary hormone deficiencies.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e170>

Cómo citar: Mora-Bautista VM, Mendoza-Rojas V, Contreras-García GA. Síndrome de Cornelia de Lange y deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, una asociación inusual. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e170-e174.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM #122470, #300590, #610759, #614701 y #300882) es una enfermedad genética con heterogeneidad de *loci* y variabilidad de expresión, caracterizado por rasgos faciales distintivos, falla de medro, microcefalia y varias malformaciones asociadas. Las malformaciones genitourinarias descritas principalmente son micropene, hipospadia y criptorquidia. Sin embargo, aún es de diagnóstico clínico, como en 1933, cuando fue descrito por la pediatra de quien lleva su nombre. Hay quienes atribuyen la descripción inicial al Dr. Brachmann en 1916. Su incidencia varía entre 1:10 000 y 1:30 000 nacidos vivos.¹⁻⁶ En Colombia, no hay datos precisos.⁷

La asociación de deficiencias hormonales pituitáricas múltiples con el SCdL se presumía como un componente del síndrome en sus primeras descripciones, pero ahora poco se menciona como parte del síndrome.^{8,9} A pesar de esto, hay descripciones anatomopatológicas de compromiso de glándulas adrenales, paratiroides, tiroides y quistes en la adenohipófisis.¹⁰

- Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Santander, Colombia.
- Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.
- Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.
- Hospital Universitario de Santander.

Correspondencia:

Dr. Víctor Mendoza-Rojas, victormr@uis.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-9-2016

Aceptado: 26-12-2016

OBJETIVO

Se presenta la historia médica de un paciente con SCdL en el que coexisten las deficiencias hormonales pituitáricas múltiples. Con este caso, se desea alertar sobre la necesidad de vigilancia de la función hormonal en el manejo de estos pacientes.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 13 años, proveniente de una zona rural distante, quien estuvo en tratamiento en el Hospital Universitario de Santander durante 10 días por neumonía aspirativa complicada, con 2 semanas previas de síntomas. Además, presentaba anemia crónica multifactorial (carencial y secundaria a infección), junto con falla renal aguda prerrenal a causa de deshidratación por inapetencia, las cuales se resolvieron durante la estancia.

Fue llamativo que presentaba un grupo de malformaciones múltiples asociadas sin clasificar, con retraso global del desarrollo y trastorno de succión-deglución, que condicionaron múltiples episodios previos de neumonía aspirativa.

En la familia, solo se conocía un caso de síndrome de Down y no había otros familiares con malformaciones. Hijo de la tercera de cuatro

gestaciones de la misma unión, con controles prenatales incompletos y parto domiciliario hacia las 30 semanas debido a dificultades geográficas de su lugar de residencia. No había consanguinidad entre los padres. Fue evaluado médicamente por primera vez a los 15 días de vida (también por limitaciones geográficas y económicas) y estuvo hospitalizado por sepsis neonatal. Adquirió sostén cefálico a los 2 años, roló a los 2 años, logró la sedestación con apoyo a los 5 años y no gateaba ni caminaba; solo emitía sonidos guturales.

Al momento del examen físico de ingreso, se observó talla baja proporcionada, inferior a -4 desvíos estándar (DE) –peso de 11,9 kg y talla de 99 cm, perímetro cefálico (PC) de 44 cm–, sinofris, cejas arqueadas, tricomegalia, narinas pequeñas y levemente antevertidas, puente nasal deprimido, filtrum plano, labios delgados y comisuras labiales hacia abajo (*Figura 1*). También se halló paladar duro con hendidura ósea posterior e integridad mucosa, diastema y protrusión dental, cuello corto, diámetro anteroposterior del tórax aumentado y trece costillas bilaterales (dato corroborado por radiografía; véase la *Figura 2*). Tenía un ombligo pequeño, genitales anormales con criptorquidia bilateral, escroto hipopigmentado hipoplásico, sin rugosidades y micropene con uretra normoinsera (*Figura 3*). Al

FIGURA 1. Características faciales



FIGURA 2. Radiografía de tórax con costillas supernumerarias



momento del examen perineal, se observó un ano de inserción anterior. Presentaba braquidactilia con hipocratismo; además, tenía un pliegue palmar único, clinodactilia, ausencia de pliegues interfalángicos proximales en los dedos de las manos con sinfalangismo y 1^{er} metacarpiano corto con localización proximal del pulgar. Sus pies eran pequeños, con sindactilia entre el segundo y el tercer dedo. La piel era seca, descamativa, con palidez y cutis marmorata. Exhibía conductas autolesivas ocasionales y resistencia al cambio. Fue evaluado por genética y endocrinología pediátrica, y se estableció el diagnóstico de SCdL.

Dentro del estudio de su talla baja y alteración del desarrollo sexual, se halló una edad ósea de 4 años y medio según Greulich y Pyle. Se evaluaron todos los ejes hipofisarios (Tabla 1). Se encontró hipotiroidismo central, para el cual se inició suplencia con 70 mcg/m²/día de levotiroxina. Las gonadotrofinas fueron reportadas en el límite inferior, aunque debieron ser interpretadas con cautela por ser prepuberales; podrían sugerir hipogonadismo hipogonadotrópico, pero, por su edad, no estaba indicado iniciar un tratamiento hormonal. Los reportes de electrolitos fueron normales y no presentaba síndrome

poliúrico-polidíptico. Ya había sido evaluado por oftalmología y otorrinolaringología hacia los dos años en forma ambulatoria, sin hallar anomalías, sin nuevo seguimiento hasta la fecha.

Se hizo una ecografía testicular, con criptorquidia derecha (atrófico y sin flujo) e imposibilidad de visualizar el testículo izquierdo. No fue posible realizar la resonancia magnética nuclear (RMN) hipofisaria debido a la negativa de los padres a realizar más estudios.

La suplencia tiroidea y la fisioterapia (sesiones diarias de terapia física y ocupacional) mejoraron su nivel de actividad física, la capacidad de interacción con el medio y desapareció su piel seca y descamativa en el transcurso de las dos primeras semanas. Egresó luego de 20 días de estancia y recibió 25 µg diarios de levotiroxina e indicación de seguimiento ambulatorio en 4 semanas. Desafortunadamente, no asistió a las consultas, a pesar del esfuerzo del servicio social del Hospital para su seguimiento integral.

DISCUSIÓN

Los avances en el SCdL han permitido establecer mejor su etiología. Se dieron los mayores saltos desde 2004 con la identificación de las alteraciones del gen *NIPBL*. Desde entonces, se han identificado mutaciones que afectan la síntesis de cohesinas (*NIPBL*, *SMC1A*,

FIGURA 3. Hipogonadismo genital con micropene y criptorquidia



TABLA 1. Ejes hormonales evaluados en el paciente

Eje hormonal*	Valores del paciente	Valores de referencia
Tiroideo		
TSH	0,1 µUI/ml	0,25-5 µUI/ml
T4 libre	5,4 pmol/L	9-20 pmol/L
Somatotropo		
IGF-1	58 ng/ml	115-498 ng/ml
Adrenal		
ACTH	14,8 pg/ml	< 60 pg/ml
Cortisol	153 ng/ml	60-285 ng/ml
Mamotropo		
Prolactina	12 ng/ml	< 20 ng/ml
Gonadotrófico		
LH	0,1 µUI/ml	0,2-0,42 µUI/ml
FSH	0,2 µUI/ml	0,22-1,92 µUI/ml
Antidiurético		
Sodio sérico	139 mmol/L	135-145 mmol/L
Potasio sérico	4,1 mmol/L	3,5-4,5 mmol/L

* TSH: hormona estimulante del tiroides;

T4 libre: levotiroxina libre; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1 o somatomedina C;

ACTH: hormona adrenocorticotrópica;

LH: hormona luteotrópica; FSH: hormona foliculoestimulante.

SMC3, RAD21 y HDAC8). Estas proteínas son importantes en la separación de cromátides antes de la mitosis, lo que explica que haya alteraciones en múltiples sistemas orgánicos.¹¹ Existen cinco grupos fenotípicos, uno por cada gen.⁶ A pesar de esta genotipificación, el diagnóstico es, fundamentalmente, clínico.

En el caso presentado, la familia no había podido acceder a la prueba genética ni dio su consentimiento para intentar realizarla durante la última estancia hospitalaria.

Aunque hay un perfil clásico bastante heterogéneo en la enfermedad, características tales como predisposición a neumonías, trombocitopenia y sordera neurosensorial son percibidas como atípicas (Tabla 2). Las alteraciones endócrinas se consideran aún más inusuales, aunque, inicialmente, se estimaban parte del síndrome. Las más frecuentes reportadas (hasta 40%) son la hipospadia, el micropene y la criptorquidia.^{1,5,10,12}

La complejidad y gravedad del compromiso endócrino es variable, y se comunican casos aislados de hipoglucemias neonatales, hipotiroidismo, hipogonadismo y, menos frecuentemente, deficiencias hormonales pituitáricas múltiples, los cuales podrían explicarse por hipoplasia de la hipófisis, de las adrenales o de la tiroides.^{8,9} Se ha reportado que el hipogonadismo es variable, y llegan a presentarse desarrollo puberal y casos de embarazos viables.⁹ Además, no suelen hallarse alteraciones anatómicas de la hipófisis, sino un problema funcional. Incluso en estos pacientes, radiológicamente, solo se han informado

tumores, quistes, cambios en la materia blanca, atrofia cerebral, hipoplasia cerebelosa y ventriculomegalia.¹³

CONCLUSIONES

Pocos casos se han descrito en la literatura que relacionen el SCdL con deficiencias hormonales múltiples, como fue demostrado en el paciente. El manejo de estos pacientes debe incluir pediatría, endocrinología, otorrinolaringología, gastroenterología, urología, odontología, neuropediatría, genética, fisioterapia, ortopedia y un especialista en neurorehabilitación. Según la complejidad, pueden requerirse otras especialidades médicas, así como enfermería, psicología y asistencia social.¹⁴ Desafortunadamente, fuera de los problemas de accesibilidad y aseguramiento, existen aún barreras socioculturales en la atención de estos niños, que demandan un esfuerzo desde los primeros niveles de atención en salud. ■

REFERENCIAS

1. Gil MC, Ribate MP, Ramos FJ. Síndrome de Cornelia de Lange. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010;1:1-12.
2. Tekin M. Cornelia De Lange Syndrome [Internet]. Medscape; 2015. [Consulta: 9 de enero de 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/942792-overview>.
3. Orphanet. Síndrome de Cornelia de Lange [Internet]. París: Orphanet; 2009. [Consulta: 9 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=199.
4. Kousseff BG, Newkirk P, Root AW. Brachmann-de Lange syndrome. 1994 update. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(7):749-55.
5. Mannini L, Cucco F, Quarantotti V, Krantz ID, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Cornelia

TABLA 2. Fenotipo y características clínicas del síndrome de Cornelia de Lange

Eje o categoría	Características**
Crecimiento	RCIU, talla baja
Cabeza y cuello	Microcefalia, braquicefalia, filtrum largo, micrognatia, orejas bajas, sinofris, narinas antevertidas, puente nasal deprimido, labio superior delgado, diastemas, cuello corto
Cardiovascular	Cardiopatía congénita, incluso cianosantes
Respiratorio	Neumonía, hernia diafragmática congénita
Tórax	Pezones pequeños
Abdomen	ERGE, estenosis pilórica
Genitourinario	Hipoplasia de genitales masculinos, criptorquidia, anomalías vesicorrenales
Extremidades	Anomalías radiales, pulgares proximales, clino- u oligodactilia
Tegumentos	Pliegue palmar único, cutis marmorata, hirsutismo
Neurológico	Discapacidad cognitiva, autoagresión

** RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

- de Lange syndrome. *Hum Mutat* 2013;34(12):1589-96.
6. Liu J, Krantz ID. Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clin Genet* 2009;76(4):303-14.
 7. Montes ML, Saldarriaga W, Isaza C. Descripción de un caso de síndrome de Cornelia de Lange. Aporte para un mejor diagnóstico pre- y post-natal. *Colomb Med* 2006;37(4):323-7.
 8. Tonini G, Marinoni S. Neonatal-onset panhypopituitarism in a girl with Brachmann-De Lange syndrome. *Am J Med Genet* 1990;36(1):102-3.
 9. Schwartz ID, Schwartz KJ, Kousseff BG, Bercu BB, et al. Endocrinopathies in Cornelia de Lange syndrome. *J Pediatr* 1990;117(6):920-3.
 10. Schrier SA, Sherer I, Deardoff MA, Clark D, et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011;155A(12):3007-24.
 11. Brooker AS, Berkowitz KM. The roles of cohesins in mitosis, meiosis, and human health and disease. *Methods Mol Biol* 2014;1170:229-66.
 12. Cheung K, Upton J. Cornelia de Lange Syndrome. *J Hand Surg Am* 2015;40(12):2501-3.
 13. Whitehead MT, Nagaraj UD, Pearl PL. Neuroimaging features of Cornelia de Lange syndrome. *Pediatr Radiol* 2015;45(8):1198-205.
 14. Mikołajewska E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome - review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(4):571-7.

Signos vasculares retinianos en recién nacidos con cardiopatía congénita crítica: serie de casos

Retinovascular findings in newborns with critical congenital heart disease: A case series

Dra. Nurdan Fettah,^a Dr. Emrah U. Kabatas,^b Dr. Vehbi Doğan,^c Prof. Asoc. Dra. Aysegül Zenciroğlu,^a Prof. Asoc. Dra. Dilek Dilli,^a Dra. Elif Özyazıcı,^a Dr. Murat Koç,^d Prof. Asoc. Dr. Serdar Beken,^a Prof. Asoc. Dra. Arzu Dursun^a y Dra. Selmin Kandemir^c

RESUMEN

La cardiopatía congénita crítica (CCC) podría provocar cambios en la vasculatura de la retina. Sin embargo, no se dispone de suficientes datos sobre este problema en los recién nacidos. Se evaluaron los cambios en la vasculatura retiniana en una serie de 43 recién nacidos con CCC. Se los dividió en dos grupos según el tipo de CCC; grupo 1 (n= 18): CCC obstructiva izquierda y grupo 2 (n= 25): CCC obstructiva derecha. Se detectaron enfermedades vasculares retinianas en 21 pacientes (48,8%); estas fueron más frecuentes en el grupo 1 (p=0,04). La patología más común fue la tortuosidad vascular retiniana, observada en seis pacientes (33,3%) del grupo 1 y en 4 (16,0%) del grupo 2. Ninguno de los 21 pacientes con cambios en la vasculatura de la retina requirió tratamiento durante el seguimiento. En un análisis multivariado, solo la CCC obstructiva izquierda estuvo asociada con el desarrollo de enfermedad vascular retiniana (P= 0,03, razón de probabilidades [OR]: 2,8, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-7,4). Los cambios vasculares retinianos son frecuentes en los recién nacidos con CCC.

Palabras clave: defectos cardíacos congénitos, anomalías en los vasos retinianos, recién nacidos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e175>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e175>

Cómo citar: Fettah N, Kabatas EU, Doğan V, et al. Signos vasculares retinianos en recién nacidos con cardiopatía congénita crítica: serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e175-e178.

- Departamento de Neonatología.
 - Departamento de Oftalmología.
 - Departamento de Cardiología Pediátrica.
 - Departamento de Cirugía Cardiovascular Pediátrica.
- Hospital de Formación e Investigación Materno Infantil
Dr. Sami Ulus, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Dilek Dilli: dilekdilli2@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-10-2016

Aceptado: 27-12-2016

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía congénita (CC) es una anomalía en la estructura o función del sistema cardiovascular, presente al momento del nacimiento, aunque la enfermedad suele diagnosticarse en el período posnatal. Con la etiopatogenia de la CC, se han relacionado factores tanto genéticos como ambientales.¹ Se ha informado que la CC afecta a 8/1000 recién nacidos.² Alrededor del 25% de los bebés con CC tienen CC crítica (CCC) que suele requerir cirugía u otros procedimientos durante el primer año de vida.^{2,3}

Según diversos informes, la CC podría tener efectos sobre la vasculatura de la retina.⁴⁻⁶ Hasta donde sabemos, no se han realizado investigaciones sobre los cambios vasculares retinianos en los recién nacidos con CCC. Nuestro objetivo fue determinar los signos vasculares retinianos en los recién nacidos con CCC.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta serie de casos, se incluyó a 43 pacientes recién nacidos a término o cerca de término con CCC internados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de un hospital de alta complejidad entre mayo de 2013 y diciembre de 2014. Se excluyó a los recién nacidos con < 35 semanas de gestación o con una anomalía congénita importante. Tampoco se incluyó a los recién nacidos cuyos padres no otorgaron el consentimiento. El diagnóstico de CCC se estableció por ecocardiograma o cateterismo cardíaco a cargo de un cardiólogo pediátrico. Se definió CCC como la CC que requería intervención quirúrgica o cardíaca por catéter. Se evaluó el puntaje de riesgo de la intervención según el ajuste del riesgo en cirugía de cardiopatía congénita (*Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, RACHS-1*).⁷

El mismo oftalmólogo realizó las evaluaciones oculares en la primera semana de hospitalización en la UCIN. Las evaluaciones oculares se repitieron semanalmente en caso de que se

observaran cambios vasculares retinianos. Se definió como retraso de la vascularización retiniana la ausencia de vasos retinianos en la ora serrata temporal después de las 40 semanas de edad gestacional.

Se registraron las concentraciones máximas y mínimas del hematocrito (Hto.; %), la presión parcial de oxígeno máxima y mínima (PaO₂; mmHg) obtenida a partir de gasometrías y la cantidad de transfusiones de glóbulos rojos. Se registraron también la duración del uso de respirador, de presión positiva continua (PPC) nasal y la duración de exposición al oxígeno libre y total.

Se dividió a los pacientes en dos grupos; grupo 1: CCC obstructiva izquierda y grupo 2: CCC obstructiva derecha. Se comparó a los grupos en términos de características clínicas y signos vasculares retinianos.

El comité de ética local aprobó el estudio. Se proporcionó información completa sobre la naturaleza y el objetivo del estudio a los padres, quienes brindaron su consentimiento por escrito.

Análisis estadísticos

Los datos se analizaron en una computadora con el paquete estadístico SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE. UU.). Los datos paramétricos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y los datos no paramétricos, como mediana e intervalo intercuartílico (IIC). Las diferencias entre los grupos se evaluaron con la prueba *t* de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Se utilizó la prueba χ^2 para los datos categóricos. Se realizó un análisis multivariado para definir los factores asociados con la presencia de enfermedad vascular retiniana en los pacientes con CCC. La edad gestacional, el tipo de CCC, la duración de la exposición al oxígeno total, la cantidad de transfusiones de glóbulos rojos, las concentraciones máxima y mínima de Hto. y PaO₂ se consideraron variables independientes. El nivel de significancia se estableció en 0,05 para todas las comparaciones.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio, N= 43

	Grupo 1 (n= 18)	Grupo 2 (n= 25)
Edad gestacional (semanas), media \pm DE	38,4 \pm 1,4	37,7 \pm 1,3
Peso al nacer (g), media \pm DE	3332 \pm 366	2992 \pm 650
Índice de parto por cesárea, n (%)	8(53,3)	7 (28)
Sexo masculino, n (%)	11(64,7)	14 (56)
Diagnóstico prenatal, n(%)	1 (5,6)	3 (12,0)
Edad al momento de la hospitalización, mediana (IIC)	6(3-9,5)	6 (1,5-10)
Puntaje RACHS-1, mediana (IIC)	2 (2-6)	3 (2-3)
Patología vascular retiniana, n(%)	12(66,7)	9(36)
Retraso de la vascularización	2 (11,1)	5(20)
Aumento de la tortuosidad vascular retiniana	6 (33,3)	4(16)
Hemorragia retiniana	1 (5,6)	0
Retinopatía del prematuro	3(16,7)	0
Duración de la exposición al oxígeno total (días), mediana (IIC)	23 (18-33)	25 (12-49)
Respirador	7(4,5-21)	15(5-23)
PPC nasal	4(2,5-5,5)	5(4-14)
Oxígeno libre	10(7-15)	10,5(4-24)
Cantidad de transfusiones de glóbulos rojos, mediana (IIC)	2 (1-3)	3 (1-4)
PaO ₂ (mmHg), mediana (IIC)		
PaO ₂ máxima	85 (72-91)	85 (76-91)
PaO ₂ mínima	43(32-58)	40(35-55)
Hto. (%),mediana (IIC)		
PaO ₂ máxima	45 (40-48)	45(41-49)
PaO ₂ mínima	30(27-33)	29 (28-34)
Hospitalización (días), mediana (IIC)	28 (20-40)	33(26-90)
Mortalidad, n (%)	8(44,4)	7 (28,0)
Inversión del cromosoma 9	1(5,6)	-
Monosomía X	-	1 (0,4)

Grupo 1: cardiopatía congénita crítica obstructiva izquierda. Grupo 2: cardiopatía congénita crítica obstructiva derecha. Hto: hematocrito, PaO₂: presión parcial de oxígeno, RACHS-1: ajuste del riesgo en cirugía de cardiopatía congénita (*Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery*).

RESULTADOS

En relación con todos los pacientes, la media de la edad gestacional y del peso al nacer fueron $38,0 \pm 1,4$ semanas y 3134 ± 570 g, respectivamente. En el grupo 1 había 18 pacientes: estenosis/atresia de la válvula aórtica, $n=3$; interrupción del cayado aórtico, $n=2$; coartación aórtica, $n=11$; síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, $n=2$. En el grupo 2, había 25 pacientes: estenosis/atresia pulmonar, $n=23$; tetralogía de Fallot (TF), $n=2$. Las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio se describen en la *Tabla 1*.

Se detectaron enfermedades vasculares retinianas en 21 pacientes (48,8%); estas fueron más frecuentes en el grupo 1 ($P=0,04$). La tortuosidad vascular retiniana fue la patología más común, observada en seis pacientes (33,3%) del grupo 1 y en 4 (16%) del grupo 2 (*Figura 1*). Se observó retraso de la vascularización de la retina temporal en dos pacientes (11,1%) del grupo 1 y en cinco (20,0%) del grupo 2. La media de la edad gestacional de estos recién nacidos fue $37,1 \pm 0,9$ semanas. Conforme a las evaluaciones oculares semanales, se determinó que la vascularización completa de la retina ocurría a una media de edad desde la fecundación de $46,3 \pm 1,6$ semanas.

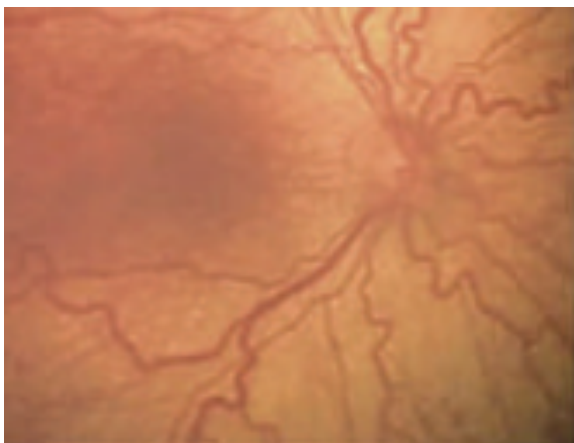
En el grupo 1, se detectó retinopatía del prematuro en estadio 1 en tres pacientes nacidos a término o cerca de término con coartación aórtica; la media de su edad gestacional y del peso al nacer fueron $36,6 \pm 0,5$ semanas y 3463 ± 686 g,

respectivamente. Los tres pacientes nacieron en un centro sanitario dotado de UCIN, a la cual fueron ingresados inmediatamente después del parto. Por lo tanto, las primeras evaluaciones oculares se realizaron en la primera semana de vida. Se determinó la presencia de retinopatía durante la segunda evaluación ocular una semana después de la primera. En el mismo grupo, se detectó hemorragia retiniana en un paciente (5,6%), que también tenía hemorragia intracraneal de grado 2. En un análisis multivariado, solo la CCC obstructiva izquierda estuvo asociada con la presencia de una enfermedad vascular retiniana ($P=0,03$, razón de probabilidades [OR]: 2,8, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,1-7,4).

La evaluación citogenética con bandeado cromosómico de Giemsa (GTG) reveló monosomía X en una paciente con coartación aórtica que tenía características fenotípicas del síndrome de Turner. La coartación se reparó con resección y anastomosis término-terminal. Se detectó inversión del cromosoma 9 en dos pacientes con atresia pulmonar. Estos pacientes nacieron de padres no consanguíneos y no tenían ninguna otra anomalía clínica. Se los sometió a una derivación de Blalock Taussig (BT).

Se realizó una derivación de BT en 23 pacientes (53,5%), reparación de la coartación con resección y anastomosis término-terminal en 13 (30,2%), valvuloplastia con balón en 3 (7,0%), cirugía de Norwood en 2 (4,7%) y ablación por radiofrecuencia en 2 (4,7%). La tasa global de mortalidad fue del 34,9% ($n=15$). De los 21 pacientes (33,3%) con patología vascular retiniana, siete murieron a causa de la CCC preexistente o de las complicaciones asociadas. Entre los recién nacidos supervivientes, la retinopatía y la hemorragia retiniana se resolvieron espontáneamente dentro de las cinco semanas posteriores a la detección inicial. La tortuosidad vascular retiniana se resolvió aproximadamente tres meses después de la cirugía cardíaca.

FIGURA 1. Aumento de la tortuosidad vascular retiniana en un paciente con coartación aórtica



DISCUSIÓN

En esta serie de casos, se observó que los recién nacidos con CCC presentan diversas enfermedades vasculares retinianas. Si bien se desconoce el mecanismo preciso de estos cambios, lo más probable es que la interacción de factores complejos, tales como el aumento de la viscosidad y la hipoxemia, participen en la patogenia.⁸⁻⁹

Los signos oculares más frecuentemente informados en los pacientes con CC cianótica

son tortuosidad vascular retiniana, hemorragia retiniana, edema del disco óptico, papiledema, retinopatía isquémica, uveítis y obstrucción de la vena central de la retina.⁴⁻⁶ En otros informes de casos, se observaron diversos cambios vasculares y retinopatía con CC cianótica.¹⁰⁻¹² Entre estas, la tortuosidad vascular retiniana parece ser el cambio oftalmológico más frecuente en los pacientes con CC, al igual que en nuestra serie de casos.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de retinopatía del prematuro son una menor edad gestacional (< 32 semanas) y un bajo peso al nacer (< 1500 g).¹³ Sin embargo, se detectó retinopatía en estadio 1 en tres pacientes nacidos cerca de término con coartación aórtica. Esta última podría contribuir al desarrollo de retinopatía en los pacientes nacidos a término o cerca de término en las primeras semanas de vida.

La retina nasal suele estar totalmente vascularizada después de los ocho meses de gestación mientras que la retina periférica y temporal, hacia el mes después del parto de los recién nacidos a término y sanos.¹³ En nuestra serie, se observó retraso de la vascularización de la retina temporal en siete pacientes. Puede considerarse que la CC podría ser la causa del retraso en la maduración vascular de la retina.

Peterson y Rosenthal¹⁴ informaron que la gravedad de los cambios del fondo estuvo asociada con la saturación de oxígeno arterial y el hematocrito del paciente. De manera similar, Mansour y col.⁴ identificaron dilatación vascular retiniana y aumento de la tortuosidad vascular en los pacientes con CC. En nuestro estudio, el análisis multivariado mostró que solo la CCC obstructiva izquierda estuvo asociada con el desarrollo de una enfermedad vascular retiniana.

Tsui y col.¹⁰ describieron el aumento de la tortuosidad vascular retiniana en cuatro adultos asintomáticos con CC cianótica. Observaron que la elevación de la saturación de oxígeno después de la cirugía disminuyó la hipoxemia y la eritrocitosis, con normalización de los patrones de vascularidad retiniana. De manera similar, observamos que la tortuosidad vascular retiniana se resolvió aproximadamente tres meses después de la cirugía cardíaca.

El alto porcentaje de signos oculares en la CC podría estar relacionado con la incidencia elevada de síndromes asociados.⁴ En la población de nuestro estudio, se detectó inversión del cromosoma 9 en dos pacientes con atresia pulmonar y síndrome de Turner en un paciente con coartación aórtica.

Si bien, en esta serie de casos, se investigaron los cambios vasculares retinianos en el período neonatal de los pacientes con CCC, una de las limitaciones del estudio es la pequeña cantidad de pacientes con CCC; como resultado, es posible que el poder estadístico no haya sido suficiente para detectar otras enfermedades oculares. Por otro lado, no fue posible evaluar los cambios vasculares retinianos en los pacientes fallecidos. Aun así, hasta donde sabemos, este es el primer estudio sobre cambios vasculares retinianos en recién nacidos con CCC.

A modo de conclusión, la CCC podría causar cambios vasculares retinianos en los recién nacidos, aunque estos no siempre requirieron tratamiento. La función de los oftalmólogos parece ser más relevante en este campo. ■

REFERENCIAS

- Huang JB, Liu YL, Lv XD. Pathogenic mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol* 2010;29(5):359-72.
- Strauss A, Toth B, Schwab B, Fuchshuber S, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and neonatal outcome--a six years experience. *Eur J Med Res* 2001;6(2):66-70.
- Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010;122(22):2254-63.
- Mansour AM, Bitar FF, Traboulsi EI, Kassak KM, et al. Ocular pathology in congenital heart disease. *Eye (Lond)* 2005;19(1):29-34.
- Crowe RJ, Kohner EM, Owen SJ, Robinson DM. The retinal vessels in congenital heart disease. *Med Biol Illus* 1969;19(2):95-9.
- Tan H, Ceviz N, Baykal O, Büyükavci M, et al. Pulmonary atresia/ventricular septal defect associated with facial port-wine stain and retinal vascular abnormality: a new constellation? *Am J Med Genet A* 2003;122A(3):266-8.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(1):110-8.
- Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: implications for patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young* 2010;20(3):242-53.
- De Schweinitz GE, Woods AC. Concerning the ocular symptoms of erythremia (chronic polycythemia vera), with special reference to the fundus picture. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1925;23:90-105.
- Tsui I, Shamsa K, Perloff JK, Lee E, et al. Retinal vascular patterns in adults with cyanotic congenital heart disease. *Semin Ophthalmol* 2009;24(6):262-5.
- Ahmad OF, Hirose T. Severe retinopathy in a child with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):566-7.
- El-Asrar AM, Awad A, Tabbara KF. Retinal arterial macroaneurysm in a patient with congenital heart disease. *Br J Ophthalmol* 1993;77(9):606-7.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117(2):572-6.
- Petersen RA, Rosenthal A. Retinopathy and papilledema in cyanotic heart disease. *Pediatrics* 1972;49(2):243-9.

Retinovascular findings in newborns with critical congenital heart disease: A case series

Nurdan Fettah, M.D.^a, Emrah U. Kabatas, M.D.^b, Vehbi Doğan, M.D.^c, Aysegül Zenciroğlu, M.D., Assoc. Prof.^a, Dilek Dilli, M.D., Assoc. Prof.^a, Elif Özyazıcı, M.D.^a, Murat Koç, M.D.^d, Serdar Beken, M.D. Assoc. Prof.^a, Arzu Dursun, M.D., Assoc. Prof.^a and Selmin Kandemir, M.D.^c

ABSTRACT

Critical congenital heart disease (CCHD) may cause changes in retinal vasculature. However, there is lack of data in this issue in newborns. We evaluated retinovascular changes in a series of 43 newborn with CCHD. They were divided into 2 groups according to the type of CCHD; group 1 (n= 18): left obstructive CCHD and group 2 (n=25): right obstructive CCHD. Retinovascular pathologies were detected in 21 patients (48.8%); it was more frequent in group 1 (p= 0.04). The most common pathology was retinal vascular tortuosity in 6 patients (33.3%) of group 1, and 4 (16.0%) in group 2. None of 21 patients with retinovascular changes required any therapy at follow-up. In multivariate analysis, only having a left obstructive CCHD was associated with the development of any retinovascular pathology (P= 0.03, OR: 2.8, CI95%: 1.1-7.4). Retinovascular changes are frequent in newborn patients with CCHD.

Key words: congenital heart defects, retinal vessels abnormalities, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e175>

To cite: Fettah N, Kabatas EU, Doğan V, et al. Retinovascular findings in newborns with critical congenital heart disease: A case series. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e175-e178.

INTRODUCTION

Congenital heart disease (CHD) is an abnormal cardiocirculatory structure or function present at birth, although the disease is generally diagnosed at postnatal period. Both environmental factors

and genetic factors have been implicated in the etiopathogenesis of CHD.¹ It has been reported that CHD affects 8 out of every 1,000 newborns.² About 25% of babies with CHD have a critical CHD (CCHD) that often need surgery or other procedures in the first year of life.^{2,3}

Numerous reports have shown that CHD may have effects on the retinal vasculature.⁴⁻⁶ To the best of our knowledge, there is no investigations about the retinovascular changes in newborns with CCHD. Our aim was to determine retinovascular findings in newborns with CCHD.

MATERIAL AND METHODS

In this case series, we included 43 term or near-term newborn patients with CCHD admitted to a tertiary NICU, between May 2013 and December 2014. Infants whose gestational age was <35 weeks and with life major congenital abnormality were excluded. The infants without parental consent were not included. The diagnosis of CCHD was established by echocardiography or cardiac catheterization performed by a pediatric cardiologist. CCHD was defined as a CHD requiring surgical or transcatheter cardiac intervention. Intervention risk score according to Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) classification was evaluated.⁷

Eye examinations were performed by the same ophthalmologist within the first week of NICU admission. The eye examinations were repeated weekly when any retinovascular changes were determined. Delayed retinal vascularization was defined as the disadvancement of retinal vessels reaching to temporal ora serrata beyond 40 wk of gestational age.

The lowest and the highest hematocrit concentrations (Hct.; %), the lowest and the highest partial arterial oxygen pressures (PaO₂; mmHg) obtained from arterial blood gas tests and the number of red blood cell (RBC) transfusions were recorded. The durations of mechanical ventilation, nasal continue positive airway pressure (CPAP), free oxygen and total oxygen exposure times were registered.

a. Department of Neonatology.

b. Department of Ophthalmology.

c. Department of Pediatric Cardiology.

d. Department of Pediatric Cardiovascular Surgery, Dr. Sami Ulus Maternity and Children Research and Training Hospital, Ankara, Turkey.

E-mail Address:

Dilek Dilli, M.D.: dilekdilli2@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-2-2016

Accepted: 12-27-2016

The patients were divided into two groups; group 1: left obstructive CCHD and group 2: right obstructive CCHD. Groups were compared in terms of clinical features and retinovascular findings.

The Local Ethics Committee approved the study. All parents were fully informed about the nature of this study as well as its aim. A written consent was obtained from all parents.

Statistical analyses

Data were analyzed by a computer using SPSS 18.0 statistics package program (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Parametric data were represented as mean \pm standard deviation (SD) and nonparametric data as the median and interquartile range (IQR). Differences between the groups were tested using Student's *t* test or Mann Whitney U test, as appropriate. Chi-square test was used for categorical data. Multivariate analysis was used to define the factors associated with the presence of any retinovascular pathology in patients with CCHD. Gestational age, the

type of CCHD, total oxygen exposure time, the number of RBC transfusion, the highest and the lowest Hct. and PaO₂ levels were assigned as independent variables. The level of significance was set at 0.05 in all comparisons.

RESULTS

For all patients, the mean gestational age and birth weight were 38.0 ± 1.4 weeks and 3134 ± 570 g, respectively. Group 1 included 18 patients: aortic stenosis/atresia, *n*= 3; interrupted aortic arch, *n*= 2; aortic coarctation, *n*= 11; hypoplastic left heart syndrome, *n*= 2. There were 25 patients in group 2: pulmonary stenosis/atresia, *n*= 23; tetralogy of Fallot (TOF) *n*= 2. Demographic and clinical characteristics of the study patients by groups are seen in *Table 1*.

Any retinovascular pathology was present in 21 patients (48.8%), being more frequent in group 1 (*P*= 0.04). Retinal vascular tortuosity was the most common pathology observed in 6 patients (33.3%) in group 1, and 4 (16%) in group 2 (*Figure 1*). Delayed vascularization of the

TABLE 1. The demographical and clinical characteristics of the study patients

	N=43	
	Group 1 (n= 18)	Group 2 (n= 25)
Gestational age (weeks), mean \pm SD	38,4 \pm 1,4	37,7 \pm 1,3
Birthweight (g), mean \pm SD	3332 \pm 366	2992 \pm 650
Cesarean rate, n(%)	8 (53.3)	7 (28)
Male sex, n (%)	11 (64.7)	14 (56)
Prenatal diagnosis, n(%)	1 (5.6)	3 (12.0)
Age at admission, median (IQR)	6 (3-9.5)	6 (1.5-10)
RACHS-1 score, median (IQR)	2 (2-6)	3 (2-3)
Retinovascular pathology, n(%)	12 (66.7)	9 (36)
Delayed vascularization	2 (11.1)	5 (20)
Increased retinal vascular tortuosity	6 (33.3)	4 (16)
Retinal hemorrhage	1 (5.6)	0
Retinopathy of prematurity	3 (16.7)	0
Total oxygen exposure time (day), median (IQR)	23 (18-33)	25 (12-49)
Mechanical ventilation	7 (4.5-21)	15 (5-23)
Nasal CPAP	4 (2.5-5.5)	5 (4-14)
Free oxygen	10 (7-15)	10.5 (4-24)
The number of red blood transfusion, median (IQR)	2 (1-3)	3 (1-4)
PaO ₂ (mmHg), median (IQR)		
The highest PaO ₂	85 (72-91)	85 (76-91)
The lowest PaO ₂	43 (32-58)	40 (35-55)
Hct. (%), median (IQR)		
The highest PaO ₂	45 (40-48)	45 (41-49)
The lowest PaO ₂	30 (27-33)	29 (28-34)
Length of hospital stay (day), median (IQR)	28 (20-40)	33 (26-90)
Mortality, n (%)	8 (44.4)	7 (28.0)
Chromosome 9 inversion	1 (5.6)	-
Monosomy X	-	1 (0.4)

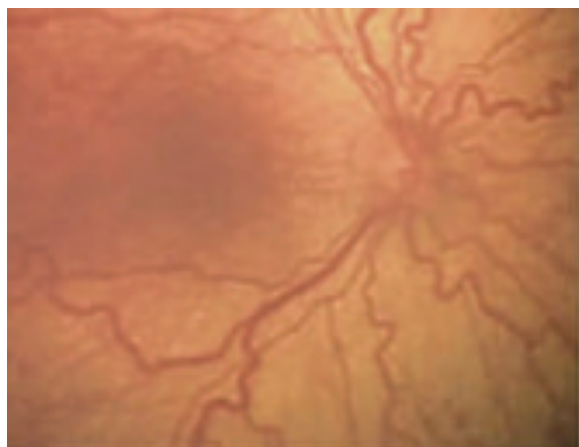
Group 1: Left obstructive critical congenital heart disease. Group 2: Right obstructive critical congenital heart disease. Hct.: Hematocrit. PaO₂: Partial arterial oxygen pressure. RACHS-1: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery.

temporal retina was noted in 2 patients (11.1%) in group 1, and 5 (20.0%) in group 2. The mean gestational age of these infants were 37.1 ± 0.9 wk. Following weekly eye examinations, completed retinal vascularization was determined at the mean postconceptional age of 46.3 ± 1.6 wk.

In group 1, stage 1 ROP was detected in 3 near-term patients with aortic coarctation; the mean gestational age and birth weight were 36.6 ± 0.5 wk and 3463 ± 686 g, respectively. All 3 patients were inborn and admitted to NICU just after birth. Therefore their first eye examinations were performed within the first week of life. Retinopathy was determined at the second eye examinations performed one week later from the first exam. In the same group, retinal haemorrhage was detected in 1 patient (5.6%), who also had a grade 2 intracranial haemorrhage. In multivariate analysis, only having a left obstructive CCHD was associated to the presence of any retinovascular pathology ($P=0.03$, OR: 2.8, CI 95%:1.1-7.4).

Cytogenetic evaluation Giemsa banding (GTG) revealed monosomy X in a girl patient with aortic coarctation who had phenotypic findings of Turner syndrome. Coarctation repair with resection and end-to-end anastomosis was performed. Chromosome 9 inversion was detected in two patients with pulmonary atresia. These patients were born to nonconsanguineous parents and had no other clinical abnormalities. They underwent Blalock Taussig (BT) shunt.

FIGURE 1. Increased retinal vascular tortuosity in a patient with aortic coarctation.



BT shunt was performed in 23 patients (53.5%), coarctation repair with resection and end-to-end anastomosis in 13 (30.2%), balloon valvuloplasty in 3 (7.0%), Norwood operation in 2 (4.7%), and radiofrequency ablation in 2 (4.7%). Overall mortality rate was 34.9% ($n=15$). Seven of the 21 patients (33.3%) with retinovascular pathology died of underlying CCHD or its complications. Among survived infants, retinopathy and retinal hemorrhage were regressed spontaneously within five weeks after the first detection. Retinal vascular tortuosity was resolved nearly three months after the cardiac surgery.

DISCUSSION

In this case series, we observed that newborns with CCHD show various retinovascular pathologies. Although it is unclear what the exact mechanism is for these changes, it is suggested that most likely, a complex interplay of factors including increased viscosity and hypoxemia are involved in the pathogenesis.^{8,9}

The mostly reported ocular findings in patients with cyanotic CHD are retinal vascular tortuosity, retinal haemorrhage, disk edema, papilledema, ischemic retinopathy, uveitis and central retinal vein occlusion.^{4,6} The other case reports have noted various vascular changes and retinopathy in cyanotic CHD.¹⁰⁻¹² Of these, retinal vascular tortuosity appears to be the most frequent ophthalmologic change observed in patients with CHD as was in our case series.

The most important risk factors for the development of retinopathy of prematurity are low gestational age (<32 weeks) and low birth weight (<1500 g).¹³ However, stage 1 retinopathy was detected in three near-term patients with aortic coarctation. Aortic coarctation may contribute to retinopathy development in near term or term patients even in the first weeks of life.

Nasal retina is normally fully vascularized after 8 months of gestation and the temporal periphery at or by 1 month after delivery in term healthy infants.¹³ Here, delayed vascularization of the temporal retina was noted in 7 patients. It may be considered that CHD might cause a delay the retinovascular maturation.

Peterson and Rosenthal¹⁴ reported that the severity of the fundus changes were associated to the patient's arterial oxygen saturation and Hct. Similarly, Mansour et al.⁴ have identified retinal vascular dilation and increased vascular tortuosity in patients with CHD. In our study, multivariate analysis showed that only having

a left obstructive CCHD was associated with the development of any retinovascular pathology.

Tsui et al.,¹⁰ described increased retinal vascular tortuosity in four asymptomatic adults with cyanotic CHD. They observed that a rise in the oxygen saturation levels after surgery has decreased the hypoxemia and erythrocytosis, with a normalization of the retinal vascularity patterns. Similarly we observed that retinal vascular tortuosity was resolved nearly three months after the cardiac surgery.

The large percentage of ocular findings in CHD could be related to the high incidence of associated syndromes.⁴ In our study population, chromosome 9 inversion was detected in two patients with pulmonary atresia and Turner syndrome in one with aortic coarctation.

Although this case series investigated the retinal vascular changes in neonatal period in CCHD patients, the study was limited by small number of the patients and as a result may have lacked of the statistical power to detect other ocular pathologies. On the other hand, we could not know about the course of the retinovascular changes in died patients. Nevertheless, to our knowledge, this is the first study investigating retinovascular changes in newborns with CCHD.

CONCLUSION

CCHD may cause retinovascular changes in newborn patients, although these changes did not require treatment every time. The role of ophthalmologists seems to be more important in this field. ■

REFERENCES

- Huang JB, Liu YL, Lv XD. Pathogenic mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol* 2010;29(5):359-72.
- Strauss A, Toth B, Schwab B, Fuchshuber S, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and neonatal outcome--a six years experience. *Eur J Med Res* 2001;6(2):66-70.
- Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation* 2010;122(22):2254-63.
- Mansour AM, Bitar FF, Traboulsi EI, Kassak KM, et al. Ocular pathology in congenital heart disease. *Eye (Lond)* 2005;19(1):29-34.
- Crowe RJ, Kohner EM, Owen SJ, Robinson DM. The retinal vessels in congenital heart disease. *Med Biol Illus* 1969;19(2):95-9.
- Tan H, Ceviz N, Baykal O, Büyükcavci M, et al. Pulmonary atresia / ventricular septal defect associated with facial portwine stain and retinal vascular abnormality: a new constellation? *Am J Med Genet A* 2003;122A(3):266-8.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(1):110-8.
- Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: implications for patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young* 2010;20(3):242-53.
- DeSchweinitz GE, Woods AC. Concerning the ocular symptoms of erythremia (chronic polycythemia vera), with special reference to the fundus picture. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1925;23:90-105.
- Tsui I, Shamsa K, Perloff JK, Lee E, et al. Retinal vascular patterns in adults with cyanotic congenital heart disease. *Semin Ophthalmol* 2009;24(6):262-5.
- Ahmad OF, Hirose T. Severe retinopathy in a child with hypoplastic left heart syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):566-7.
- el-Asrar AM, Awad A, Tabbara KF. Retinal arterial macroaneurysm in a patient with congenital heart disease. *Br J Ophthalmol* 1993;77(9):606-7.
- Section on Ophthalmology American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117(2):572-6.
- Petersen RA, Rosenthal A. Retinopathy and papilledema in cyanotic heart disease. *Pediatrics* 1972;49(2):243-9.

Causa muy rara de pubertad precoz periférica en una niña: tumor de cordones sexuales con túbulos anulares

A very rare cause of peripheral precocious puberty in a girl: ovarian sex cord tumor with annular tubules

Dra. Julia Sánchez Zahonero^a, Dr. José A. Ruiz Domínguez^a, Lic. Sandra Sánchez Zahonero^a y Prof. Dra. M. José López García^a

RESUMEN

El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares es una neoplasia del estroma gonadal muy infrecuente. Representa el 0,05-0,6% de todos los tumores ováricos, según series. Se presenta un caso especialmente inusual, en una niña de 6 años, detectado a raíz de una pubertad precoz periférica isosexual. Su interés radica en que no se halló ninguna masa anexa al ovario, sino únicamente una asimetría gonadal, sin signos radiológicos de malignidad. Se realizó una salpingo-ooforectomía unilateral con linfadenectomía pélvica y paraaórtica ipsilateral, por vía laparoscópica, tras confirmarse la presencia de células tumorales en la biopsia intraoperatoria. La evolución posterior de la paciente fue favorable.

Palabras clave: tumores de los cordones sexuales y estroma de las gónadas, pubertad precoz, inhibina B.

ABSTRACT

Sex cord tumor with annular tubules is an extremely uncommon gonadal stromal neoplasm. It represents 0.05-0.6% of all ovarian tumors, according to series. An unusual case is presented in a 6-year-old girl, detected as a result of an isosexual peripheral precocious puberty. The highlight of this case is that no mass attached to the ovary was found, but only a gonadal asymmetry without radiological signs of malignancy. After confirming the presence of tumoral cells by intraoperative biopsy, unilateral salpingo-oophorectomy with ipsilateral para-aortic and pelvic lymphadenectomy was performed. Afterwards, the evolution of the patient was favorable.

Key words: sex cord-gonadal stromal tumors, precocious puberty, inhibin B.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e179>

Cómo citar: Sánchez Zahonero J, Ruiz Domínguez JA, Sánchez Zahonero S, et al. Causa muy rara de pubertad precoz periférica en una niña: tumor de cordones sexuales con túbulos anulares. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e179-e182.

a. Hospital Clínico Universitario de Valencia (España).

Correspondencia:

Dra. Julia Sánchez Zahonero: ju-san-za@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-10-2016

Aceptado: 9-1-2017

INTRODUCCIÓN

El tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares (TCSTA) es una neoplasia del estroma gonadal extremadamente infrecuente. Constituye el 0,05-0,6% de todos los tumores ováricos, según series.¹⁻³ El primero en describirlo fue Scully⁴ en 1970, y desde entonces, habrá poco más de 150 casos publicados. La serie más amplia es la recogida, en 1982, por Young, la cual incluye 74 casos.⁵

En torno a un 30-40% de los TCSTA se asocian a síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). Estos casos suelen ser bilaterales, de pequeño tamaño, con calcificaciones y tener un curso más benigno. Por el contrario, cuando no existe tal asociación, son unilaterales, de mayor tamaño, no presentan calcificaciones y pueden mostrar cierto potencial maligno.^{1,4,5}

Existen TCSTA descritos en mujeres de entre 4 y 76 años, pero la mayoría surgen en edades reproductivas.^{1,6,7} En raras ocasiones, se presentan en la primera década de la vida, etapa en la que suele diagnosticarse por la aparición de una pubertad precoz isosexual.^{2,3,7-9} Ello se debe a que son tumores productores de hormonas, fundamentalmente, estrógenos y progesterona.¹⁰

Dada la rareza de estos tumores, en general, y en la edad pediátrica, en particular, comunicar un nuevo caso, en una niña de 6 años, puede ser de utilidad para conocer mejor esta entidad.

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años con telarquia grado 2-3 de Tanner de un mes de evolución, sin antecedentes de interés. Talla diana situada en 0,27 SDE. Exploración física: peso en 0,76 SDE, talla en 1,84 SDE, velocidad de crecimiento en 3,69 SDE, sin vello axilar ni púbico, genitales normales, sin lesiones cutáneas, y el resto de la exploración completamente normal. Edad ósea acorde a la cronológica.

Ante la sospecha de una pubertad precoz, se solicita un análisis hormonal basal con hormona

luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés), hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH, por sus siglas en inglés), estradiol, testosterona, androstendiona, dehidroepiandrosterona sulfato, prolactina, hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés), T4 (tiroxina) libre, un test de LH-RH (factor liberador de gonadotropinas) (Tabla 1), resonancia magnética (RM) cerebral y una ecografía abdominopélvica. Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de una pubertad precoz periférica (imagen cerebral

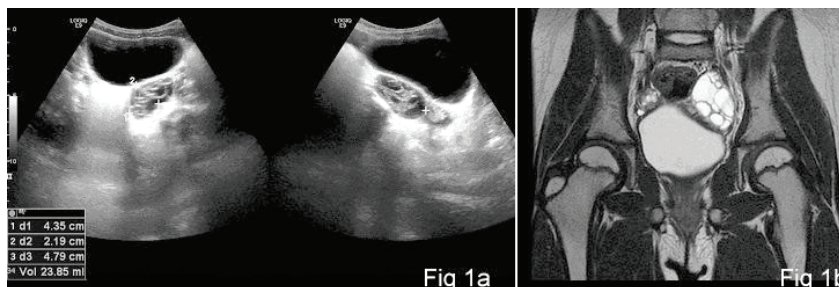
normal, estrógenos elevados con LH y FSH inhibidas). En la ecografía, llama la atención una asimetría ovárica (Figura 1.a), con la impresión diagnóstica de ser un ovario puberal, con folículos normales, sin masas asociadas, hallazgos que se confirman en una segunda exploración ecográfica. A pesar de no observarse una masa clara, se decide realizar una RM abdominopélvica para evaluar con mayor precisión las gónadas y una gammagrafía ósea, por si se tratara de un síndrome de McCune-Albright, en el que están descritas asimetrías ováricas. Asimismo, se repiten estudios analíticos, en los que se incluye la

TABLA 1. Valores de laboratorio

Hormona	Valor en la paciente	Rango de normalidad del laboratorio
LH basal	<0,1 mUI/mL	Prepuberal < 1,5 mUI/mL
FSH basal	<0,1 mUI/mL	Prepuberal <0,3mUI/mL
Estradiol	22,4 pg/mL	Prepuberal < 12 pg/mL
Testosterona	<0,12 ng/mL	Prepuberal <0,12 ng/mL
Androstendiona	<0,3 ng/mL	0,02-0,86 ng/mL
Dehidroepiandrosteronasulfato	22,3 mcg/dL	2,5-85,2 mcg/dL
Prolactina	11,1 ng/mL	6-29,9 ng/mL
TSH	2,75 mcU/mL	0,27-4,20 mcU/mL
T4 libre	1,09 ng/dL	0,93-1,79 ng/dL
Test de LH-RH (inmunoquimioluminiscencia)	LH basal <0,1 mUI/mL LH a los 30 min <0,1 mUI/mL LH a los 60 min 0,1 mUI/mL LH a los 120 min 0,1 mUI/mL	Pico de LH > 5 mUI/mL (Resultados sugestivos de pubertad precoz central) Pico de LH < 5 mUI/mL (Resultados sugestivos de pubertad precoz periférica)
CEA	0,6 ng/mL	< 3,4 ng/mL
α -fetoproteína	<0,61 ng/mL	0-7 ng/mL
CA-125	16 U/mL	0-35 U/mL
β -HCG	<0,1 U/L	0-1 U/L

LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; TSH: hormona estimulante de la tiroides; LH-RH: factor liberador de gonadotropinas humanas; T4: tiroxina; CEA: antígeno carcinoembrionario; β -HCG: fracción β de la gonadotropina coriónica humana; min: minutos.

FIGURA 1. 1.a: Imagen ecográfica del ovario tumoral. 1.b: Imagen del ovario afecto en la resonancia magnética



En ambas técnicas de radiodiagnóstico, se aprecia un ovario aumentado de tamaño, pero sin ninguna masa adyacente.

determinación de marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*; CEA, por sus siglas en inglés), α -fetoproteína, CA-125 y gonadotropina coriónica humana β (β human chorionic *gonadotropin*; β -HCG, por sus siglas en inglés) (Tabla 1). En la RM, se informa de la existencia de un ovario izquierdo macroquístico de 39 x 43 x 50 mm, con septos finos, sin identificarse masas y ausencia de signos de malignidad (Figura 1.b). Ovario derecho normal. La gammagrafía no revela áreas de displasia ósea y los marcadores tumorales son negativos.

A pesar de no observarse ninguna masa sólida, se decide llevar a cabo una biopsia mediante una laparoscopia. El estudio histológico intraoperatorio informa de un tumor de células de la granulosa, y se efectúa una salpingo-ooforectomía izquierda y linfadenectomía regional.

El análisis anatomopatológico definitivo revela un tumor de cordones sexuales con túbulo anulares. Macroscópico: ovario de 4 x 2,5 x 2 cm, sin apreciarse lesión tumoral, con cavidades quísticas de entre 0,3 y 0,8 cm. Microscópico: nidos de formaciones tubulares de características variables. Algunos están compuestos por túbulo bien definidos; otros son más sólidos e indiferenciados. Hay pequeños y múltiples focos de células sueltas que infiltran el estroma ovárico (Figura 2). Inmunohistoquímica: tumor de Wilms (*Wilms tumor 1*; WT-1, por sus siglas en inglés), vimentina, inhibina, calretinina y receptores para andrógenos positivos. CK-7, 20, 5/6, CA-125, receptores de estrógenos y de progesterona

negativos. Trompa y ganglios normales.

Se descarta una asociación con SPJ (estudio genético negativo).

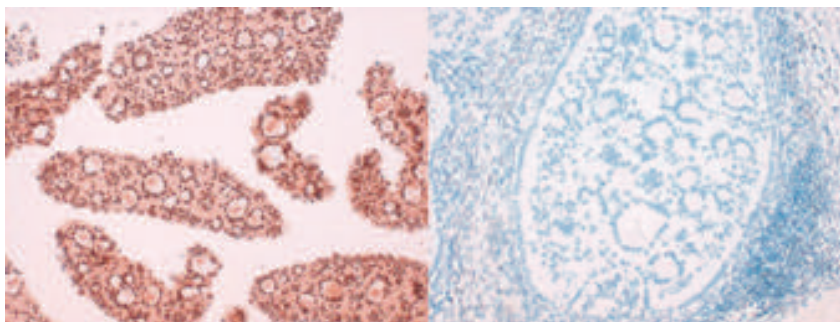
Tras la cirugía, desaparece la telarquia, la velocidad de crecimiento se normaliza y la edad ósea se mantiene acorde con la cronológica.

La paciente se controla cada 3 meses y, por el momento, se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

Se comunica un caso de TCSTA no asociado a SPJ que se detectó a raíz de una pubertad precoz periférica isosexual. En los casos pediátricos publicados,^{2,3,5,8,11} las pruebas de imagen mostraban grandes masas sólidas anexas a algún ovario. Sin embargo, en nuestra paciente, no se halló ninguna masa, sino un ovario izquierdo quístico y, aunque grande, no de forma tan llamativa como en lo encontrado en la bibliografía.^{2,3,5,8,11} Este hecho ocasionó bastantes dudas a la hora de decidir si someter o no a una intervención a la paciente. Se planteó la posibilidad de que se tratara de un síndrome de McCune-Albright, ya que había casos en los que se describía una importante asimetría ovárica,¹² pero, tras quedar descartado por no cumplir los criterios clásicos (sin manchas de café con leche ni displasia ósea), se decidió intervenir. La biopsia intraoperatoria se interpretó como un tumor de células de la granulosa, probablemente, porque los TCSTA eran neoplasias que se encontraban a caballo entre las de las células de la granulosa y las de las células de Sertoli, y podían confundirse en una primera evaluación somera.⁵

FIGURA 2. Estudio anatomopatológico del ovario



La parte izquierda de la imagen muestra un estudio inmunohistoquímico en el que se aprecian formaciones tubulares de características variables. Algunos nidos están compuestos por túbulo bien definidos, mientras que otros son más sólidos e indiferenciados. Hay pequeños y múltiples focos de células sueltas que infiltran el estroma ovárico. Existe una intensa positividad para receptores de andrógenos. La imagen de la derecha muestra una formación nodular con túbulo ocupados por matriz extracelular y células estromales con débil y aislada positividad a estrógenos.

Los marcadores tumorales clásicos (CEA, α -fetoproteína, CA-125 y β -hCG) no son de utilidad para diagnosticar este tipo de neoplasias.^{1-3,5,7,8,11,13,14} Sin embargo, los niveles de inhibina B y la hormona antimülleriana (HAM) se correlacionan bien con la presencia o no de enfermedad.¹¹ Esto también las hace válidas para el seguimiento (los valores normales indican ausencia de tumor y su elevación coincide con recidivas).^{3,13} En nuestro caso, puesto que no se sospechó esta rara neoplasia, no se solicitaron tales determinaciones; no obstante, sí se están utilizando en el seguimiento.

En la mayoría de los casos infantiles, el tumor está confinado en el ovario y la salpingo-ooforectomía unilateral con linfadenectomía pélvica y paraaórtica ipsilateral suele ser curativa.^{1-3,5,8,11,14} No obstante, un 15-20% de los TCSTA no asociados a SPJ pueden tener un curso desfavorable, con diseminación por vía linfática y con mayor riesgo de recidivas tardías, incluso a los 20 años del diagnóstico.^{2,3,5,11,14,15} Nuestra paciente pertenece a este grupo de TCSTA no asociado a SPJ; por tanto, se tendrá que someter a controles de por vida.

La escasez de casos descritos y su heterogeneidad no han permitido establecer un protocolo concreto de tratamiento para la enfermedad diseminada.^{5,7} Por el mismo motivo, tampoco existen criterios pronósticos claros. Parece haber una correlación entre el tamaño tumoral y el riesgo de evolución maligna.^{5,14} Nuestra paciente no presentaba, al momento del diagnóstico, un tamaño tumoral muy grande (4,5 x 2,5 x 2 cm), en comparación con otros casos pediátricos.^{2,3,11} Por lo que respecta a la histología, existe información contradictoria en cuanto al valor pronóstico del índice mitótico.^{5,14} Un dato llamativo en nuestro caso fue la existencia de múltiples focos de células sueltas que infiltraban el estroma ovárico. Se desconoce el significado pronóstico de este hallazgo, puesto que no se ha encontrado esta descripción histológica en la literatura revisada. En cuanto al estudio inmunohistoquímico, los datos descritos en otros casos son similares a los del nuestro.²

Se recomienda un seguimiento estrecho y de por vida de estas pacientes, con determinaciones seriadas de inhibina B y HAM,^{1-3,5,7,8,11,13,14} y pruebas de imagen abdominopélvicas.

CONCLUSIONES

En niñas con pubertad precoz periférica isosexual que presenten una marcada asimetría

ovárica, a pesar de no observarse una masa clara, debe pensarse en este tumor y biopsiar el ovario.

Ante una sospecha de tumor ovárico, además de los marcadores tumorales clásicos, se deben determinar inhibina B y HAM, puesto que sus niveles se correlacionan bien, según lo publicado, con un TCSTA. ■

Agradecimientos

Los autores de este artículo quieren mostrar su agradecimiento al Servicio de Anatomía Patológica y de Cirugía Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

REFERENCIAS

- Sánchez-Méndez JL, Hardisson Hernández DA, Santisteban Padró J, et al. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares. Aspectos clínicos y morfológicos. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(5):212-7.
- Nosov V, Park S, Rao J, et al. Non-Peutz-Jeghers syndrome associated ovarian sex cord tumor with annular tubules: a case report. *Fertil Steril* 2009;92(4):1497.e5-8.
- Ruibal Francisco JL, Palomino Bueno MC, Rivilla Parra F, et al. Sexual precocity in a 7-year old girl, due to a tumor of the ovarian sex cord with annular tubules (SCTAT of Scully). *An Esp Pediatr* 1998;48(4):409-11.
- Scully RE. Sex cord tumor with annular tubules a distinctive ovarian tumor of the Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1970;25(5):1107-21.
- Young RH, Welch WR, Dickersin GR, et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982;50(7):1384-402.
- Scully RE. Hormonally active ovarian tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997;81:245-52.
- Qian Q, You Y, Yang J, et al. Management and prognosis of patients with ovarian sex cord tumor with annular tubules: a retrospective study. *BMC Cancer* 2015;15:270.
- Shen K, Wu PC, Lang JH, et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: a report of six cases. *Gynecol Oncol* 1993;48(2):180-4.
- Zumkeller W, Krause U, Holzhausen HJ, et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules associated with precocious puberty. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):144-6.
- Dolan J, Al-Timimi AH, Richards SM, et al. Does ovarian sex cord tumour with annular tubules produce progesterone? *J Clin Pathol* 1986;39(1):29-35.
- Mantrana E, Carrasco L, Garrido R. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43(8):423-5.
- Foster CM, Feuillan P, Padmanabhan V, et al. Ovarian function in girls with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Res* 1986;20(9):859-63.
- Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, et al. Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N Engl J Med* 1992;326(7):466-71.
- Meyerson D, Cuellar M, Brañes J, et al. Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares del ovario no asociado a síndrome de Peutz-Jeghers: reporte de un caso. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(1):57-62.
- Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25(3):199-215.

Trisomía 18 en mosaico. Serie de casos

Mosaic trisomy 18. Series of cases

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a, Prof. María A. Lacruz-Rengel^b, Lic. Dianora Araque^a, Prof. Gloria Da Silva^a, Prof. Andrea Avendaño^a, Dr. Michele Callea^c, Dra. Frances Stock^d, Dra. Yudith Guerrero^e, Br. Eliomar Aguilar^f, Br. María J. Lacruz^f y Br. Jesús Sulbaran^f

RESUMEN

El síndrome de la trisomía 18 es un trastorno clínico y genético, el cual presenta un cromosoma 18 extra completo en cada célula, variante que se denomina trisomía libre. Además, puede ocurrir en la forma parcial y mosaico. Clínicamente, se caracteriza por retardo del crecimiento intrauterino, del desarrollo psicomotor y mental, hallazgos craneofaciales característicos, cardiopatía congénita, pelvis hipoplásica, manos empuñadas y pies en mecedora, entre otros. La trisomía 18 en mosaico se presenta cuando células con trisomía del cromosoma 18 y líneas celulares normales existen en un mismo individuo, y corresponde al 5% de los casos. Los hallazgos fenotípicos son muy variables y no se evidencia una correlación entre el porcentaje de células trisómicas y los hallazgos encontrados. El objetivo de este informe es presentar una serie de cinco casos de trisomía 18 en mosaico. Se hace énfasis en los aspectos clínicos con la finalidad de orientar una adecuada atención médica interdisciplinaria y brindar un oportuno asesoramiento genético.

Palabras clave: trisomía 18, mosaicismo, asesoramiento genético.

ABSTRACT

Trisomy 18 syndrome (T18) is a clinical and genetic disorder, which has a full extra chromosome 18 in each cell, variant that is called free trisomy. In addition, it can occur in partial and mosaic form. It is characterized by intrauterine growth restriction, psychomotor and mental retardation, characteristic craniofacial findings, congenital heart disease, hypoplastic pelvis, clenched hand and rocker-bottom foot, among others. The mosaic T18 occurs when cells with T18 and normal cell lines exist in the same individual and correspond to 5% of cases.

- Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- Unit of Dentistry. Bambino Gesù Children's Hospital – IRCCS. Rome, Italy.
- Unidad de Oncología Pediátrica. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.
- Hospital Tulio Febres Cordero. La Azulita, Mérida, Venezuela.
- Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Correspondencia:

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi,
francocammarata19@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2016

Aceptado: 11-2-2017

The phenotypic findings are highly variable and no correlation was evident between the percentage of trisomic cells and the findings found. The aim of this report is to present a series of five cases of mosaic T18 with emphasis on clinical aspects in order to guide an interdisciplinary adequate medical care and provide timely genetic counseling.

Key words: trisomy 18, mosaicism, genetic counseling.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e183>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Lacruz-Rengel MA, Araque D, et al. Trisomía 18 en mosaico. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):e183-e186.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la trisomía 18 (T18) o síndrome de Edwards es un trastorno clínico y genético que se caracteriza por la presencia de un cromosoma 18 extra completo en cada célula.¹ La trisomía libre representa alrededor de 94% de los casos.^{1,2} Presenta una incidencia de 1 en 6000-8000 nacimientos.¹ Se puede evidenciar retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), del desarrollo psicomotor y mental, malformaciones en el sistema nervioso central, esternón corto, cardiopatía congénita, alteraciones urogenitales, pelvis hipoplásica, manos con dedos superpuestos, pies en mecedora e hipoplasia ungueal, entre otros. Aproximadamente, 90% de los pacientes fallecen en el primer año.¹⁻³

Además, se han presentado casos de T18 en forma parcial y mosaico.¹ La T18 en mosaico se presenta cuando células con trisomía del cromosoma 18 y líneas celulares normales existen en un mismo individuo, y corresponde al 5% de los casos. Los hallazgos fenotípicos son variables. No obstante, no se evidencia una correlación entre el porcentaje de células trisómicas en leucocitos o fibroblastos y los hallazgos clínicos encontrados.^{1,2}

El objetivo es presentar una serie de cinco casos, en el período de 2011-2015, de T18 en mosaico. Se hace énfasis en los hallazgos clínicos con la finalidad de orientar una atención médica interdisciplinaria y brindar un oportuno asesoramiento genético familiar.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Recién nacido femenino evaluado por presentar RCIU grave y múltiples malformaciones congénitas (Figura 1). Madre de 21 años de edad, primera gesta, embarazo gemelar bicorial y biamniótico, complicado con infección en las vías urinarias y preeclampsia grave. Nacimiento por cesárea a las 37 semanas. Requirió de reanimación cardiopulmonar avanzada por depresión neonatal grave, que ameritó ventilación mecánica. El peso al nacer fue de 1400 g ($P < 3$) SDE -4,6 y la talla, de 40 cm ($P < 3$) SDE -7,2.

La variabilidad fenotípica se exhibe en la Tabla 1. La ecografía transfontanelar realizada al segundo día de nacida mostró cisterna magna y *cavum* del *septum pellucidum* persistente. La ecocardiografía transtorácica realizada al sexto día evidenció una comunicación interventricular de 3,4 mm con cortocircuito de izquierda a derecha tratada con furosemida y espironolactona. La ecografía renal realizada al mes de edad mostró ureteropielectasia derecha de 1,93 cm.

La evolución fue desfavorable, y presentó endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* tratada con penicilina G cristalina.

FIGURA 1. Se evidencia microdolicocefalia, facies progeroide, cejas escasas, ptosis palpebral bilateral, narinas antevertidas con punta nasal bulbosa y, en las extremidades, las manos empuñadas con el segundo dedo sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto



TABLA 1. Hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con trisomía 18 en mosaico

Hallazgos clínicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	F	F	F	F	M
Complicaciones en el embarazo	+	+	-	-	+
Bajo peso al nacer	+	+	-	-	+
Microcefalia	+	+	+	+	+
Facies progeroide	+	+	-	-	+
Paladar ojival	+	+	PH	+	+
Pabellón auricular de implantación baja	+	+	-	-	-
Alteración en el pabellón auricular	+	+	+	+	+
Cardiopatía congénita	+	+	-	-	+
Pelvis hipoplásica	+	+	-	-	+
Manos empuñadas	+	+	+	+	+
Pies en mecedora	+	+	+	-	+
Uñas hipoplásicas	+	+	-	-	-
Hipertensión	+	+	+	-	+
Retardo global del desarrollo	+	+	+	+	+
Porcentaje de células con T18	34%	70%	9%	16%	13%
Metafasas estudiadas	35	30	65	38	52

F: femenino; M: masculino; PH: paladar hendido; T18: trisomía 18.

Posteriormente, *status* convulsivo tratado con fenitoína, insuficiencia respiratoria global y bloqueo auriculoventricular completo de segundo grado Mobitz II. Anemia moderada con tiempos de coagulación prolongados, hipoglicemia, hipoproteinemia, desequilibrio ácido-base y de electrolitos caracterizado por acidosis mixta, hipernatremia e hipopotasemia. Presentó un paro cardiorrespiratorio y falleció a los tres meses y 22 días.

Caso 2

Recién nacido femenino evaluado por presentar RCIU grave y cardiopatía congénita. Madre de 43 años de edad, segunda gesta, embarazo complicado con hipertensión arterial en la última semana e hipomotilidad fetal. Nacimiento por cesárea a las 38 semanas, por circular de cordón umbilical y presentación podálica. Requirió reanimación cardiopulmonar avanzada por depresión neonatal moderada. El peso al nacer fue de 2200 g (P < 3) SDE -2,5 y la talla, de 44 cm (P < 3) SDE -4,1.

La ecocardiografía transtorácica al día de nacida evidenció una comunicación interauricular tipo *ostium secundum* de 6,4 mm, comunicación interventricular perimembranosa de 6,7 mm, persistencia de ductus arterioso de 4 mm e insuficiencia aórtica leve. Se inició un tratamiento con ibuprofeno y furosemida; posteriormente, furosemida, espironolactona, captopril y beta metildigoxina. La ecografía transfontanelar realizada al mes de edad mostró una asimetría de los ventrículos laterales que podía corresponder a una variante anatómica normal.

La evolución fue desfavorable; presentó, desde los 27 días de nacida, convulsiones tónicas con cianosis peribucal tratada con ácido valproico. Sufrió desnutrición grave, síndrome emético agudo con deshidratación y paro cardiorrespiratorio, y falleció a los dos meses.

Caso 3

Lactante menor femenino evaluado por presentar dismorfias faciales (Figura 2). Madre de 27 años de edad, tercera gesta, embarazo simple. Nacimiento por cesárea a las 38 semanas. Requiere de maniobras de estimulación por depresión neonatal moderada. El peso al nacer fue de 2800 g (P 10-25) SDE -0,9 y la talla, de 46 cm (P 3) SDE -2,5. Presentó ictericia neonatal sin complicaciones.

La resonancia magnética cerebral al mes de edad evidenció ectasia de ventrículos laterales,

poligirias focales en el lóbulo parietal izquierdo y quiste subaracnoideo temporal izquierdo.

La sedestación fue a los 21 meses de edad; presentó astigmatismo moderado, paladar hendido, regurgitación y estreñimiento.

Caso 4

Lactante mayor femenino evaluado por presentar retardo global del desarrollo. Madre de 28 años de edad, tercera gesta, embarazo simple, sin complicaciones. Nacimiento por vía vaginal, extrahospitalario, a las 39 semanas. El peso al nacer fue de 3120 g (P 25-50) SDE -0,1 y la talla, de 47 cm (P 3-10) SDE -1,8.

Presentó una convulsión a los siete días de nacida con succión débil, controlada con ácido valproico. La resonancia magnética nuclear reveló un amplio espacio aracnoideo en la región parietal, hidrocefalia e hipoplasia del cuerpo calloso. A los seis meses de edad, se evidenciaron elevaciones en la cifras de triglicéridos y colesterol, además de hipoglucemia e hiperuricemia. La ecografía renal a los nueve meses mostró enfermedad parenquimatosa. Al año de edad, presentó una infección respiratoria; el germen aislado en el cultivo fue *Pseudomonas aeruginosa*, el cual fue sensible a cefotaxima.

FIGURA 2. Se aprecia pelo ralo y escaso, hipertriosis en la región frontal, hendiduras palpebrales hacia arriba, puente nasal cóncavo, punta nasal bulbosa y narinas antevertidas, filtrum poco dibujado, labio superior fino e inferior evertido y retrognatia



Caso 5

Lactante menor masculino evaluado por presentar dismorfias faciales. Primo hermano paterno con trisomía 21. Madre de 33 años de edad, primera gesta, embarazo gemelar bicorial y biamniótico, complicado con hipertensión arterial tratada. Nacimiento por cesárea a las 36 semanas. Fue hospitalizado por los diagnósticos de RCIU, ictericia tratada con fototerapia y persistencia de ducto arterioso de 1,9 mm con cierre exitoso por el tratamiento farmacológico. El peso al nacer fue de 1730 g ($P < 3$) SDE -3,9 y la talla, de 41 cm ($P < 3$) SDE -7,3.

La resonancia magnética nuclear cerebral a los cinco meses de edad evidenció retardo de la mielinización, brazos anteriores de los núcleos basales no acorde a la edad en maduración cortical, subcortical y sustancia blanca, ectasia de los ventrículos laterales y adelgazamiento del cuerpo calloso. Presentó criptorquidia izquierda grado I A y pie valgo bilateral congénito.

DISCUSIÓN

Los individuos con la T18 en mosaico presentan un fenotipo muy variable que, en algunos casos, puede dificultar el diagnóstico.⁴ Ante la presencia de múltiples anomalías congénitas y del desarrollo, se indica realizar el estudio citogenético, el cual permitirá confirmar el diagnóstico y precisar el tipo de alteración cromosómica.⁵

En ningún caso, se presentó consanguinidad parental y los estudios citogenéticos realizados a los padres fueron normales. En el caso 3, las dismorfias faciales fueron atípicas (*Figura 2*). Los casos 1 y 2 presentaron fenotipo similar con diferente porcentaje de células con T18. Por su parte, el caso 5, con un menor porcentaje de células con T18 que el caso 4, presentó un fenotipo más grave (*Tabla 1*). Con esto, se corrobora lo complejo en la correlación clínica. Además, no es posible predecir el porcentaje de células con T18 en las neuronas, gónadas u otros órganos que puede orientar esta correlación.¹

La mayor serie de casos estudiados en la literatura incluyó a 33 individuos con T18 en mosaico; la mayoría de los individuos sobrevivieron a largo plazo. Sin embargo, esto

no ocurre siempre así. Además, 9/16 (56%) de los casos con menos de 50% de células trisómicas en leucocitos presentaron inteligencia normal. No obstante, 5/16 (31%) de los casos con más de 50% de células trisómicas en leucocitos presentaron inteligencia normal. Con ello, se resalta la dificultad de predecir la supervivencia e inteligencia sobre la base del estudio citogenético.¹

La evaluación médica en la T18 debe ser interdisciplinaria con el objeto de brindar oportuna y completa atención médica. En todos los casos, se les brindó apoyo psicológico a los padres. Además, se ha asociado la T18 en mosaico con hepatoblastoma^{4,6,7} y, en un caso, con linfoma de Hodgkin.² Es por esto por lo que, aparte de las evaluaciones realizadas, los pacientes deben ser seguidos por la Unidad de Oncología Pediátrica ante el posible riesgo de presentar cáncer.

La realización del estudio citogenético permite ofrecer un oportuno asesoramiento genético; presenta un riesgo de recurrencia menor de 1% en casos de trisomía en mosaico mientras que los padres no sean portadores de alteraciones cromosómicas o la edad materna no aumente este riesgo.

Esta es la mayor serie de casos presentada por una institución, lo que puede deberse a que es un centro de referencia del occidente de Venezuela, ya que los pacientes estudiados son procedentes de cuatro estados diferentes. ■

REFERENCIAS

1. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues. *Am J Med Genet A* 2007;143A(5):505-17.
2. Motta S, Sala D, Sala A, et al. Hodgkin lymphoma in a patient with mosaic trisomy 18: First clinical observation. *Am J Med Genet A* 2016;170(3):777-80.
3. Banka S, Metcalfe K, Clayton-Smith J. Trisomy 18 mosaicism: report of two cases. *World J Pediatr* 2013;9(2):179-81.
4. Fernández KS, Baum R, Fung B, et al. Chemoresistant hepatoblastoma in a patient with mosaic trisomy 18 treated with orthotopic liver transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(3):498-500.
5. Fitas AL, Paiva M, Cordeiro AI, et al. Mosaic trisomy 18 in a five-month-old infant. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:929861.
6. Pereira EM, Marion R, Ramesh KH, et al. Hepatoblastoma in a mosaic trisomy 18 patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(4):e145-8.
7. Ahmad N, Wheeler K, Stewart H, et al. Hepatoblastoma in a mosaic trisomy 18 child with hemihypertrophy. *BMJ Case Rep* 2016;2016.pii: bcr2015211380.

Errores en la prescripción de medicación durante la realización de reanimaciones y otras urgencias pediátricas simuladas

Mistakes in drug prescription during simulated pediatric resuscitations and other urgency procedures

Dr. Diego Enriquez^a, Dr. Raúl Gómez Traverso^a, Enf. Prof. Siloína Brizuela^a y Dr. Edgardo Szyl^b

RESUMEN

Introducción. La probabilidad de incurrir en errores en la prescripción de drogas es importante en pediatría y aumenta considerablemente en situaciones de emergencia.

Material y métodos. Estudio prospectivo observacional. Se analizaron las prescripciones escritas durante 23 jornadas de simulación de urgencias pediátricas.

Resultados. En 94 casos simulados, participaron 96 médicos. Se analizaron 44 prescripciones en papel (48%), que incluían 120 dosis. Se hallaron errores en 12 medicaciones (10%, IC 95%: 5,5-17,2). Se atribuyó como principal causa de error el estrés.

Conclusiones. La ocurrencia de errores en la prescripción de medicamentos durante las sesiones de simulación de emergencias pediátricas fue frecuente.

Palabras clave: simulación médica, errores médicos, prescripción de medicamentos, reanimación, dosis.

ABSTRACT

Introduction. The probability of making mistakes in the prescription of medicines is high in pediatrics, and substantially increases in emergency situations.

Material and methods. This prospective observational study analyzed the prescriptions issued by physicians during 23 cardiopulmonary resuscitation pediatric emergency training sessions.

Results. During 94 simulated cases, 96 physicians participated. Forty-four prescriptions on paper were analyzed (48%) including 120 doses. Twelve medication errors were found (10%, CI 95%: 5.5-17.2). Stress was identified as the primary cause of prescription mistakes.

Conclusions. Drug prescription mistakes frequently occurred during pediatric emergency simulations.

Key words: medical simulation, medical errors, prescription of drugs, resuscitation, dosage.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.294>

- a. Simulación Médica Roemmers (SIMMER), Buenos Aires, Argentina.
- b. Oklahoma University Health Science Center (OUHSC), Oklahoma City, Estados Unidos de América.

Correspondencia:
Dr. Diego Enriquez:
dsenriquez2000@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-9-2016
Aceptado: 28-12-2016

Cómo citar: Enriquez D, Gómez Traverso R, Brizuela S, et al. Errores en la prescripción de medicación durante la realización de reanimaciones y otras urgencias pediátricas simuladas. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):294-299.

INTRODUCCIÓN

El error médico ha sido reconocido con mayor frecuencia en los últimos años, prácticamente, en todos los ámbitos de la salud. Se han detectado errores en diferentes aspectos del cuidado médico y de enfermería, tanto en la etapa diagnóstica como terapéutica, pero, en especial, en la administración de medicamentos.¹⁻⁸

La probabilidad de incurrir en errores en el cálculo y prescripción de drogas es mayor en pediatría que en el resto de las especialidades, seguramente, debido a que se requiere un cálculo por kilo de peso. Se han descrito tasas de error en la medicación de niños hospitalizados, que van desde el 20% al 40%, y son más frecuentes en la Sala de Emergencia.^{6,9-11} También son frecuentes los eventos adversos asociados a drogas administradas en población pediátrica, y la mayor parte de estos son prevenibles.¹²

Existe un escaso conocimiento de los errores médicos que ocurren en el contexto de la atención en la emergencia pediátrica y de los errores que se cometen en la atención pediátrica prehospitalaria.¹³

Además, el impacto emocional de los errores médicos en la asistencia sanitaria sobre el personal no se debe subestimar.^{14,15} Si bien existen guías acerca de la forma de comunicar errores a los familiares de pacientes, y la conveniencia de hacerlo, las emociones, como la incertidumbre y el miedo, pueden llevar a las personas a tomar decisiones de actuación en contra de lo éticamente correcto.^{14,16,17} Una de las experiencias más difíciles

tanto para los médicos como para los enfermeros es darse cuenta de que cometieron un error que pudo haber afectado al paciente. La conducta prevalente en el pasado era el ocultamiento, el silencio profesional y la vergüenza, pero esto está comenzando a modificarse. De hecho, muchas organizaciones profesionales en el campo de la medicina y el derecho recomiendan reconocer el error y disculparse por el daño causado, ya que la apertura y la honestidad mejoran la calidad y seguridad de la atención.¹⁴

Además, la evaluación sistemática del desempeño de equipos tanto prehospituarios como hospitalarios durante las reanimaciones reales es difícil. Los simulacros de reanimación pueden alcanzar el objetivo de brindar seguridad a la hora de prescribir medicamentos, si se lo plantea dentro del conjunto de competencias por cumplir.^{13,18,19}

El objetivo principal de este estudio fue determinar la cantidad de errores de prescripción en los que incurrían los médicos durante la realización de simulaciones de emergencias pediátricas en nuestro medio. Secundariamente, fue explorar acerca del impacto emocional de los errores cometidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo observacional. Se analizaron las prescripciones escritas por los médicos durante las jornadas de reanimación cardiopulmonar (RCP) y otras urgencias pediátricas realizadas en nuestro centro de Simulación Médica Roemmers (SIMMER), Buenos Aires, de marzo a junio de 2014. Los profesionales que participaron de las jornadas de RCP pediátrica con simulación de alta fidelidad fueron autoconvocados a través de inscripciones previas en grupos por institución. La finalidad de las jornadas fue siempre la de brindar capacitación en el manejo de patologías de urgencia pediátricas con la necesidad de realizar RCP de distinta complejidad. Durante las jornadas de simulación, los casos clínicos simulados no fueron siempre los mismos y dependían del nivel medio de experiencia del grupo de participantes, evaluado según los años de ejercicio. En general, además de una parte del desarrollo de habilidades prácticas (manejo avanzado de la vía aérea, colocación de accesos vasculares y RCP básico), se brindaron, al menos, cuatro casos clínicos simulados de emergencias en pacientes pediátricos. Se evaluó la ocurrencia de errores en las prescripciones

durante el desempeño del grupo y nunca en forma individual.

Antes del comienzo de las jornadas, se les ofreció a los participantes brindar su consentimiento para la posterior utilización del material registrado durante ellas, sin identificación personal, en estudios de investigación. Durante el desarrollo de los casos clínicos simulados, se les solicitó, a través de la enfermera (personal confederado del centro con un guion preestablecido), que registraran en papel la totalidad de las prescripciones que realizaban, para lo cual se les proveyeron planillas en blanco diseñadas con encabezados institucionales a tal fin.

A todos los participantes se les brindó la posibilidad de utilizar el elemento que consideraran necesario para poder asistir durante la RCP. Esto incluía expresamente cintas de tipo Broselow,⁸ calculadoras y cuadernillos propios traídos por los participantes.

El desempeño de los participantes se registró en forma digital e incluyó las sesiones de *debriefing*.²⁰ *Debriefing* es un anglicismo que se refiere a las reuniones de evaluación y devolución teóricas, inmediatamente posteriores a las acciones realizadas durante cada simulación.

Se revisaron las planillas confeccionadas y se determinaron el número y el tipo de errores de todas las dosis de medicación indicadas. Se registró el nombre de la droga prescrita, así como la dosificación, las diluciones y las vías de administración empleadas. Se definieron como errores un cálculo de, más o menos, diez veces la dosis correcta o aquella dosis que superaba el máximo aconsejado.²¹ Cuando el peso corporal fue calculado, se tomó como errada la diferencia de, al menos, un 25% con respecto al real por edad y contextura del simulador utilizado. Se presentaron diferentes escenarios a lo largo de las jornadas. Durante el *debriefing*, se indagó, entre todos los participantes, en el caso clínico simulado, acerca de las posibles causales de los errores cometidos, además del impacto emocional producido al descubrir el hecho de haber incurrido en ellos.²⁰ El dato fue recabado por el/ los instructor/es a cargo del *debriefing*. Se tomó nota de aquello que los médicos opinaban al respecto (generalmente, los responsables de la función de administración de drogas y accesos vasculares en el equipo de RCP). Por consenso dentro del equipo de instructores del centro, se simplificaron las opiniones entre las más frecuentes escuchadas tanto para las emociones

como para las posibles causas que motivaron el error. Durante estas reuniones, los instructores promovían la aprobación o modificación por parte de los participantes de la versión simplificada.

Se mostraron los números absolutos y las frecuencias para los parámetros observados y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Se realizaron 23 jornadas, que incluyeron 94 casos simulados (promedio de 4 por jornada), en las que participaron, en total, 96 médicos (73 residentes y 23 pediatras de planta). La capacitación previa de los médicos participantes fue variable, aunque predominaron los residentes en formación de la especialidad de Pediatría. Todos ellos brindaron su consentimiento para utilizar los registros para investigación. Se obtuvo un registro de la prescripción médica en papel solo en el 48% de los casos simulados ($n = 44$), que incluyeron un total 120 dosis, y el análisis se realizó exclusivamente sobre estos números. El resto de las indicaciones de drogas fueron realizadas en forma oral. Los motivos principales de la falta de documentación se debieron a la negación, por parte de algunos médicos, de confeccionarla en el contexto de una emergencia y a pérdidas involuntarias o graves deterioros del papel al final del caso.

Cabe destacar que los cálculos de frecuencias se realizaron sobre las 44 planillas evaluadas y las 120 medicaciones incluidas en el total de estas, y que no correspondieron exactamente al 100% de los participantes, puesto que fue, en general, un médico designado por el equipo el que las confeccionó.

En la *Tabla 1*, se detallan las drogas utilizadas y la frecuencia de los errores cometidos durante su prescripción.

El error en la elección de la vía de administración se observó en 4 indicaciones escritas de adrenalina endovenosa en vez de intramuscular, todas ellas en los casos de anafilaxia.

Además, el peso corporal fue erróneamente calculado en 5 casos (11,4%).

Nueve de las planillas de indicación escritas (20%) mostraron información incompleta, mientras que la caligrafía fue legible en el 100% de los casos.

El único elemento utilizado por los participantes para calcular las dosis fue la calculadora.

Durante el *debriefing*, los participantes atribuyeron como causales de error, principalmente, el sometimiento al estrés de la situación y la falta de utilización de alguna "ayuda cognitiva" relacionada para facilitar la toma de decisiones y la determinación de dosis.

Las emociones referidas con más frecuencia por los participantes vinculadas con el reconocimiento de los errores fueron un sentimiento de frustración, amortiguado por haber cometido el error sobre un simulador en vez de sobre un paciente real, el miedo al litigio, el impacto negativo sobre la reputación del profesional y la preocupación sobre la forma de revelar la existencia del error a la familia.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, durante emergencias pediátricas simuladas, se comprobó la ocurrencia frecuente de errores en la prescripción de medicamentos y que esta situación generaba sentimientos de frustración y preocupación entre los médicos participantes.

La utilización de simuladores puede mejorar el abordaje de los errores en los procesos de prescripción y administración de drogas, puesto

TABLA 1. Errores en la prescripción de las diferentes drogas utilizadas durante los casos de emergencias pediátricas simuladas

Medicación prescripta	Dosis revisadas	Dosis con algún tipo de error	Proporción (IC 95%)
Adrenalina	57	4	7,0 (2,3-17,8)
Adenosina	23	3	13,0 (3,4-34,7)
Diazepam	22	2	9,1 (1,6-30,6)
Sulfato de Mg	3	1	
Amiodarona	2	1	
Lorazepam	13	1	7,7 (0,4-37,9)
Total	120	12	10,0 (5,5-17,2)

IC: intervalo de confianza; Mg: magnesio.

que, en caso de detectárselos, no implicarían riesgos en pacientes reales, y la forma de encararlos puede ser más beneficiosa en términos de obtener cambios positivos de conducta en los individuos y modificación de los sistemas.

Durante la realización de este estudio, se utilizaron simuladores de alta fidelidad, drogas y equipos utilizados habitualmente en una RCP y otras urgencias en el ámbito hospitalario, acompañados por docentes y facilitadores en un medio ambiente que ayudaba a recrear situaciones con máximo realismo. Esto permite inferir que los errores cometidos por los participantes en los casos simulados se habrían producido también en situaciones reales. Este tipo de estrategias han sido ampliamente utilizadas, debido a la dificultad para acceder a los escenarios reales para evaluar el desempeño profesional.^{13,22-24}

El error en la determinación de dosis en condiciones de estrés, como puede ser una RCP, es más frecuente que en otras circunstancias.⁶

Se sabe que, en el Departamento de Emergencia Pediátrica, el sustrato de los errores incluye la falta de familiaridad del personal de salud para con el paciente, la presencia de problemas de salud complejos y graves, la diversidad de motivos de consulta, la situación emocional desfavorable, las interrupciones frecuentes y el poco tiempo disponible.¹³

A pesar de haber ofrecido a los participantes del presente estudio múltiples elementos que podrían disminuir la frecuencia del error, es notable que solo hayan utilizado calculadora y que el peso se haya estimado en forma empírica.

En un estudio reciente, que evaluó la administración de fármacos en el ámbito prehospitalario frente a una crisis convulsiva simulada de un paciente pediátrico, se observó una tasa de error en la administración del diazepam del 47%.¹³

En dicho estudio, las causas principales identificadas fueron la falta de habilidades de cálculo, la dificultad para calcular en situaciones de estrés, el olvido de la dosis correcta y la estimación inadecuada del peso.¹³

En un análisis retrospectivo acerca de errores en la Sala de Neonatología, un estudio español encontró un 16% de errores en los medicamentos.²⁵ Además, Hoyle y colaboradores reportaron una tasa de error del 60% entre personal paramédico que asistía a 230 pacientes pediátricos.⁶

En otro estudio más reciente, en un escenario simulado en atención prehospitalaria con

personal paramédico, en 28% de los casos, la dosis de adrenalina fue inapropiada.²⁴

La tasa de error que se encontró en el presente estudio fue menor que en estas últimas series publicadas, quizás por tratarse de personal que trabajaba más frecuentemente con población pediátrica y debido a que las definiciones de error utilizadas en cada estudio fueron diferentes.^{13, 24,25}

Este estudio muestra el valor de la simulación para descubrir errores no anticipados y para identificar factores que predisponen al error.

Los errores en la dosificación de los fármacos son los eventos adversos prevenibles más comúnmente informados en pacientes pediátricos. La probabilidad de estos errores aumenta con las condiciones de trabajo bajo estrés. Algunos estudios previos describieron que, aunque el 85% de los residentes de Pediatría utilizaron ayudas cognitivas para las situaciones de RCP, el 25% de ellos cometían errores en la elección del tratamiento adecuado.¹

Las ayudas cognitivas o las ayudas de memoria (como las tarjetas con las dosis de los fármacos) pueden prevenir muchos errores, aunque no todos. Otras estrategias recomendadas para prevenir este tipo de errores incluyen el proporcionar educación continua práctica sobre la administración de medicamentos pediátricos y diluciones de drogas, el uso de jeringas para facilitar la medición de los volúmenes calculados de los medicamentos en el contexto de un caso simulado, computarizar las indicaciones con aplicativos específicos e incluir alertas inteligentes a dichos procesos.^{22,26-31}

En cuanto a la comunicación del error, a pesar del acuerdo general en que lo mejor es revelar la verdad, con frecuencia, los profesionales son renuentes a informar sobre los errores médicos.³² En la práctica diaria, hay muchos factores que influyen en la toma de decisiones, como el miedo al litigio, el impacto negativo sobre la reputación del profesional, la pérdida de privilegios o la licencia médica, la preocupación sobre revelar la existencia del error a la familia y la falta de certezas acerca de la influencia del error en el desenlace clínico del paciente.^{14,15,33}

En un trabajo realizado sobre la simulación de emergencias prehospitalarias, se detectaron 5 temas clínicamente importantes, surgidos del desempeño de los equipos y de las sesiones de análisis y reflexión: administración de oxígeno, uso y organización del equipo, medición de la glucemia, administración de fármacos y RCP inapropiada.¹³

En nuestro trabajo, el objetivo estuvo únicamente enfocado en el error de prescripción de medicamentos y su impacto emocional durante simulaciones de RCP en ámbitos hospitalarios. Se entiende que, en futuros trabajos, cuantificar el resto de los aspectos podría ser de utilidad.

El hecho de contar con poco menos del 50% de las prescripciones realizadas en papel, más allá de las justificaciones enunciadas por los participantes, puede sesgar los resultados, pero, con seguridad, esto representa lo que sucede en la práctica real.

Alrededor de la mitad de las indicaciones de administración de drogas fueron exclusivamente orales, por lo que no se pudo contar con las prescripciones escritas para ser evaluadas y se omitió cuantificar sus motivos. Además, la inclusión de médicos con mayor nivel de formación fue escasa, lo que impidió comparar el desempeño entre profesionales con diferente grado de experiencia.

Otra debilidad del presente trabajo fue que, durante el *debriefing*, solo se registraron algunas de las variables conocidas asociadas al error, como la sobrecarga laboral, la fatiga, los conocimientos inadecuados, la destreza insuficiente, la escasa experiencia, la falla del equipamiento, las limitaciones del diseño de los equipos, los factores del paciente, la comunicación intraequipo deficiente, los factores ambientales y los factores del sistema.¹⁵ Futuras investigaciones debieran incluir, al menos, estos aspectos en el *debriefing* y, eventualmente, corregir el accionar de los participantes en casos reales.

CONCLUSIONES

La ocurrencia de errores en la prescripción de medicamentos durante las sesiones de simulación de emergencias pediátricas fue frecuente. Su reconocimiento generó, principalmente, sentimientos de frustración y preocupación entre los médicos pediatras participantes. ■

REFERENCIAS

1. Ceriani Cernadas JM. Errores de diagnóstico en la práctica médica. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):194-5.
2. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1897-903.
3. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. *Pediatrics* 2012;129(5):916-24.
4. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987;79(5):718-22.
5. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, Wong IC. The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients. *Arch Dis Child* 2010; 95(2):113-8.
6. Hoyle JD, Davis AT, Putman KK, Trytko JA, et al. Medication dosing errors in pediatric patients treated by emergency medical services. *Prehosp Emerg Care* 2012;16(1):59-66.
7. Maidment ID, Lelliott P, Paton C. Medication errors in mental healthcare: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2006;15(6):409-13.
8. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama* 2001;285(16):2114-20.
9. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, Barber N. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug Saf* 2004;27(9):661-70.
10. Selbst SM, Fein JA, Osterhoudt K, Ho W. Medication errors in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1999;15(1):1-4.
11. Marino BL, Reinhardt K, Eichelberger WJ, Steingard R. Prevalence of errors in a pediatric hospital medication system: implications for error proofing. *Outcomes Manag Nurs Pract* 2000;4(3):129-35.
12. Kunac DL, Kennedy J, Austin N, Reith D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. *Paediatr Drugs* 2009;11(2):153-60.
13. Lammers R, Byrwa M, Fales W. Root causes of errors in a simulated prehospital pediatric emergency. *Acad Emerg Med* 2012;19(1):37-47.
14. Bell SK, Mann KJ, Truog R, Lantos JD. Should we tell parents when we've made an error? *Pediatrics* 2015;135(1):159-63.
15. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. *BMJ* 2000;320(7237):726-7.
16. Jackson J. Telling the truth. *J Med Ethics* 1991;17(1):5-9.
17. Truog RD, Browning DM, Johnson JA, Gallagher TH. Talking with patients and families about medical error: A guide for education and practice. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2010.
18. Kim J, Neilipovitz D, Cardinal P, Chiu M. A comparison of global rating scale and checklist scores in the validation of an evaluation tool to assess performance in the resuscitation of critically ill patients during simulated emergencies (abbreviated as "CRM simulator study IB"). *Simul Healthc* 2009;4(1):6-16.
19. Lammers RL, Byrwa MJ, Fales WD, Hale RA. Simulation-based assessment of paramedic pediatric resuscitation skills. *Prehosp Emerg Care* 2009;13(3):345-56.
20. Enriquez D, Gomez Traverso R, Szyld E. Comportamiento de médicos residentes de pediatría durante una simulación clínica de un caso de madre violenta en una emergencia pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):232-236.
21. Kaufmann J, Laschat M, Wappler F. Medication errors in pediatric emergencies: a systematic analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(38):609-16.
22. Dudas RA, Barone MA. Can medical students identify a potentially serious acetaminophen dosing error in a simulated encounter? a case control study. *BMC Med Educ* 2015;15:13.
23. Fuerch JH, Yamada NK, Coelho PR, Lee HC, et al. Impact of a novel decision support tool on adherence to Neonatal Resuscitation Program algorithm. *Resuscitation* 2015; 88:52-6.
24. Lammers RL, Willoughby-Byrwa M, Fales WD. Errors and error-producing conditions during a simulated, prehospital, pediatric cardiopulmonary arrest. *Simul Healthc* 2014;9(3):174-83.
25. Campino Villegas AC, López Herrera M, García Franco M, López de Heredia Goya I, Valls i Soler A. Errores en la

- prescripción y transcripción de medicación en una unidad neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(4):330-5.
26. Vardi A, Efrati O, Levin I, Matok I, et al. Prevention of potential errors in resuscitation medications orders by means of a computerised physician order entry in paediatric critical care. *Resuscitation* 2007;73(3):400-6.
 27. Moreira ME, Hernandez C, Stevens AD, Jones S, et al. Color-Coded Prefilled Medication Syringes Decrease Time to Delivery and Dosing Error in Simulated Emergency Department Pediatric Resuscitations. *Ann Emerg Med* 2015;66(2):97-106.e3.
 28. Stevens AD, Hernandez C, Jones S, Moreira ME, et al. Color-coded prefilled medication syringes decrease time to delivery and dosing errors in simulated prehospital pediatric resuscitations: A randomized crossover trial. *Resuscitation* 2015;96:85-91.
 29. Lee J, Han H, Ock M, Lee SI, et al. Impact of a clinical decision support system for high-alert medications on the prevention of prescription errors. *Int J Med Inform* 2014;83(12):929-40.
 30. Sethuraman U, Kannikeswaran N, Murray KP, Zidan MA, et al. Prescription errors before and after introduction of electronic medication alert system in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2015;22(6):714-9.
 31. Barbagelata EI. Implementación de estrategias de prevención de errores en el proceso de administración de medicamentos: un enfoque para enfermería en cuidados intensivos. *Rev Méd Clín Las Condes* 2016;27(5):594-604.
 32. Murphy JG, McEvoy MT. Revealing medical errors to your patients. *Chest* 2008;133(5):1064-5.
 33. Moskop JC, Geiderman JM, Hobgood CD, Larkin GL. Emergency physicians and disclosure of medical errors. *Ann Emerg Med* 2006;48(5):523-31.



Sociedad Argentina de Pediatría
 Dirección de Congresos y Eventos
 Filial Córdoba





38° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA

"Desafío, oportunidad y esperanza"

26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017

SÍDUS

Oficina Superdomo (Av. Corrientes 3400) Ciudad de Córdoba • Provincia de Córdoba	Centro de Convenciones Dinosaurio Matú (Rodríguez del Rusto 4081) Ciudad de Córdoba • Provincia de Córdoba
--	--

INVITADOS del EXTERIOR

<ul style="list-style-type: none"> • Dr. José Antonio Castro Rodríguez (Chile) • Dr. Ron Dagan (Israel) • Dra. Ruth Drael (Estados Unidos) • Dra. Sibylle Koblitzko (Alemania) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dra. Luc Adriana Matia-Zanoni (Estados Unidos) • Dra. Virginia Moyer (Estados Unidos) • Dr. Marco Saffedi (Brasil) • Dr. Fernando Stein (Estados Unidos)
--	---

FECHA LÍMITE para la PRESENTACIÓN de TRABAJOS LIBRES
 14 DE MAYO DE 2017

INFORMES e INSCRIPCIÓN

Sociedad Argentina de Pediatría • Filial Córdoba Corrientes 341 • 5000 Provincia de Córdoba Teléfono: (0351) 4253-383 E-Mail: cordoba@sap.org.ar Web: www.sapcordoba.com.ar	Sociedad Argentina de Pediatría • Entidad Matriz Av. Corrientes 1207 1425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires Teléfono: (011) 4821-8611 Fax: (011) 4821-8612 Interno 101 E-mail: congreso@sap.org.ar • Web: www.sap.org.ar
---	---

Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Resumen ejecutivo

Recommendation for therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Executive summary

Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica,
Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s38>

Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos").

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico agudo en el recién nacido (RN). La hipotermia terapéutica (HT) es, actualmente, el estándar de cuidado para disminuir la morbimortalidad en la población de expuestos. Con el objetivo de unificar criterios de atención de estos pacientes, el Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN) ha elaborado la siguiente recomendación.

Identificación de los recién nacidos con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica candidatos a recibir tratamiento con hipotermia

- Edad gestacional (EG) \geq 35 semanas.
- Edad posnatal \leq 6 h de vida.
- Identificación de un evento centinela.

Criterios de inclusión

- pH de cordón o pH de sangre del bebé en la primera hora de vida \leq 7 y/o déficit de base \geq -12.
- Apgar a los 10 min \leq 5.
- Reanimación con ventilación a presión positiva durante más de 10 min.
- Encefalopatía **moderada a grave**.

Criterios de exclusión

- Pacientes con peso al nacer (PN) menor de 1800 gramos.

- Trastornos de la coagulación sanguínea que **no se corrigen** con la administración de plaquetas, plasma y/o crioprecipitados.
- Pacientes cuyo estado general o condición clínica es muy grave y se acuerda con los padres la futilidad del tratamiento.

Manejo en la sala de partos

Se recomienda lo siguiente:

- Iniciar la reanimación con aire ambiente, según las guías de reanimación cardiopulmonar (RCP) neonatal de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), aumentando la concentración de oxígeno al 100% cuando se realizan compresiones torácicas (RCP avanzado) y disminuyéndola una vez que recupera la frecuencia cardíaca o de acuerdo con la saturometría.
- Utilizar saturometría de pulso.
- Colocar un monitor electrocardiográfico.
- La adrenalina debe ser preparada y administrada según se establece en el *Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal de la Sociedad Argentina de Pediatría*. Se deben evitar las expansiones bruscas de la volemia y administración de bicarbonato y/o calcio en forma de bolo.
- **Evitar la hipertermia, $T^{\circ} > 37^{\circ}C$, e hipotermia, temperatura por**

Correspondencia:

Dra. Silvia Fernández Jonusas:
silvia.fernandez@
hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 20-11-2016

Aceptado: 29-11-2016

Cómo citar: Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115 Supl 3:s38-s52

debajo de 33 °C. Cuando se inicia reanimación en pacientes de 35 o más semanas, se sugiere **apagar la fuente de calor y colocar el sensor de temperatura central al paciente, una vez establecida la ventilación y una frecuencia cardíaca adecuada**, manteniendo un monitoreo de esta con valores de **temperatura central** en 35 °C hasta decidir si debe ser incluido en un programa de hipotermia terapéutica. Si el paciente se encuentra en un hospital de baja complejidad, se deberá iniciar el trámite de derivación lo antes posible.

- Realizar un **estado ácido-base de cordón umbilical o de sangre arterial lo más cercano posible al nacimiento.**
- Evitar **la hiperventilación**, que podría conducir a hipocapnia, vasoconstricción cerebral y disminución del flujo sanguíneo cerebral.
- Realizar un chequeo de la glucemia para evitar la hipoglucemia posterior a la reanimación.
- **Informar a los padres** la condición clínica del bebé.
- **Informar a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)** la situación clínica del paciente.

Traslado intra- y extrahospitalario

En el caso de incluirse en protocolo de hipotermia debe realizarse con lo siguiente:

- Incubadora de transporte. Se debe mantener la temperatura corporal entre 34 °C y 35 °C, y el rango de temperatura rectal entre 33 °C y 34 °C con controles cada 15 minutos.
- **Saturometría continua y monitoreo electrocardiográfico.** Activo control de todos los signos vitales.
- Se debe controlar y registrar la temperatura rectal cada 15 minutos.
- Se debe colocar un acceso venoso con flujo apropiado de glucosa.
- Se debe monitorear la glucemia (70-120 mg/dl).

MANEJO DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA

El tratamiento con hipotermia moderada debe llevarse a cabo en **unidades de Neonatología de nivel terciario con capacidad de atención multidisciplinaria y con protocolos estandarizados.**

Medidas generales

Se debe monitorear la **temperatura central** con una sonda rectal introducida de 5 a 6 cm en el recto o esofágica para evitar episodios de hipertermia

o hipotermia excesiva (< 33 °C). Se recomienda obtener un valor de temperatura no invasiva. Una temperatura esofágica de 33,5 °C se corresponde con una temperatura superficial de 31,5 °C a 32 °C. Todas las decisiones clínicas deben ser tomadas sobre la base de la temperatura central.

La hipotermia debe ser iniciada dentro de las 6 h del nacimiento a 33,5 °C si es corporal total y, si es selectiva, el rango de temperatura central es de 34 °C-35 °C; la duración debe ser de 72 h.

La *Tabla 1* resume los aspectos más importantes para tener en cuenta en el manejo del paciente durante el tratamiento con hipotermia.

Pasos iniciales del tratamiento

- La preparación del equipo de hipotermia demora, aproximadamente, 30-40 minutos, por lo que es importante considerar este punto.
- Si se dispone de un monitor, se debe iniciar la monitorización continua de la función cerebral mediante electroencefalograma de amplitud integrada (EEG_a).
- Se debe dar información a los padres acerca del tratamiento que va a recibir el niño.

Fases

Existen 3 fases en el tratamiento, que tiene como objetivo alcanzar una temperatura determinada, sostenerla en ese nivel durante 72 h y permitir el recalentamiento en forma lenta.

Fase de enfriamiento

El objetivo es reducir la temperatura central a 33 °C-34 °C en la hipotermia corporal total y a 34 °C-35 °C en la selectiva de la cabeza en 30-40 minutos. El enfriamiento debe ser más lento en niños con necesidades de oxígeno mayores de 50% o si aumentan más de 30% sobre el valor inicial, debido al riesgo de hipertensión pulmonar. La presencia de hipertensión pulmonar no contraindica esta terapia.

Fase de mantenimiento

En esta etapa, el objetivo es mantener la temperatura deseada durante 72 h en forma estable. Puede ser necesario prolongar su duración según la respuesta del paciente al recalentamiento (presencia de convulsiones).

En ninguna circunstancia, el tratamiento con hipotermia debe suspenderse por la mejoría

del estado neurológico del RN (ni clínico ni del registro del EEGa).

Es importante mantener el confort del paciente. Está indicada la sedación con morfina en dosis **menores** que las habituales por metabolismo hepático reducido y luego titular la respuesta.

Fase de recalentamiento

El objetivo de esta etapa es regresar al niño a la

temperatura normal en forma lenta y controlada. Se estima un incremento de 0,2 °C-0,5 °C por hora.

Riesgos durante esta fase

Hiperkalemia, convulsiones e hipotensión arterial.

Luego de alcanzar una temperatura central de 36,5 °C - 37 °C, puede retirarse la sonda rectal o esofágica y continuar el control de la temperatura con mediciones periféricas.

TABLA 1. Aspectos más importantes para tener en cuenta en el manejo del paciente durante el tratamiento con hipotermia

Respiratorio Se debe intubar y ventilar en los siguientes casos:	<ul style="list-style-type: none"> • Respiraciones espontáneas ineficaces. • Desaturación a pesar de la administración de oxígeno (O₂) a flujo libre. • Insuficiencia respiratoria en los gases sanguíneos. • Crisis convulsivas tempranas que interfieran con la respiración. <p>La administración de O₂ mediante una cánula nasal probablemente sea una mejor estrategia que el uso de halo cefálico con el objetivo de evitar la hipertermia.</p> <p>Se debe monitorear la saturación de O₂ continua, con un objetivo de saturación preductal de 90% a 95%. Se deben realizar ajustes del respirador con los objetivos trazados de límites de presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) y presión parcial de oxígeno (PO₂).</p> <p>Se debe realizar estado ácido-base (EAB) de acuerdo con las necesidades del paciente.</p>
Cardiovascular	<p>Se debe realizar la monitorización cardiorrespiratoria continua con monitor multiparamétrico (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial).</p> <p>Se debe realizar una ecocardiografía.</p> <p>La hipotensión es una consecuencia común de la isquemia miocárdica.</p> <p>Solo si se sospecha hipovolemia, se deben dar 10-20 ml/kg de solución fisiológica.</p> <p>Se debe considerar administrar inotrópicos.</p> <p>Se debe recordar que la hipoxia produce alteración de las enzimas miocárdicas, por lo tanto, es aconsejable solicitar su dosaje al ingresar y posteriormente.</p> <p>Se deben monitorear los valores de ácido láctico.</p>
Metabólico	<p>Se deben realizar controles de glucemia y EAB.</p> <p>Se debe solicitar un hepatograma.</p> <p>Se debe asegurar el aporte de un flujo de glucosa suficiente para prevenir hipoglucemia y monitorear los niveles de glucosa para evitar hiperglucemia.</p> <p>Se deben evitar correcciones con bicarbonato teniendo en cuenta las causas de acidosis metabólicas para tratarlas.</p>
Líquidos y electrolitos	<p>Se debe colocar una sonda nasogástrica (SNG) abierta.</p> <p>Se deben restringir los fluidos a 40-50 ml/kg/día. La restricción de líquidos es esencial debido al riesgo de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) e insuficiencia renal.</p> <p>Se debe evaluar el ritmo diurético.</p> <p>Se debe realizar el control de electrolitos, calcio, magnesio, urea y creatinina.</p>
Nutricional	<p>Se debe iniciar nutrición parenteral total (NPT) desde el primer día de vida y considerar los beneficios de administrar calostro.</p>
Infectorológico	<p>Si existe la posibilidad de sepsis, se deben tomar cultivos de sangre y comenzar un tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina. Se debe realizar la curva de reacción en cadena de la polimerasa (<i>polymerase chain reaction</i>; PCR, por sus siglas en inglés) cuantitativa y, si los cultivos son negativos, suspender los antibióticos precozmente.</p>
Neurológico	<p>Si se dispone del equipo, se debe realizar un electroencefalograma de amplitud integrada (EEGa).</p> <p>Se debe realizar una ecografía cerebral para descartar malformaciones del sistema nervioso central (SNC) o hemorragias.</p>
Hematológico	<p>Se debe monitorear hematocrito, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) y fibrinógeno, y realizar las correcciones necesarias</p>

Monitoreo por electroencefalograma de amplitud integrada

De contar con este equipo, su uso aportará datos de convulsiones, pronóstico y trazado fácilmente interpretable.

Se amplían los conceptos referentes al monitor en la versión *on-line*.

Eventos adversos

Plaquetopenia, bradicardia, necrosis grasa subcutánea.

Estudio del sistema nervioso central con imágenes

La **resonancia magnética** (RMN) cerebral es el estudio de elección para evaluar la lesión hipóxico-isquémica del RN y se recomienda su realización luego del 4^{to} o 5^{to} día de vida y antes del día 10.

La **tomografía computarizada** ofrece menor definición y se restringe ante la sospecha de patología neuroquirúrgica.

La **ecografía cerebral** es inocua y altamente accesible, útil para tener una primera aproximación en caso de niños inestables.

Potenciales auditivos evocados automatizados: se debería realizar, al menos, un estudio antes del egreso del paciente de la Unidad.

Seguimiento del paciente

El alta del paciente con diagnóstico de EHI obliga a su inclusión en un programa de seguimiento multidisciplinario (pediatra, neurólogo, fisiatras de rehabilitación, psicólogos y servicio social) para su atención y la de su familia.



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

PEDIATRICS 2017 Jan;139(1)

Cuidado seco vs. antisépticos para el cuidado del cordón umbilical: estudio aleatorizado por clusters (*Gras-Le Guen C, et al. Dry care versus antiseptics for umbilical cord care: a cluster randomized trial*)

Comentario: Dr. Ernesto Alda. Jefe Servicio de Neonatología. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca.

J CYST FIBROS 2016;15(6):791-793

Fibrosis quística en Latinoamérica - Mejorar el conocimiento (*Silva Filho LV, et al. Cystic fibrosis in Latin America - Improving the awareness*)

Comentario: Dr. Fernando Rentería. Servicio de Neumonología. Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD 2017 Jan 19

YouTube: ¿Los videos de sus hijos enfermos son una fuente útil de información médica para otros padres? (*Katie Knight, et al. YouTube: are parent-uploaded videos of their unwell children a useful source of medical information for other parents?*)

Comentario: Dra. Paula Otero. Hospital Italiano de Buenos Aires.

N ENGL J MED 2017;376:11-20

Epidemiología de la Injuria renal aguda en niños y adultos jóvenes críticamente enfermos (*Ahmad Kaddourah, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults*)

Comentario: Dr. Daniel Buamscha. Área de Terapia Intensiva. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan - Dra. Alicia Fayad. Servicio de Nefrología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

PEDIATRICS 2016;138(2):e20154381

Validación del abordaje "paso a paso" en el manejo de lactantes pequeños con fiebre (*Borja Gomez, et al. Validation of the "step-by-step" approach in the management of young febrile infants*)

Comentario: Dr. José M. Ceriani Cernadas. Hospital Italiano de Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD 2017;102(3):224-231

Vacunación BCG al nacimiento y hospitalización en la primera infancia: un estudio clínico aleatorizado multicéntrico (*Stensballe LG, et al. BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomized clinical multicentre trial*)

Comentario: Dr. Matías Oleastro. Servicio de Inmunología y Reumatología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica

Guide for monitoring children's development in pediatric practice

Comité de Crecimiento y Desarrollo*

RESUMEN

El pediatra es el médico de cabecera de los niños y es el primero en ser consultado cuando surgen preocupaciones en el desarrollo. La identificación temprana, el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes constituyen un desafío cuando se atiende a un niño pequeño. Esta guía ofrece recomendaciones para la vigilancia del desarrollo, la pesquisa, la evaluación y el seguimiento de pacientes con retrasos y discapacidades del desarrollo.

Palabras clave: crecimiento y desarrollo, discapacidades del desarrollo, encuestas de atención de la salud, humanos, lactante, preescolar.

Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos").

ABSTRACT

The pediatrician is the best-informed professional to whom many families look to be the expert, not only on childhood illnesses but also on development. Early identification, diagnosis and monitoring of these patients are a real challenge for physicians who serve children. This guide provides recommendations for development monitoring, evaluation, diagnosis and follow up of patients with developmental delays and disabilities.

Key words: growth and development, developmental disabilities/diagnosis, developmental disabilities/epidemiology, health care surveys, humans, infant, child, preschool.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s53>

Cómo citar: Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 3:s53-s62.

Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica

Actualización de octubre de 2016 de la publicación de Archivos Argentinos de Pediatría 2007;105(1):71-73

Intrauterine growth restriction: endocrinological perspective *Update of the 2007 version (Arch Argent Pediatr 2007;105(1):71-73)*

Comité Nacional de Endocrinología

RESUMEN

La mayoría de los niños nacidos con bajo peso o restricción del crecimiento intrauterino desarrollan un crecimiento compensador que les permite alcanzar una talla final acorde a su talla objetivo genética. Sin embargo, en alrededor de un 15% de los niños, este crecimiento es insuficiente.

Tanto en los niños que presentan un adecuado crecimiento compensador y, por lo tanto, talla normal como en los niños que persisten bajos en la infancia, es necesario tener en cuenta que, si la pubertad se inicia en forma temprana, el pronóstico de talla final podría verse comprometido. Una intervención oportuna y adecuada podría mejorar la talla final.

También es importante el control del peso corporal, ya que su excesiva ganancia en la infancia se asocia a complicaciones metabólicas en la adolescencia y la vida adulta.

Palabras clave: retardo del crecimiento intrauterino, crecimiento, pubertad, enfermedades metabólicas.

Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos").

ABSTRACT

Most children born with low weight or intrauterine growth restriction develop catch-up growth that allows them to reach a final height according to their genetic target height. However, in about 15% of children this growth is insufficient.

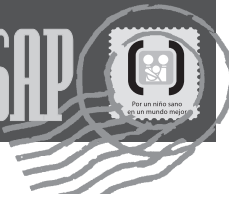
In both, children who have adequate compensatory growth and therefore normal height and children who remain low in childhood, it is necessary to take into account that if puberty starts early, the final height could be compromised. Timely and appropriate intervention could improve it.

Control of body weight is also important, as an excessive gain in childhood is associated with metabolic complications in adolescence and adult life.

Key words: intrauterine growth restriction, growth, puberty, metabolic alterations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.s63>

Cómo citar: Comité Nacional de Endocrinología. Restricción del crecimiento intrauterino: perspectiva endocrinológica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 3: s63-s67.



PEDIATRICS 2017 JAN;139(1)

Cuidado seco vs. antisépticos para el cuidado del cordón umbilical: estudio aleatorizado por clusters

Dry care versus antiseptics for umbilical cord care: a cluster randomized trial

Gras-Le Guen C, Caille A, Launay E, Boscher C, Godon N, et al.

Resumen

Introducción y objetivos: En los países desarrollados, donde la onfalitis es infrecuente y la mortalidad relacionada es nula, no se han demostrado los beneficios del uso de antisépticos para el cuidado del cordón umbilical. Nuestro objetivo fue evaluar la no inferioridad del cuidado seco en comparación con el uso de antisépticos en Francia, donde esto está ampliamente difundido.

Métodos: Estudio de no inferioridad aleatorizado por clusters, en 2 periodos cruzados, en 6 unidades maternas de Francia. Se incluyeron todos los recién nacidos con más de 36 semanas de gestación. Las unidades de maternidad fueron asignadas en forma aleatoria al cuidado del cordón con el antiséptico habitual o a utilizar cuidado seco del cordón por un periodo de 4 meses. Luego las unidades rotaron al otro método de cuidado durante los 4 meses siguientes.

La variable principal de resultado fue onfalitis neonatal, determinada por un comité independiente que desconocía el tipo de cuidado, según los datos disponibles de fotografías, clínica y bacteriología. Se utilizó un margen de no inferioridad de 0,4%. Se realizó el análisis por protocolo y por intención de tratamiento.

Resultados: Entre los 8698 participantes, hubo 3/4293 (0,07%) casos de onfalitis en los recién nacidos del grupo con cuidado seco y ningún caso en los 4404 recién nacidos con cuidado con antisépticos (diferencia cruda 0,07; IC 95% -0,03 a 0,21). La infección neonatal tardía, la percepción de los padres de dificultades en el cuidado y el tiempo de caída del cordón no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusiones: El cuidado seco no fue inferior con respecto al uso de antisépticos para prevenir la onfalitis en niños nacidos de término en un país desarrollado. Por lo tanto, el uso de antisépticos

para el cuidado del cordón es innecesario, limitante y caro para los países de altos ingresos y puede ser reemplazado por el cuidado seco.

Comentario

El cuidado del cordón umbilical (CU) antes de su caída, continua siendo tema de discusión en la atención de recién nacidos (RN). Las infecciones son la principal causa prevenible de mortalidad neonatal en países con recursos económicos y sanitarios deficientes. La higiene del CU suele ser fundamental en esta prevención dado el fácil acceso de una infección umbilical al torrente circulatorio.

Las diferentes poblaciones asistidas imposibilitan una homogeneidad de conductas; el secado natural del CU ("manteniéndolo seco y limpio") como conducta recomendada en países con altos recursos,¹ podría ser altamente peligroso en regiones con limitadas condiciones sanitarias y ambientales.²

El reporte clínico del Comité para el feto y el RN de la AAP³ aconseja el uso tópico de antisépticos en el CU (principalmente clorhexidina al 4%) en regiones con escasos ingresos o carencias estructurales, y el secado natural en poblaciones controladas.

El presente estudio realizado en Francia, compara dos métodos en el cuidado del CU en seis hospitales universitarios: uso de antisépticos locales, ampliamente difundido en ese país y secado natural. El objetivo principal fue diagnosticar infección confirmada del CU (onfalitis) durante el primer mes de vida.

La metodología utilizada fue interesante: estudio de no inferioridad (margen de 0,4%) por cluster aleatorizado, durante dos periodos cruzados de cuatro meses cada uno; complejo diseño que requiere más participantes para obtener mejor poder estadístico utilizando complejos análisis.

Incluyeron 8698 RN de término que permanecieron en internación conjunta con su madre. El grupo control higienizaba el CU con los antisépticos utilizados rutinariamente en cada hospital; el grupo estudio, secado natural.

Presentaron onfalitis 3 RN del grupo estudio (0,07%) y ninguno en el grupo control. Asimismo la caída del CU fue promedio 10 días en el grupo estudio y 11 en el control.

Resultados similares obtuvimos en nuestro estudio, con muy baja prevalencia de onfalitis y caída del CU antes (un día) en el grupo con secado natural.⁴

Como conclusión podemos afirmar que el secado natural CU es un método efectivo, no inferior al uso de antisépticos locales, siempre que las poblaciones

de RN asistidas tengan adecuado control evolutivo y elementos sanitarios básicos asegurados.

Dr. Ernesto Alda

Médico Pediatra Neonatólogo. SAP y ANM.
Jefe Servicio de Neonatología.
Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca.
Docente Carrera de Medicina.
Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

1. Zupan J, Garner P, Omari AA. Topical umbilical cord care at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD001057.
2. Mir F, Tikmani SS, Shakoor S, et al. Incidence and etiology of omphalitis in Pakistan: a community-based cohort study. *J Infect Dev Ctries* 2011;5(12):828-33.
3. Stewart D, Benitz W. Umbilical cord care in the newborn infant. *Pediatrics* 2016;138(3):e20162149.
4. Covas MC, Alda E, Medina MS, et al. Higiene del cordón umbilical con alcohol comparado con secado natural y baño antes de su caída, en recién nacidos de término: ensayo clínico controlado aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(4):305-13.

J CYST FIBROS 2016;15(6):791-793

Fibrosis quística en Latinoamérica - Mejorar el conocimiento

Cystic fibrosis in Latin America - Improving the awareness

Silva Filho LV, Castaños C, Ruíz HH.

Resumen

La carga de la fibrosis quística (FQ) en Latinoamérica se está incrementando y es significativa en relación a otras regiones del mundo. En esta comunicación breve evaluamos la situación actual en algunos países de Latinoamérica y efectuamos sugerencias sobre posibles direcciones a enfocar en el futuro. Discutimos el trabajo que resta para descifrar cómo los factores genéticos, ambientales y médicos interactúan e influyen la evolución en diferentes grupos étnicos. También consideramos la necesidad de coherencia tanto en la investigación como en el acceso a los servicios a lo largo de Latinoamérica, incluyendo los registros de FQ, programas de pesquisa neonatal, acceso a profesionales de la salud especializados en FQ, transición al cuidado como adultos y regímenes terapéuticos. El progreso en estas áreas probablemente se base en los avances alcanzados hasta la fecha y mejoren las vidas de los pacientes

en Latinoamérica que se encuentran afectados por esta condición debilitante y que limita la vida.

Comentario

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, multisistémica, con diferentes formas de presentación. Su prevalencia varía en los diferentes grupos poblacionales, así como la frecuencia de las mutaciones que la producen.¹ La edad al momento del diagnóstico es variable y es frecuente el retraso en el mismo. La supervivencia se acerca cada vez más a la de la población general en los países desarrollados² y más del 50% son mayores de 18 años, especialmente debido al diagnóstico precoz y oportuno, y a los cuidados de salud y acceso al tratamiento. La FQ insume una carga terapéutica de magnitud, tanto para los pacientes como para su entorno familiar; asimismo representa un desafío para los sistemas de salud dado el alto costo de los medicamentos utilizados, las frecuentes hospitalizaciones y la necesidad de contar con equipos multidisciplinarios para su atención.

En esta comunicación breve los autores de tres países de América Central y del Sur evalúan la situación de la enfermedad en Latinoamérica, y destacan falencias como el sub-diagnóstico debido al bajo índice de sospecha clínica entre otros factores, la escasez de datos epidemiológicos por no contar con registros nacionales, la falta de estudios de prevalencia de mutaciones en los distintos países y poblaciones, la disponibilidad desigual de métodos de diagnóstico confirmatorios como la prueba del sudor y de recursos terapéuticos, así como la escasez de equipos multidisciplinarios de atención, hecho acentuado en la población de pacientes adultos.

Los autores señalan los aspectos en los que se debe profundizar el conocimiento y la investigación, para poder estandarizar procedimientos de diagnóstico y tratamiento a través del continente y universalizar el acceso a la salud a toda la población de pacientes con fibrosis quística en Latinoamérica.

Cabe destacar la contribución permanente que la Sociedad Argentina de Pediatría, a través de la redacción de consensos y guías de cuidados³ y el desarrollo de un registro epidemiológico nacional en colaboración con organismos nacionales (RENAFQ),⁴ ha realizado para beneficio de los niños y adultos. La suma de estos esfuerzos y el trabajo sobre los aspectos señalados por los autores redundará en los mejores resultados en la asistencia de los pacientes.

Dr. Fernando Rentería

Pediatra Neumónólogo
Servicio de Neumonología
Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires

1. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, et al. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros* 2007;6(3):194-208.
2. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2014. Karup: ECFS; 2016. [Consulta: 20 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-Annual%20Report%202014_Nov2016.pdf
3. Comités Nacionales de Neumología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2014. [Consulta: 20 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-ocutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf>
4. Informe del Registro Nacional Convenio SAP-ANLIS. Fibrosis Quística. [Consulta: 20 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/uploads/boletines/boletines_ano-xli-n-3-diciembre-2014-12.pdf

ARCH DIS CHILD 2017 JAN 19.

pii: arch dis child-2016-311967.

doi: 10.1136/archdischild-2016-311967

YouTube: ¿Los videos de sus hijos enfermos son una fuente útil de información médica para otros padres?

YouTube: are parent-uploaded videos of their unwell children a useful source of medical information for other parents?

Knight K, van Leeuwen DM, Roland D, Moll HA and Oostenbrink R.

Resumen

Objetivos: YouTube es una gran fuente de información médica de acceso libre que puede ser descargada por el usuario. Hasta donde se conoce, ningún estudio ha analizado la calidad de los videos subidos por los padres que representan la enfermedad de sus hijos. El objetivo fue investigar la calidad y cantidad de videos que representan dos condiciones comunes, crup y deshidratación.

Metodología: Se buscó en YouTube utilizando los términos de búsqueda "croup + child" y "dehydration + child". Se seleccionaron los primeros 400 videos de cada búsqueda. Se excluyeron los videos creados por médicos o por instituciones educativas. Los videos subidos por los padres

se analizaron utilizando la escala validada de clasificación de video médico. Cada video fue evaluado por separado si representaba un buen ejemplo clínico de la condición presentada.

Resultados: De 38 videos de "crup" que cumplieron los criterios, 15 se juzgaron como buenos ejemplos clínicos. Sólo 7 de estos 15 fueron "buenos ejemplos clínicos" y también de alta calidad técnica. De los 28 videos de "deshidratación" que cumplieron con los criterios de inclusión, dos eran buenos ejemplos clínicos. Uno de estos videos tenía buena calidad técnica.

Conclusiones: Hubo muy pocos videos de cualquiera de las dos condiciones que mostraron un buen ejemplo clínico, y así también mostraron alta calidad técnica. Es extremadamente difícil y consume mucho tiempo aislar tales ejemplos de la masa de información disponible y, por lo tanto, los padres podrían ser engañados por videos de calidad aparentemente alta, que no son en realidad buenos ejemplos clínicos. Los profesionales de la salud deben tener cuidado al discutir la búsqueda de información médica en YouTube y considerar la creación de repositorios de buenos ejemplos para que sean capaces de dirigir a los padres hacia recursos más reconocidos.

Comentario

Se conoce que YouTube es el segundo sitio web más popular a nivel mundial, con más de mil millones de usuarios y 4 mil millones de reproducciones de video por día. También es una fuente cada vez más utilizada para la búsqueda de información relacionada con la salud no validada ni controlada.

En función de esta realidad los autores revisaron dos patologías frecuentes en los niños para evaluar la calidad de los videos subidos por los padres en YouTube que demuestran ciertos síntomas en los niños.

Los autores encontraron que es extremadamente difícil y consume mucho tiempo encontrar ejemplos confiables de videos de alta calidad de niños enfermos que podrían ser material educativo adecuado.

Los padres y cualquier persona no entrenada en temas de salud podrían ser engañados por videos de calidad aparentemente alta (que tienen buena luz, sonido y calidad de imagen) que no son de hecho buenos ejemplos clínicos.

Los autores concluyen que los profesionales de la salud pueden aconsejar a los padres que los videos en YouTube que incluyan a niños enfermos pueden ser engañosos y deben poder dirigirlos hacia recursos en línea reconocidos y acreditados.

Revisando la literatura disponible sobre el tema, existe diferentes evaluaciones que revisan el uso de videos en YouTube para la capacitación en técnicas quirúrgicas,^{1,2} ya que la facilidad que ofrece desde el punto de vista técnico permite poder subir un video desde cualquier dispositivo móvil sin mucho entrenamiento y a un costo casi nulo. Esto por un lado puede ser visto como una ventaja ya que es un herramienta educativa fácilmente utilizable, pero por otro lado el hecho que el video no haya sido filmado por profesionales que puedan hacerlo con los dispositivos correctos y editarlo para su mejor visualización transforma ese video "amateur" en un recurso no confiable cuando se quiere utilizar con fines formativos o educativos tanto para profesionales de la salud y los pacientes por su calidad.

Dra. Paula Otero
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Rapp AK, Healy MG, Charlton ME, et al. YouTube is the most frequently used educational video source for surgical preparation. *J Surg Educ* 2016;73(6): 1072-6.
2. Fischer J, Geurts J, Valderrabano V, et al. Educational quality of YouTube videos on knee arthrocentesis. *J Clin Rheumatol* 2013;19(7):373-6.

N ENGL J MED 2017;376:11-20.

Epidemiología de la injuria renal aguda en niños y adultos jóvenes críticamente enfermos

Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults

Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, and Goldstein SL, for the AWARE Investigators*

Resumen

Antecedentes: Las características epidemiológicas de los niños y adultos jóvenes con injuria renal aguda han sido descritas en estudios de un solo centro y retrospectivos. Se realizó un estudio multinacional prospectivo en el que participaron pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos para definir el riesgo incremental de muerte y las complicaciones asociadas con injuria renal aguda grave.

Métodos: Utilizamos los criterios de Enfermedad Renal de KDIGO (Kidney disease Improving Global Outcomes) para definir la injuria renal aguda.

La injuria renal aguda grave se definió como

estadio 2 ó 3 de injuria renal aguda (nivel de creatinina plasmática ≥ 2 veces el nivel basal y flujo urinario $< 0,5$ ml por kilogramo de peso corporal por hora durante ≥ 12 horas) y se evaluó durante los primeros 7 días de cuidados intensivos. Todos los pacientes de 3 meses a 25 años de edad que fueron admitidos en 1 de 32 unidades participantes fueron examinados durante 3 meses consecutivos. El objetivo primario fue la mortalidad a los 28 días.

Resultados: Se evaluó un total de 4683 pacientes; La injuria renal aguda se desarrolló en 1261 pacientes (26,9%, intervalo de confianza 95% [IC], 25,6 a 28,2) e injuria renal aguda grave desarrollada en 543 pacientes (11,6%; IC 95%: 10,7 a 12,5).

La injuria renal aguda grave confirmó un incremento en el riesgo de muerte al día 28 después de ajustar por 16 covariables (*odds ratio* ajustado, 1,77; IC 95%, 1,17 a 2,68); La muerte se produjo en 60 de los 543 pacientes (11,0%) con injuria renal aguda grave versus 105 de los 4140 pacientes (2,5%) sin injuria renal aguda grave ($P < 0,001$). La injuria renal aguda grave se asoció con un incremento en el uso de ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal. Un incremento gradual en la mortalidad a los 28 días se asoció con el empeoramiento de la gravedad de la injuria renal aguda ($P < 0,001$ por prueba *log-rank*). La evaluación de la injuria renal aguda de acuerdo con el nivel de creatinina plasmática por sí sola no identificó injuria renal aguda en el 67,2% de los pacientes con bajo flujo urinario.

Conclusiones: La injuria renal aguda es común y se asocia con pobres resultados, incluyendo un incremento de la mortalidad, entre los niños y adultos jóvenes críticamente enfermos.

Comentario

La Injuria Renal Aguda (IRA), término que reemplazó al de "fallo renal agudo", es una entidad que a pesar del mayor conocimiento sobre su fisiopatogenia y la implementación de nuevas estrategias terapéuticas, persiste con elevada morbimortalidad.

En la última década, la investigación estuvo centrada en la identificación precoz de pacientes en riesgo de IRA, mediante el uso de biomarcadores; y el estricto control de factores nefrotóxicos (drogas dosis ajustadas y prevención de lesiones por contraste).

Estudios recientes observacionales, retrospectivos, en pacientes críticos, informaron una prevalencia de IRA de 10% a 40%; esta variabilidad se relaciona con: severidad de la enfermedad de base, comorbilidades,

complejidad de las diferentes UCI's, etc.

La mayoría de los episodios de IRA no corresponden a una enfermedad renal primaria, sino que son secundarios (enfermedades sistémicas, drogas nefrotóxicas, etc.).

Hay fuerte evidencia en la literatura que establece una asociación significativa entre reducción del filtrado glomerular (aumento de creatinina sérica) e incremento de la probabilidad de muerte.

En el presente estudio de cohorte prospectiva, multinacional, se incluyeron 4683 niños y adultos jóvenes críticos, con una mediana de edad de 66 meses a predominio de varones (55%).

El 26,9% de la población presentó IRA durante los primeros siete días de internación. Los pacientes con estadios más severos de injuria renal (2 y 3) se asociaron con un incremento en el riesgo de muerte al día 28 (OR ajustado 1,77 IC 95% 1,17 a 2,68; otro predictor de mortalidad fue el uso de terapia de soporte renal (OR ajustado 3,38 IC 95% 1,74 a 6,54) y el requerimiento de drogas vasoactivas, considerando que éstas pueden asumirse como variables subrogadas de severidad de enfermedad del paciente ingresado a UCI, por ende, esta asociación es biológicamente plausible. Coincidiendo estos resultados, con lo reportado en otros estudios. Si bien la mortalidad observada es estadísticamente significativa en relación a los que no presentaron IRA (11% vs 2%), es inferior a lo reportado en otros estudios con población adulta, los autores suponen que esto posiblemente se corresponda con la disminución en el número de comorbilidades observada en este grupo más joven.

Este relevante estudio observacional cuenta con las limitaciones inherentes a su diseño: no se puede establecer relación causal entre injuria renal aguda, exposición y resultados observados.

No hubo información detallada sobre intervenciones, por ejemplo uso de diuréticos que podrían aumentar el flujo urinario y por lo tanto alterar la prevalencia observada de injuria renal aguda. Seguimiento insuficiente, dado que eventos de injuria renal aguda pudieron ocurrir posteriores al 7° día de evolución.

Estos resultados son aplicables solo a los pacientes críticamente enfermos.

Este estudio refuerza el concepto que la injuria renal aguda es frecuente en los pacientes críticamente enfermos, su aparición es precoz, dentro de los primeros 7 días, y, a mayor severidad de la injuria renal aguda hay un incremento en el riesgo de muerte al día 28.

Dr. Daniel Buamscha
Área de Terapia Intensiva

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Dra. Alicia Fayad

Servicio de Nefrología

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813-8.
3. KDIGO Clinical practice guidelines for Acute Kidney Injury. *Summary of Recommendation Statements. Kidney Inter* 2012;2 Suppl: 8-12.
4. Fortenberry JD, Paden ML, Goldstein SL. Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(3):669-88.
5. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):554-61.

PEDIATRICS. 2016;138(2):e20154381

Validación del abordaje "paso a paso" en el manejo de lactantes pequeños con fiebre

Validation of the "step-by-step" approach in the management of young febrile infants

Gomez B, Mintegi S, Bressan S, et al.

Resumen

Antecedentes: El enfoque secuencial de lactantes pequeños febriles sobre la base de parámetros clínicos y de laboratorio, incluida la procalcitonina, se describió recientemente como una herramienta precisa para identificar a los pacientes con riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI). Nuestro objetivo fue validar prospectivamente el enfoque paso a paso y compararlo con los criterios de Rochester y los resultados del laboratorio.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó lactantes ≤ 90 días con fiebre sin foco que consultaron en 11 Departamentos de Emergencias en Europa, entre Septiembre de 2012 y Agosto de 2014. La precisión del enfoque paso a paso, los criterios de Rochester y los puntajes de estudios de laboratorio para detectar pacientes de bajo riesgo de IBI (aislamiento de bacterias patógenas en cultivos en sangre o en líquido cefalorraquídeo) fueron comparados.

Resultados: Ochenta y siete de 2185 lactantes (4,0%) presentaron una IBI. La prevalencia de IBI fue significativamente más alta en lactantes clasificados de alto o intermedio riesgo acorde al paso a paso que en los de bajo riesgo. La sensibilidad y el valor predictivo negativo para excluir una IBI fueron de 92,0% y 99,3% para el paso a paso, 81,6% y 98,3% para el criterio de Rochester, y 59,8% y 98,1% para los puntajes de los resultados de laboratorio. Siete lactantes con IBI fueron clasificados erróneamente por el paso a paso, 16 en el criterio de Rochester, y 35 en los puntajes de los resultados de laboratorio.

Conclusiones: Nosotros validamos el paso a paso como una valiosa herramienta para el manejo de lactantes con fiebre sin foco en el departamento de emergencia, y confirmó su superior precisión en la identificación de los pacientes con bajo riesgo de IBI comparados con el criterio de Rochester y la puntuación de los estudios de laboratorio.

Comentario

Si bien la fiebre es el signo clínico más frecuente en los primeros años no lo es en lactantes menores de 3 meses, pero el problema es que a esa edad, hay mayor riesgo de infecciones bacterianas invasivas (IBI) o graves, muy en especial antes de los 28 días.¹ Asimismo, la mayoría de los lactantes febriles no presentan un foco que justifique la fiebre y eso dificulta arribar al diagnóstico correcto.

En más del 80% de esta población la fiebre se debe a infecciones virales cuya presencia aumenta luego del primer mes.

El mayor desafío del pediatra en las guardias hospitalarias es abordar adecuadamente el proceso diagnóstico, indispensable para dilucidar el origen de la fiebre y en especial identificar si la causa es una IBI. Este proceso incluye, exámenes clínicos (impresión inicial del estado general, interrogatorio metódico, examen físico completo, que son de importancia,² y los métodos auxiliares de diagnóstico (cultivos, técnicas de laboratorio, etc). La infección urinaria es la más frecuente, en especial en el segundo y tercer mes, y la más grave es la meningitis. Los cultivos positivos certifican el diagnóstico de IBI, pero su obstáculo es la demora del resultado. Los métodos auxiliares adecuados pueden brindar una orientación diagnóstica. En la práctica habitual los más apropiados suelen ser la proteína C reactiva y procalcitonina, a veces asociados

a otros estudios hematológicos.^{3,4}

La presente investigación tomó el camino de explorar y validar un procedimiento para comparar su efectividad ante los estudios señalados, empleando la comparación de la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN).

El llamado "paso a paso" es un algoritmo que se utiliza con mayor frecuencia en años recientes.⁵ Al sumar más de una variable es posible que logre una mayor predicción acerca de si el lactante febril tiene un riesgo alto o bajo de padecer IBI. La ventaja de predecir el bajo riesgo tiene implicancias favorables ya que disminuye el uso empírico de antibióticos y/o la hospitalización injustificada, ambas, lamentablemente, muy empleadas.

En un bien programado estudio multicéntrico Europeo, los resultados mostraron que el "paso a paso" fue significativamente superior a las otras variables evaluadas para predecir el bajo riesgo de IBI, debido especialmente al VPN superior a 99%.

Es de esperar que nuevos estudios confirmen este resultado para consolidar el uso de este método en lactantes menores de tres meses, muy en especial en los recién nacidos.

Dr. José M. Ceriani Cernadas
Servicio de Neonatología
Hospital Italiano de Buenos Aires

1. Biondi EA, Byington CL. Evaluation and Management of Febrile Well appearing Young Infants. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29(3):575-85.
2. Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594.
3. Kuppermann N, Mahajan P. Role of serum Procalcitonin in Identifying Young Febrile Infants With Invasive Bacterial Infections. One Step Closer to the Holy Grail? *JAMA Pediatr* 2016;170(1):17-8.
4. Bressan S, Gomez B, Mintegi S, et al. Diagnostic performance of the lab score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(12):1239-44.
5. Mintegi S, Bressan S, Gomez B, et al. Accuracy of a sequential approach to identify young febrile infants at low risk for invasive bacterial infection. *Emerg Med J* 2014;31(e1):e19-24.

ARCH DIS CHILD 2017;102(3):224-231.

Vacunación BCG al nacimiento y hospitalización en la primera infancia: un estudio clínico aleatorizado multicéntrico

BCG vaccination at birth and early childhood hospitalisation: a randomized clinical multicentre trial

Stensballe LG, Sørup S, Aaby P, Benn CS, Greisen G, et al.

Resumen

Introducción: La vacuna BCG es administrada para proteger de la tuberculosis, pero algunos estudios muestran algunos efectos beneficiosos inespecíficos en el sistema inmune de los lactantes, reduciendo infecciones tempranas y enfermedades atópicas. El presente estudio clínico aleatorizado probó la hipótesis de que la vacunación BCG al nacimiento reduce las hospitalizaciones de la primera infancia en Dinamarca, en hogares de ingresos elevados.

Métodos: Mujeres embarazadas que planeaban dar a luz en 3 hospitales daneses fueron invitadas a participar. Luego del consentimiento parental, los recién nacidos fueron asignados a recibir BCG o no dentro de los 7 días de edad. La aleatorización fue estratificada por prematuridad. La medida de resultado primaria del estudio fue el número de hospitalizaciones por todas las causas, analizadas como eventos repetidos. Las hospitalizaciones fueron identificadas usando el registro nacional danés de pacientes ("The Danish National Patient Register"). Los datos fueron analizados con modelos de riesgo proporcional de Cox, en análisis por intención de tratar y por protocolo.

Resultados: 4184 mujeres embarazadas fueron aleatorizadas y sus 4262 niños fueron asignados a BCG o no intervención. No hubo diferencias en el riesgo de hospitalización hasta los 15 meses de edad; 2129 niños aleatorizados a BCG experimentaron 1047 hospitalizaciones con una media de 0,49 hospitalizaciones por niño comparado con 1003 hospitalizaciones entre los 2133 controles (media 0,47), resultando en una razón de riesgo entre BCG vs. No BCG de 1,05 (IC 95% 0,93 a 1,18) (análisis por intención de tratar). El efecto de la BCG fue el mismo en niños nacidos a término (1,05 (0,92 a 1,18)) y en prematuros (1,07 (0,63 to 1,81), $p = 0,94$). El efecto fue similar en los dos sexos y entre los diferentes sitios del estudio. Los resultados fueron

esencialmente los mismos en el análisis por protocolo y luego de ajustar por características basales.

Conclusiones: La vacunación BCG al nacimiento no reduce el riesgo de hospitalización por enfermedades somáticas adquiridas en los primeros 15 meses de vida en esta población de estudio danesa.

Comentario

La vacunación con el Bacilo de Calmette Guérin (BCG) sigue siendo una recomendación en diferentes países y/o áreas para prevenir el desarrollo de complicaciones infecciosas graves por el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), tal como la neurotuberculosis y/o formas diseminadas o miliares. Como toda inmunización activa se basa en el concepto de respuesta inmune primaria, vacunal, y respuesta secundaria (memoria) limitante de la infección por el MT. Esto es estrictamente antígeno específico.

Sin embargo, han sugerido evidencias que efectos adicionales no antígeno específico podrían desarrollarse y relacionarse con modificaciones variables estudiadas: atopía, infecciones inespecíficas infantiles, mortalidad infantil, mejoría en capacidad inmunizante a otras vacunas.

Se lo ha denominado como "efectos beneficiosos no específicos". Diversos mecanismos inmunes podrían estar involucrados (células dendríticas, perfiles de secreción de citoquinas, calidad de activación linfocitaria y con ello mejor capacidad de memoria inmunológica, etc., quizá generando una aceleración en la madurez de la inmunocompetencia y por lo tanto mayor protección antimicrobiana) pero la verdadera intensidad por el momento es desconocida.

LG Stensballe y colaboradores hipotetizan que vacunar con BCG al nacer podría reducir la morbilidad somática adquirida y así la necesidad de hospitalizaciones. El análisis de resultado del principal objetivo, mediante la intención de tratar, demuestran que a los 15 meses de edad no se han observado diferencias significativas entre los grupos aleatorizados. Análisis secundarios tampoco han podido definir diferencias estadísticamente significativas aún valorando variables que pudieran afectar al grupo vacunado, ej. diferentes edades de corte, vías de parto, administración de antibióticos en la madre, etc.. Una tendencia no significativa fue observada en niños nacidos de madres con antecedente de haber recibido ellas la BCG.

La respuesta a la hipótesis planteada en el trabajo demuestra que no existirían efectos beneficiosos en el

número de hospitalizaciones en los primeros meses de vida generados por la administración de la BCG al nacer.

Sin embargo la Organización Mundial de la Salud ha definido a este temática de investigación bajo el rótulo de Prioridad.

Dr. Matías Oleastro

Jefe de Clínica Médica en Inmunología

Servicio de Inmunología y Reumatología

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

- Steenhuis TJ, van Aalderen WM, Bloksma N, et al. Bacille-Calmette-Guerin vaccination and the

development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study. *Clin Exp Allergy* 2008;38(1):79-85.

- Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat Immunol* 2014;15(10):895-9.
- Jensen KJ, Larsen N, Biering-Sorensen S, et al. Heterologous Immunological Effects of Early BCG Vaccination in Low-Birth-Weight Infants in Guinea-Bissau: A Randomized-controlled Trial. *J Infect Dis* 2015;211(6):956-67.
- Goodridge HS, Ahmed S, Curtis N, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol* 2016;16(6):392-400.

Archivos hace 75 años



inspirándose en Foster (*), puede clasificarse en los siguientes grupos:

A) Pericarditis bacteriana.

a) Tuberculosa.

- | | | |
|-------------|---|-------------------------------|
| b) Púrpuras | } | Neumococos (obs. 1, 2, 3 y 4) |
| | | Enterococos. |
| | | Estafilococos (obs. 5 y 8). |
| | | Coli, etc. |

B) Pericarditis reumática.

C) Pericarditis idiopática (obs. 7).

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| D) Pericarditis no bacteriana. | } | Transmisión. |
| | | Urbánica (trigélica). |

Con respecto a la frecuencia de esta enfermedad en el lactante, las opiniones son contradictorias.

Boginski, en 1930, sobre 4.300 enfermos encontró 66 casos de pericarditis, o sea, el 1,5 %, de los cuales, 20 de 0 a 1 año, y 3 de 1 a 2 años (citado por Hattel) (*).

Blechnow (*), guiado por las estadísticas recogidas en los hospitales de Inglaterra, encuentra que de 159 casos de pericarditis infantil, 33 corresponden a menores de 1 año.

Leimer (*), en 1932, menciona 62 casos de pericarditis peridanta en distintas edades de la infancia, tomadas de la bibliografía mundial. De esos casos, sólo ocho corresponden a menores de dos años; la mayoría hallazgo de autopsia (casos de Abby, 4 y 8 meses; Emmet Holt, 16 meses; Barkan Lora, 3 meses; Nebecow, 6, 18, 7 y 2 meses; todos fallecidos).

Entre nosotros citamos la tesis de Díaz de Vivar (*), y la publicación de Acuña y Bertinotti (*), en una niña de 19 meses, que fue un hallazgo de autopsia; estos últimos autores hacen notar que sólo seis enfermos internados en la sección lactantes del Instituto de Clínica Pediátrica y Psicológica, desde el año 1919 a 1934, sólo observaron dos casos de pericarditis supurada.

Navarro y Bortolotto (*), en 1932, presentan dos casos en niños de 10 y 18 meses: el primero pericarditis peridanta de naturaleza tuberculosa consistente con un leve aumento de pulso derecho; el segundo, concomitante a una leucocitosis; los dos diagnósticos de autopsia.

329 —

Edad: El enfermo más pequeño de nuestra estadística corresponde a un lactante de 3 meses; por debajo de esta edad no hemos tenido ningún caso. En los diez enfermos restantes encontramos: de 6 a 12 meses, 3 casos; de 12 a 18 meses, 1 caso; de 18 a 28 meses, 3. Sánchez S. (?), en 1930, publica un caso de pericarditis con derrame en un lactante de 3 meses.

Sexo: Según ocho observaciones, dos niñas y seis varones. Killet y Baehler (?), también hacen notar la mayor frecuencia de esta afección en los varones.

SINTOMATOLOGÍA

Caracteres en primer lugar el dolor y la fiebre.

Dolor: Que por razones obvias pierde casi todo el valor en el lactante. Los estudios de Capps, parecen haber determinado que el dolor de la pericarditis proviene más que de la pericarditis en sí, de una inflamación pleuropéricardíaca, al punto que si la inflamación está exclusivamente localizada en el pericardio no hay nunca dolor [citado por Christian (?)].

Fiebre: Generalmente existe. West, sostiene que aún la mayoría de las pericarditis metastabélicas siguen un curso apirético. En nuestras observaciones las pericarditis purulentas se han acompañado generalmente de fiebre elevada de tipo séptico. En la tífica el curso es totalmente afebril.

Fuera de estos síntomas: dolor y fiebre, los otros que aparecen en el curso de la pericarditis son la coexistencia del derrame pericardíaco. Un pequeño derrame puede no ser síntoma alguno y en ese caso el curso llevado de la enfermedad hace aún más difícil el diagnóstico. El rápido aumento del derrame intrapericardíaco comprime los aurículos, las venas cavae y ocasiona síntomas dependientes del mayor o menor grado de compresión.

Dinamía: Se acompaña a menudo de irregularidades respiratorias, con fases de aceleración seguidas por intervalos más o menos largos.

Tos: Generalmente seca de tipo espasmódica.

Cianosis: Según el maestro Cerrero, cuando hay mucha ansiedad y cianosis sin causa por parte del aparato respiratorio que justifique tales síntomas, se debe pensar en la existencia de una pericarditis.

La elevación de la presión venosa origina distensión de las ve-

nas yugulares y hepatomegalia (obs. 2, 3, 5 y 7). En los grandes derrames pericardíacos la dificultad respiratoria se acentúa en posición acostada y se ve cómo estos pequeños enfermitos tratan de permanecer sentados o en brazos de la madre.

Idente y quejido continuo: Registrado en casi todas nuestras observaciones.

SIGNOS FÍSICOS

El frote adquiere valor patognomónico; desgraciadamente su comprobación es ocasional. En los niños mayores hemos verificado que con frecuencia no es ni siquiera constante en el curso del examen.

El frote indica la participación del pericardio, pero de ninguna manera su presencia niega el diagnóstico de derrame, sea que en estos casos el derrame posterior empuje el corazón hacia adelante, sea que la pericarditis se haya tabicado. A menudo el frote pericardíaco modifica la tonalidad de los ruidos cardíacos (¹⁷). Con frecuencia se asemeja con el tercer ruido en tan medida que su diferenciación se hace prácticamente imposible. A veces el frote se asocia con el segundo ruido, asemejando un soplo diastólico breve con más características auscultatorias de soplo sistólico que del aspirativo soplo diastólico de la insuficiencia aórtica.

Los frotos se auscultan de preferencia en la base, a nivel del 2° ó 3° espacio intercostal izquierdo en la parte vecina del esternón.

En ninguna de las observaciones que presentamos se ha registrado la existencia de frotos, lo que quizás sea debido a las dificultades propias del examen a esta edad.

La disminución del saco pericardíaco por el derrame origina: 1°, signos físicos dependientes del agrandamiento del saco pericardíaco; 2°, signos dependientes del taponamiento cardíaco.

1° SIGNOS DEPENDIENTES DEL AGRANDAMIENTO DEL SACO PERICARDÍACO:

- a) Debilitamiento de los ruidos cardíacos.
- b) Agrandamiento de la matidez cardíaca.
- c) Compresión pulmonar.
- d) Agrandamiento de la silleta radiológica.

a) Debilitamiento de los ruidos cardíacos.—Es el signo referido al debilitamiento de los ruidos cardíacos en la pericarditis con derrame. Sin embargo, sería un lamentable error descartar este diagnóstico simplemente porque los ruidos cardíacos se auscultan con toda

ritidos. Nuestras observaciones 3, 5 y 7 con abundante derrame pericardíaco tenían los ruidos bien timbrados en los cuatro focos.

b) *Agrandamiento en la matidez cardíaca.*—El ensanchamiento de la obtusidad precordial a nivel de la base, en posición acostada, es uno de los signos físicos más precoces. Si el derrame es pequeño esta matidez anormal desaparece simplemente al sentar al paciente. Cuando el derrame es abundante se percute la matidez extensiblemente por fuera del choque de la punta, siendo este hallazgo semiológico de valor patognomónico.

c) *Compresión pulmonar.*—La compresión del lóbulo inferior izquierdo es fuertemente observada en el niño. Este signo, signo de Ewart o de Piss, se verifica en la base del pulmón por detrás, se extiende bajo dos formas: respiración desigual de tipo venoclínica (condensación pulmonar) o signos de derrame pleural.

El signo de Ewart, nos parece particularmente importante en el niño; casi todas las observaciones que nosotros presentamos lo acompañan con mayor o menor grado de intensidad (obs. 1, 2, 3, 6 y 7).

El mecanismo patológico de este signo no está dilucidado; algunos lo atribuye a atelectasias (⁷), y otros a verdaderas lobulitis; esta parece haber sido la causa en nuestras observaciones, ya que en la autopsia se encontraron focos de bronconeumonia o de hepatización de la base izquierda.

Sea cualquiera el mecanismo productor de este signo físico lo interesante es que su valor diagnóstico es extraordinario y su presencia, conjuntamente con el agrandamiento del área cardíaca, confirma el diagnóstico del derrame pericardíaco.

d) *Agrandamiento de la silueta radiológica.*—El aspecto de la silueta radiográfica depende, como es de preverse, de la cantidad del derrame. Cuando el líquido es poco abundante y la radiografía es tomada en posición de pie, este se deposita en la base del pericardio, produciendo el famoso ángulo cardiopericárdico obtuso de Ketch o de Ebslein (hacemos la salvedad que este signo fue descrito en la percusión, ignoramos porque se generalizó a la radiografía). Si la radiografía se toma en posición acostada, el líquido se localiza en la base del corazón, produciendo un ensanchamiento de la silueta radiológica a este nivel (⁷).

Cuando el derrame es muy abundante, la silueta radiológica toma un aspecto globuloso con áreas muy pronunciadas a gran consistencia, introducidas en los campos pulmonares como un balón cir-

cular, como una masa esférica estrecha en su pedículo, adoptando la forma de una copa o taza invertida (hacia de las barbas) (77).

Los cambios de posición originan modificaciones características de la silueta radiológica en la pericarditis con derrame. Estos cambios debidos a la gravedad, son a menudo de gran valor, pueden apreciarse al pasar de la posición acostada a la de pie o al tomar una radiografía frontal en posición decúbito lateral derecho.

La radioscopia puede suministrar signos de valor, siempre que no se piense que en toda pericarditis con derrame deben desaparecer completamente los latidos cardíacos. La disminución de los latidos es un hecho frecuente, pero la desaparición total, "corazón muerto o corazón muerto", es un hecho excepcional.

2º SIGNOS DEBIDOS AL TAPONAMIENTO CARDÍACO:

a) Si el derrame se desarrolla rápidamente la presión venosa aumenta, en tanto mayor cantidad cuanto mayor sea la cantidad de líquido y más rápida su acumulación. Este aumento de la presión venosa origina como hemos dicho, una ingurgitación de las yugulares, agrandamiento del hígado y posteriormente se puede llegar a la ascitis y a los edemas, especialmente de la cara, aunque se aprecia también en los miembros (obs. 1, 3 y 8).

b) Como consecuencia del aumento de la presión intrapericárdica, la tensión arterial cae y el pulso aumenta su frecuencia.

c) Pulso paradójico. La bradicardia y la ausencia de colapso sistólico en las yugulares durante la inspiración, es prácticamente imposible de apreciar en el lactante.

El taponamiento cardíaco es la consecuencia de la rápida acumulación del líquido; es poco probable, pues, se aprecie en el lactante, salvo en la pericarditis neoplásica en que ésta acumulación puede ser muy rápida (Obs. 8).

ELECTROCARDIOGRAMA

Las modificaciones del electrocardiograma en la pericarditis han sido puestas de relieve por numerosos autores. Ellas consisten esencialmente en una elevación del segmento ST que puede aparecer en una sola derivación, o lo que es más característico, tanto en las tres derivaciones cilíndricas como en la derivación precordial (77). En nuestras observaciones la elevación del segmento ST ha sido especialmente notada en segunda derivación. Fuera de la elevación del segmento ST la otra alteración señalada en la pericarditis, es la inver-

— 327 —

ción de la onda T en una o más derivaciones. Esta inversión de la onda T, especialmente cuando se observa en primera y segunda derivación, hace recordar a la inversión de la T registrada en los infartos de miocardio; de ahí que los primeros investigadores (¹⁷), sostuvieran que esta alteración electrocardiográfica era debida a la dificultad que ocasionaba a la circulación coronaria la compresión por el derrame; pero esta similitud es en general más aparente que real; en efecto, la inversión de T en la pericarditis, al nivel de lo que ocurre en el infarto, a menudo se observa en las cuatro derivaciones y por otra parte cuando tiene el aspecto de la T observada en los infartos de miocardio, tipo punta o tipo base, el segmento ST contribuye a aclarar el diagnóstico, desde que es negativo en la pericarditis e isodivético o positivo en el infarto.

PROBLEMAS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS DIFERENTES TIPOS DE PERICARDITIS EN EL LACTANTE

Pericarditis traumática.—De observación excepcional, se acompaña generalmente de participación del miocardio y del endocardio.

Pericarditis idiopática.—Existe una pericarditis aguda a la que tendremos que seguir reservando el nombre de idiopática (¹⁸); no hay signos de traumatismo, no hay signos de enfermedad general ni tampoco de enfermedad pulmonar vecina. Se asemeja más que ninguna otra a la pericarditis traumática, pero nada hay que haga sospechar en un traumatismo. La purción de salida a abundante cantidad de líquido seroso desde la biopsia más minuciosa de laboratorio no permite encontrar ninguna causa etiológica. Se acepta generalmente que en este grupo el pronóstico es muy bueno y dado que constituye en realidad una entidad clínica especial, consideramos que debe seguir separándose en el grupo de las pericarditis con el término de idiopática (¹⁹).

Nuestra observación N° 7 confirma el buen pronóstico que se le atribuye.

Pericarditis parásita.—Es la de mayor frecuencia en el lactante, como lo comprueban nuestras observaciones que de hecho, son esas parásitas. Las formas primitivas son muy raras y tienen su origen en la penetración de microbios a través de heridas o traumatismos. Las secundarias, como hemos visto, son debidas a procesos supurativos localizados en cualquier parte del organismo, generalmente piroplasmarioses (Opa. 1, 2, 3 y 3), o como localiza-

ción de un proceso septicémico con diversas puertas de entrada. En nuestras observaciones 6 y 8 la localización primitiva del proceso séptico fue una adenitis cervical y la 9, consecutiva a una otitis media.

Habitualmente los gérmenes encontrados en arboles de frecuencia, son el neumococo, el estreptococo, estafilococo, etc.

Es importante hacer el diagnóstico lo más precozmente posible de la pericarditis purulenta. Nada hay más difícil, sin embargo, que reconocer el comienzo de la enfermedad; pero si un niño que sufre de una afección bacteriana conocida, tal como una otitis media, una pleuresía purulenta, un absceso intrapulmonar, una peritonitis, una meningitis, etc., no mejora en su estado general, a pesar de que aparentemente la lesión primitiva sigue bien, debe sospecharse en la posibilidad de la existencia de esta terrible complicación. Hay diversas opiniones sobre el perjuicio que puede ocasionar la punción pericárdica (17), pero a nuestro entender los peligros de desconocer la naturaleza purulenta de un derrame pericárdico, son mucho más importantes que lo que puede ocasionar una punción pericárdica que resultara en blanco. Es el único medio seguro que tenemos para completar el diagnóstico e imponer la única terapéutica posible: la pericardiocentesis para liberar al pericardio de su contenido purulento.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Afección de muy difícil diagnóstico, sobre todo en esta edad de la vida, la inflamación pericárdica pasa a menudo inadvertida y constituye en la mayoría de los casos un hallazgo de autopsia. Sin embargo, creemos que en la actualidad con los modernos medios de examen: radiología, electrocardiografía y examinando con más proflijidad el corazón de los lactantes, el número de casos diagnosticados en vida será cada vez mayor. Últimamente, ha sido muy excepcional hallar pericarditis en las autopsias de niños fallecidos en el servicio de lactantes que no se hubieran diagnosticado en vida.

El diagnóstico de la pericarditis fibrinosa no puede obtenerse desde suculándose el frote. Ya hemos dicho que en estos casos lo único que puede ocurrir es que se tome por algo lo que en realidad es un frote.

El diagnóstico diferencial de la pericarditis crónica con el síndrome de dilatación e hipertrofia del corazón es a menudo difícil. Durante el curso de la cardiopatía crónica activa, con mucha frecuencia el pericardio se inflama y reacciona con la formación de exudado.

Qué parte toma la dilatación y qué parte toma el exudado en el agrandamiento de la silbota cardíaca, es algo difícil de precisar, pero que no ocasiona en general ninguna consecuencia desagradable para el enfermo, desde que el problema se relaciona con el reposo, porque es muy dudosa que una pericarditis reumática caiga una paracomosis.

PROGNÓSTICO

El pronóstico de la pericarditis en el lactante está vinculado con la enfermedad causal. En el reumatismo el pronóstico es grave, porque se afecta tanto el endocardio como el miocardio y la terminación fatal es la regla en esta edad de la vida.

En la pericarditis idiopática el pronóstico es favorable (?), y la curación total es de esperar.

En la pericarditis serosanguinolenta, nuestra observación nos permite ser optimistas en lo que respecta a la sobrevivencia.

Por el contrario, en la pericarditis purulenta, nuestra experiencia es desastrosa; todas las observaciones han terminado con la muerte. A pesar de todo, confiamos en que la intervención quirúrgica precoz y la sulfamidoterapia podrían salvar algunas vidas, especialmente en aquellos que no sean la consecuencia de una sepsis generalizada, con localizaciones como ocurrió en la observación N° 6 que comentamos, donde a pesar de ser evidente la mejoría en la evolución de la pericarditis en sí, la localización séptica en los riñones y en los pulmones, contribuyó para terminar con la vida del enfermo.

Observación N° 1

Luis A. M., edad 15 meses. Ingresó al Servicio de Lactantes del Prof. Del Corral el 2 de setiembre de 1934.

Antecedentes hereditarios: Sin importancia.

Antecedentes personales: Nacido a término. Criado a pecho durante los diez primeros días, luego alimentación artificial.

Enfermedad actual: Comenzó hace un mes y medio con estado catarral, manifestado por tos y bronquitis, que mejoró rápidamente. Al cabo de unos días, nuevamente con tos, temperatura que oscila entre 37,5° y 38°, manteniéndose así durante varios días, acompañándose luego de diarrea y prostración.

Estado actual: Niño con diarrea intermitente, llanto y quejido continuos. Palidez clásica de piel y mucosas. Al examen del tórax, los espacios intercostales se encuentran distendidos a nivel de la región precordial, con ligero abombamiento en esa zona. Subcostales en silencio derecho con respiración algo supleante y broncofónica a ese nivel. Rales gruesos y medianos en la base y medio medio. Palmas izquierdas: matidez en tercio

media y espacio interescapular normal. A la auscultación de pulmón izquierdo, disminuida del murmullo vesicular con sibilos y bronco-espíritos.

Corazón: Área cardiovascular considerablemente aumentada a la percusión, prolongándose hacia abajo en el abdomen espacio intercostal, palpándose latido de la punta a ese nivel. Ruidos cardiacos débiles.

Abdomen: No se palpa líquido ni bari.

Radiografía del tórax: Sombra cardiaca considerablemente aumentada. Ángulo cardiobronquico algo borrado y espacio costofrenicógeno libre. Se confirma el diagnóstico de pericarditis paradística con la punción del pericardio que da salida a 30 c.c. de líquido paradístico, bien lavado de coloración amarilla. El examen bacteriológico del mismo, da resultados.

Examen de Wassermann en sangre: Positivo.

Septiembre 3: Intensa diarrea, delirio, vómitos intensos, edema de la cara.

Se practica nueva punción pericardica, que da salida a 30 c.c. de pus, con los mismos caracteres anteriores.

Septiembre: Pericarditis con exudato costal, dando salida a 300 c.c. de pus verdoso, espeso, de tipo cilíndrico a seroso, con numerosos grumos de fibrina. Mejoría inmediata a la intervención.

Continúa mejorando hasta el 14 de setiembre, en que nuevamente sufre a tener temperatura alta, palpura y vómitos alimentarios. Ruidos cardiacos muy debilitados. En la base ilíaca izquierda se palpa una tumefacción resistente. La punción a ese nivel da salida a un líquido paradístico, cuyo examen bacteriológico demuestra la presencia de meningococos.

Septiembre 16: Fallece.

Esta observación ha sido publicada por los Doct. Prof. Del Carril, Pflaum y Desbrosses en la "Revista de la Asociación Médica Argentina", tomo XLIX, número de 1905, N° 343 (7) .

Observación N° 2

Historia clínica 2615. Anselmo B., edad 11 meses; peso, 3.300 gr. Ingresó al Servicio de Lactantes el 11 de agosto de 1938.

Antecedentes hereditarios: Padre sano; madre asmática.

Antecedentes perinatales: Nacido a término. Peso al nacer, 3.300 gr.

Alimentación artificial desde los primeros días.

Enfermedad actual: Comienza hace un mes con bronquitis; desde hace dos días, diarrea y respiración quejumbosa.

Estado actual: Regular estado general. Diarrea líquida. Agitación. Pal blanco, seca. Turgencia conservada, poco cilíndrica. Ruidos costal e intercostal de túbos. Temperatura rectal: 39,7°.

Tórax: Elementos de tórax disminuidos en el dorso. Ausculto respiratorio: Tin blando. A la auscultación: respiración sibilante y bronco-espíritos en vómito derecho. Algunos ruidos subcapitales disminuidos en

531 --

ambos pulmones y abultación. Aparato circulatorio: Ruidos cardíacos ligeramente débiles, sopitantes. Abdomen: Muelle, depresible. Se palpa líquido a dos traveses de dedo del rebordo costal. Se palpa pelo inferior de base.

Reacciones de Wassermann y Kahn: negativas.

Ago 15: El estado general ha mejorado. En tórax medio de pulmones izquierdo, base oplatine con hemocefalia y rales subcrepitantes finas.

Ago 16: Temperatura 38,4. Igual sintomatología pulmonar. Ruidos cardíacos débiles. Abdomen globuloso. Hígado grande a tres traveses, aumentado de consistencia.

Ago 20: La presión de la región precordial da una mancha cardíaca aumentada en todos sus diámetros, confirmada por la radiografía.

Se practica la posición periódica de Marfan, que da salida a 30 c. c. de líquido purulento espeso, grumoso, tipo seroso.

Ago 22: El Prof. Rolo Moreno practica nueva posición periódica en el cuarto espacio intercostal a un centímetro del borde derecho del costado, dando salida a 40 c. c. de pus amarillo verdoso, bien líquido. Se inoculan 2 c. c. de aceite glicerolado al 20 %.

Ago 25: Continúa muy grave, ruidos cardíacos atenuados y débiles. Fallece a las 18 horas. (Ver radiografía 68366).

Autopsia: Pes. 865. Pericarditis purulenta con gruesos filamentos. Bronconeumonía supurada bilateral a focos múltiples. Pleuritis adhesiva bilateral. Degeneración grasa en focios de hígado (Dr. Monerari).

Quintracena N° 3

Historia clínica 1203. Alicia F., 9 meses. Pes. 1.000 gr. Ingreso al Servicio de Lactantes el 20 de abril de 1937.

Antecedentes hereditarios: Sin importancia.

Antecedentes personales: Nacida a término. Pes. al nacer, 3.500 gr. Lactancia materna hasta los 3 meses; luego artificial. Hace dos meses dispepsia.

Enfermedad actual: Comenzó bruscamente hace 4 días con fiebre alta, tos seca y diarrea blanca; ha continuado con esta sintomatología hasta la fecha.

Estado actual: Regular estado general, débil, intranquilidad, alitos nasal, cianosis de mucosas, gurgoros ríjidos. Aparato respiratorio: tos blanca, débil intensa, alitos nasal. Percusión: normal. Auscultación: respiración oplatine con hemocefalia en tórax izquierdo, base del mismo lado: respiración rala, con algunas rales subcrepitantes. Igual sintomatología en base pulmonar derecha. Aparato circulatorio: ruidos cardíacos bien definidos. Abdomen: Muelle, depresible. Hígado: se palpa a tres traveses de dedo del rebordo costal. Bazo: no se palpa. Sistema nervioso: normal.

Abril 22: Algo mejor; la temperatura tiende a disminuir.

Abril 23: Sigue en iguales condiciones; se alimenta con dificultad.

Abril 28: Sigue con temperatura alta, pulso débil y rápido. Subanterior en el tercio medio y base del pulmón izquierdo. Pulmón derecho: respiración rala con algunos ruidos medianos. Reacciones de Wassermann y Mantoux: negativas.

Mayo 7: En las radiografías N° 72.722 y 72.828, se observa sombra cardiaca aumentada de tamaño y de forma globulosa. Se eleva posición pericardíaca de Marfan, saliendo unas gotas de pus seroso, haca líquido. Matiz cardiaca aumentado y ruidos cardiacos debilitados.

Operación de pericardiectomía (Dr. Rivarola). Anestesia local. Incisión de Lacey. Se da salida a 30 c.c. de pus espeso amarillo seroso.

Mayo 10: Recuperación del estado general y nutricional. Temperatura: 38,5°. Dura, 40 respiraciones por minuto. Ruidos subcrepitantes, medianos y finos en ambos pulmones, especialmente en las bases. Ruidos cardiacos débiles.

Mayo 12: Fallece.

Autopsia: Carditis pericardíaca de base izquierda con pleuritis fibrinopurulenta. Focos bronconeumónicos en base pulmonar derecha. Pericarditis fibrinopurulenta. Embolias sépticas en ridas. Esplenitis subaguda. Congestión hepática.

Observación N° 4

Historia clínica 4030. Ramón N., edad, 25 meses. Peso, 11.800 gr. Ingresó al Servicio de Lactantes el 27 de diciembre de 1938.

Antecedentes hereditarios: Sin importancia.

Antecedentes personales: Nacido a término. Peso al nacer, 4.200 gr. Fecha máxima hasta los 9 meses. No ha tenido infecciones agudas.

Enfermedad actual: Comenzó hace una semana con decaimiento general, anorexia, fiebre 40°. El mismo día, aparece edema a nivel de la articulación tibiotarsiana izquierda y derecha en la parte superior de ambas miembros inferiores. Desde hace dos días presenta dolor, tumefacción y edema en la región mandibular izquierda.

Estado actual: Buen estado de nutrición, abundante postrado. Fiebre tísica, ojos hinchados, mucosas secas. Presenta en la región mandibular izquierda, piel roja con papules abortivas en vías de cicatrización. Se queja continuamente. En parte interna de la región circular derecha presenta una tumefacción fluctuante del tamaño de una nuez, con punción de salida a 1 c.c. de pus mucoso claro filado. Edema a nivel del pie izquierdo con tumefacción dolorosa en la articulación tibiotarsiana del mismo lado. Aparato respiratorio: nada de particular. Aparato circulatorio: ruidos cardiacos débiles. Abdomen: ligeramente tenso. No se palpa líquido ni heces.

Se indica profilaxis por vía bucal e intramuscular: sulfonas y tetraciclina cardiacas.

29 de diciembre: Ha continuado en igual estado. Temperatura: 40°. Ruidos cardiacos más débiles. La matiz cardiaca ha aumentado de extensión. Se practica punción pericardíaca y se extraen 30 c.c. de

333

líquido serofibrinoso turbio. Reacción de Mantoux al 1:1000: positiva débil.

30 de octubre: Radiografía de tórax: sombra cardíaca aumentada en todos sus diámetros. Se practica nueva punción del pericardio y se obtienen 30 c.c. de pus con iguales caracteres que el día anterior.

Se continúa con pronóstico inevitable, sinism cardíaco e inyecciones de suero fisiológico y transfusiones de sangre.

1 de octubre: Mayor tumefacción a nivel de la articulación tibio-tarsiana y edema del pie que se extiende hasta el 1/3 inferior de pierna. Estado general grave; continúa con temperatura alta.

Examen bacteriológico del líquido pericardíaco: *Streptococcus*.

10 de octubre: Fallece.

Observación N° 5

Historia clínica 2079: Juan J. V., edad 24 meses, ingresa a la sala II, Servicio del Dr. Caspallán R. Castilla el 18 de agosto de 1941.

Antecedentes hereditarios: Sin importancia.

Antecedentes personales: Nacido a término. Criado a pecho hasta los seis meses.

Estado actual: Regular estado general. Buen estado de nutrición. Tm central discreta. Metopoliadema inguinal. Discreta somnolencia. Cabeza y cuello sin particularidades.

Tórax: bien conformado. Aparato respiratorio: sonoridad conservada. Auscultación: ruidos y rales de mediana burbuja. En ambos vértices, broncofonia y en axila derecha respiración soplo.

Corazón: ruidos cardíacos ligeramente apagados. Pulso: 120 pulsaciones por minuto. Abdomen: Mando, depresible, indoloro. Hígado: a sus niveles.

Se indica digoxina, acetilén tónico y acido ascórbico.

Examen de orina: cantidad normal y vestigios de uretina.

Agosto 20: Continúa con fiebre alta; persiste la clonomanía pulmonar.

Agosto 21: Mejor estado general. Ha caído la fiebre. Angina roja. Soplo turbido y rales subcrepitantes en axila derecha.

Septiembre 1°: Nido abeja, muy discreto; facies abotagada, micreles edematizadas. Submatita en algunas bases. Soplo de tipo pleurítico en base derecha. Tmns cardíacos bien timbrados. Taquicardia. Yaguras ingurgitadas.

Septiembre 3: Mal estado general. Clonía y disnea. Igual estado cardiopulmonar.

Septiembre 4: Electrocardiograma: QRS de muy bajo voltaje. T1 difusa, T2 isofásica o negativa, ST2 ST3, positivos.

Por el electrocardiograma se pudo haber hecho diagnóstico de pericarditis.

Septiembre 6: Fallece. En la autopsia: pericarditis exudativa fibrinopurulenta.

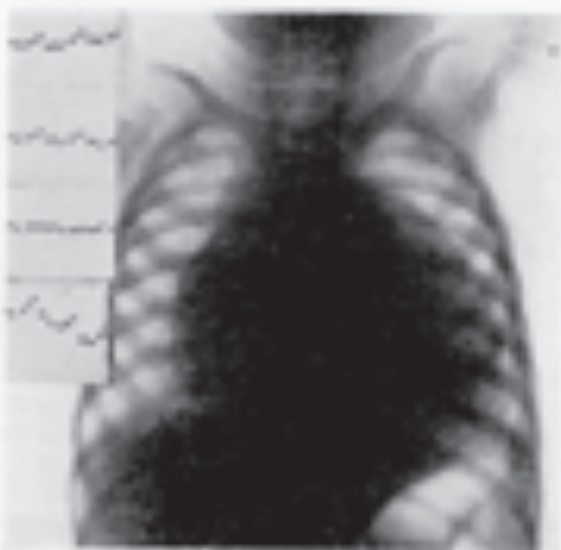
Observación N° 4

Historia clínica 8311. Beatrix V., edad 11 meses. Ingresó al Servicio de Lactantes del Dr. Del Cuzco el 20 de noviembre de 1941.

Antecedentes hereditarios: Sin importancia.

Antecedentes personales: Nacido a término, de parto natural. Dentición a los siete meses. Alimentación mixta. Adhesión cervical hasta los siete meses.

Enfermedad actual: Comienza hace 20 días con tumefacción de los ganglios del cuello, con 39° de temperatura. Desde hace dos días mayor decaimiento; pulso, un hito, pérdida de peso y respiración quejumbosa.



Radiografía 1

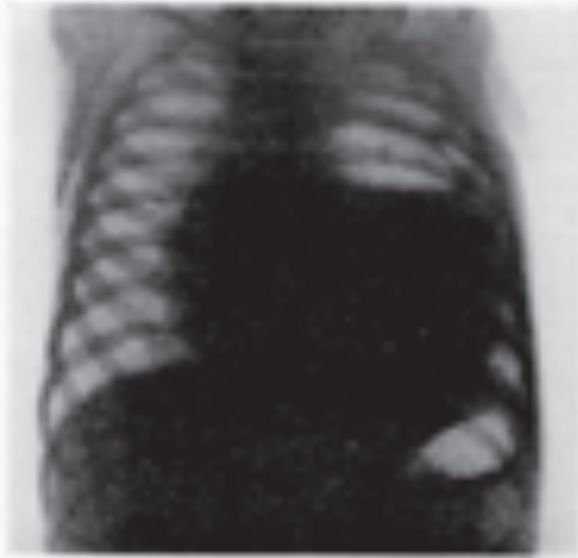
Obs. N° 4. Beatrix V., 11 meses. Pneumonía peribronc.
Electrocardiograma N° 1584

Estado actual: Discreto estado nutricional; respuesta conservada. Pérdida normal. Tercera con el quejido respiratorio, discreta alteración nasal y labios algo cianóticos. Frenada deprimida. Temperatura: 40°.

Cuello: con adenopatía solo marcada en el lado izquierdo.

Aparato respiratorio: a la inspección, tórax marcadamente hinchado en su mitad superior, por delante. Percusión: sonoridad disminuida sin llegar a la matidez en la parte media de pulmón izquierdo. A un nivel y línea paravertebral, se ausculta soplo tuboso y a un nivel inferior, rales crepitantes finos.

Aparato circulatorio: a la percusión del tórax, por delante, aumento del área cardíaca. Auscultación: marcado abajamiento de los ruidos.



Radiografía 1



Radiografía 2 (a)

Obs. N° 4. Buenos Aires, 1930. Pericarditis purulenta.
(Después de la punción)

Se indica digoxina, salicatos cardíacos y antiálgicos heterocíclicos. Se pide radiografía de tórax.

23 de noviembre: Evolución franca de la temperatura; la niña continúa inquieta, ruidos discontinuos, persiste el quejido respiratorio, aunque algo disminuido.

25 de noviembre: Radiografía: se aprecia un notable aumento de la sombra cardíaca en todos sus diámetros (Radiografía N° 1).

Electrocardiograma N° 1084: Derivado positivo ST en III y IIII.

Con estos datos se practica punción pericardíaca al nivel del quinto espacio intercostal izquierdo, junto al borde del esternón, y se extraen 60 c.c. de líquido turbio. Por la misma punción, se ingresa



Radiografía 1

Obs. N° 4. Beato V., 15 meses. Pericarditis pericardica (Después de pericardiotomía). Electrocardiograma N° 1084

aire y una ampolla de subyugular. Se obtienen dos nuevas radiografías en las que se ve claramente el nivel líquido (Radiografías N° 2 y 2 bis).

Se hace pericardiotomía (operación de Lacroix), por el Dr. Rivarola, que da salida a 300 c.c. de pus.

26 de noviembre: Estado general francamente mejorado.

Examen del líquido pericardíaco: Abundantes polinucleares; no se observan gérmenes. Se cultiva.

Se obtiene un nuevo electrocardiograma, el que aparece prácticamente normalizado, lo que prueba que el derivado ST2 no es por agri-

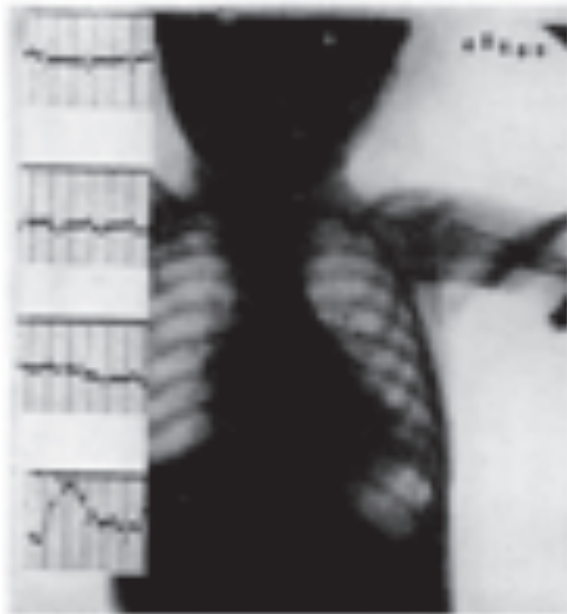
517

sin pericárdica, sino por compresión del seno coronario. Tappicardio sinusal NT1 ligeramente positivo (Electrocardiograma N° 3088).

La radiografía obtenida después de la operación, demuestra claramente el espacio dejado libre por el pez drenado, entre la sombra cardiaca y la hoja parietal del pericardio, espesa y no retráida aún (Radiografía N° 3).

27 de noviembre: El examen del pez que deriva por la herida (examen directo y cultivo), da resultados.

7 de diciembre: Recuperación del estado general; más calma e inquietud. Naricamento con fístula alta. Entomiasis. Electrocardiograma: desviación positiva de NT2. Bajo voltaje de T.



Radiografía 4

Obs. N° 6. Suave V, 11 meses. Pericarditis parietal. Electrocardiograma N° 3089. (Diciembre 10 de 1941.)

Notable reducción de la sombra radiológica.

4 de diciembre: Estado general grave; mayor cianosis, agitación. En región posterovertebral izquierda, signo tubario y rales subcrepitantes. En la nueva radiografía, sombra cardiaca disminuida de tamaño.

8 de diciembre: Continúa en iguales condiciones; persisten los signos pulmonares; herida operatoria de aspecto artificial.

10 de diciembre: Fallece.

Autopsia: Pericarditis fibrinopurulenta. Bronconeumonía pulmonar izquierda. Peritonía y glomerulonefritis.

— 308 —

Observación N° 7

Servicio de pediatría, Jefe Dr. Martín Ramón Arana, P. R., varón de 3 meses de edad, ingresó al Servicio el 31 de julio de 1962.

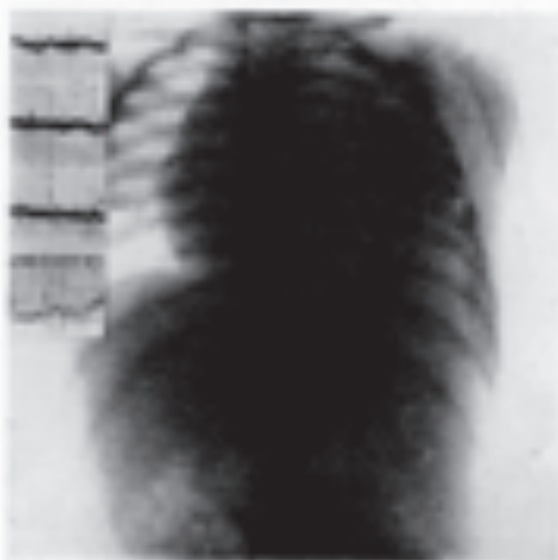
Esta observación de pericarditis idiopática ha sido publicada en esta misma revista (mayo 1962), por los Drs. Kervatze y Villase (7).

Observación N° 8

Historia clínica 1087. María M., edad 24 meses. Ingresó al Servicio de Pediatría el 3 de julio de 1959.

Diagnóstico: Pericarditis constrictiva.

Antecedentes familiares: Sin importancia.



Radiografía 1

Obs. N° 8. María M. Electrocardiograma N° 1087. (Julio 3 de 1959)

Antecedentes personales: Nacido a término, pesando 3000 gr. Criado a pecho hasta el año. Varicela sintomática. Estreñimiento, alternado con períodos de diarrea.

Enfermedad actual: Hace un mes y medio tuvo un absceso en la región submandibular derecha, que curó en tres o cuatro días, previa incisión. Fiebre de 38,5° a 39°. Siguió con trastornos intestinales, acompañados de líquida temperatura. Siempre estuvo afectado con insomnio y diarrea; cura abortiva. Hace diez días se constata una tumefacción en

— 209 —

el hipocostrio izquierdo acompañada de temperatura, diuresis (80 respiraciones por minuto) taquicardia (130 pulsaciones por minuto). Respiración ruidosa en ambos bases pulmonares. Insuficiencia y desviación del abdomen.

Estado actual: Buena estado nutricional. Abundante paricula adiposa. Pel blanca, con discretos tinte cloróticos en ambos ojos, cejas y labios. Blanca.

Cabeza y cuello: sin particularidades. Tórax: simétrico, bien conformado. Aparato respiratorio: respiración del tipo costalabdominal profunda y marcadamente ruidosa. Percusión: pulmón derecho, sonoridad normal. Pulmón izquierdo, sibilante en posición sentada, que desaparece en posición pronopectoral. A la auscultación: respiración ruidosa



Radiografía 1

Obs. N° 8. María M. (Enero 31 de 1939)

en ambos vértices pulmonares. Aparato circulatorio: pulso late en quinto espacio, fuera de la línea mamilar. A la precusión: área cardíaca notablemente aumentada, especialmente en la región de la base, penetrándose el límite exterior a 2 centímetros, por fuera del límite de la punta. A la auscultación: ruidos débiles, especialmente en las bases mitral y pulmonar.

Mulieres: blandas, depresibles, indolores. A nivel del hipocostrio izquierdo, brevíssima opacidad, por la que se ve una secreción purulenta.

Bazo: un o pulso. Hgado: se palpa a un trazo de dedo del rebordo costal.

Julio 5: Radiografía N° 1. Sombras cardiacas considerablemente aumentadas.

Electrocardiograma N° 1082: Taquicardia sinusal. Q0 profunda. ST1 y especialmente ST2 positivas. T0 negativa.

Julio 6: Se hace radiografía que confirma los datos de la radiografía anterior. Gran sombra cardiaca que se modifica en su forma con los cambios de posición.

Se observa pusión pericardica, extrayendo 10 c.c. de líquido serofibrinoso. La pusión se practica en el cuarto espacio intercostal izquierdo, justo al borde del costado.

Examen del líquido pericardico: Prot. 1.011; pusión de Biucha, pusión franca. Albumina 12 gr. %; Examen citológico: leucocitos, leucocitos polinucleares muchos en degeneración. Fibrinas. Examen bacteriológico directo: negativo. Se cultiva. Se inocula al cultivo N° 103.

Líquido pericardico: Cultivo: colonia de estafilococos.

Julio 11: Nueva pusión pericardica; se extraen 250 c.c. de líquido serofibrinoso. Examen N° 1078: aspecto líquido, coágulos fibrinocompactos. Color: citrico. Albumina 12 %. Biucha positiva. Examen bacteriológico: coccos estafilococos.

Agosto 3: La radiografía del 27 de julio muestra disminucion de la sombra pericardica. Hay grandes edemas. Pulso irregular, subnormal y raras suspensiones. Se ha continuado con inyecciones de salin. Ruidos cardiacos bien timbrados.

Electrocardiograma N° 1044 (septiembre 20 de 1935): ST normalizado. Q0 profunda con T0 negativa; extraxiones infarctadas.

Posteriormente el enfermo ha continuado bien, siendo dado de alta.

BIBLIOGRAFIA

1. Donald William B.—The Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases. Philadelphia, 1945, pag. 200.
2. Barroel E.—Les Maladies des Enfants. Paris, 1909, tomo IV, pag. 476.
3. Richman G.—Les tumeurs du péricarde. Thèse Paris, 1925.
4. Lohmeyer Philipp.—Über einen durch Operation behandelten Fall von malign Pericarditis Pericarditis. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, junio 1912, pag. 71.
5. Bize de Tovar F.—Pericarditis supurada en la infancia. Thèse. Buenos Aires, 1913.
6. Ancha H. y Bertucci E.—Pericarditis purulenta en una niña de 19 meses. "La Prensa Méd. Arg.", 1914 XXXI:131.
7. Yessierli J. C. y Beronzi E.—Acerca de un caso de pericarditis en lactante. "La Prensa Médica", 1922:127.
8. Wainwright C. y Gwynne E.—Anatomía del péricardo. 1913.
9. Christian Henry A.—The Diagnosis and Treatment of Diseases of the Heart. New York, 1945, pag. 87.

10. White Paul D.—Ewart Diagram. Second Edition. New York, 1957, pág. 473.
11. Leeman William G.—Management of the Cardiac Patient. Philadelphia, 1945, pág. 343.
12. Arana M. R., Escobar E. y Aguirre E.—El impulso cardiopulmonar en la polimeritis con derrame. "Arch. Arg. de Pediatr.", 1939, pág. 66.
13. Arana M.—Diagnóstico radiológico de las enfermedades internas. Edición del autor, 1936, pág. 135.
14. Rosen John K.—Electrocardiographic Patterns, 1945, pág. 104.
15. Katz Leon.—Electrocardiography. Philadelphia, 1940, pág. 271.
16. Moulton L.—Contribución a l estudio de la polimeritis aguda con el derrame. Tesis Leon, 1937.
17. Sánchez Santiago.—Polimeritis con derrame en un lactante de 3 meses. "Bol. de la Soc. Cubana de Pediatr.", 1939, pág. 387.
18. Maffei A. B.—La posición de plúvula, 1938.
19. Sol Carol M. J., Pflaum A., Dutschkowsky K.—Polimeritis pericardica en una niña de 17 meses. "Rev. de la As. Méd. Arg.", tomo XLIX, 1955, N° 363.
20. Escobar E. y Fialler Y. O.—Aguada eléctrica de la altera cordica en el lactante. "Arch. Arg. de Ped." 1940, XLIX, 3, pág. 419.

Snacks en las loncheras de niños de un nido peruano*Snacks in kid's lunch box in a Peruvian play group*

Sr. Editor:

La obesidad es un problema de salud pública cuya prevalencia aumenta cada año.¹ Involucra tanto adultos como niños, siendo en estos últimos de mayor preocupación, ya que estudios demuestran que los niños obesos tienen mayor probabilidad de continuar con tal problema durante la adultez y además, padecer ciertas complicaciones como el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes mellitus, aumento de riesgo cardiovascular, entre otras.² Al tratarse de un problema multifactorial, el régimen alimentario es uno de los factores ligados en su desarrollo. Según la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO, de sus siglas en inglés), los *snacks* "son alimentos con mayor tendencia a tener un bajo valor nutricional" y pueden ser bebidas gaseosas, dulces y comida chatarra. Estos alimentos con alto contenido energético contribuyen con el desarrollo de la obesidad.³

El propósito de esta carta es describir la prevalencia de consumo de alimentos de bajo valor nutricional en las loncheras de niños pertenecientes a una guardería peruana privada durante 3 días escogidos aleatoriamente.

Luego de conseguir el permiso de las autoridades del nido, se procedió a la revisión de cada lonchera y toma de fotografías del contenido de las mismas para tener evidencia de los alimentos enviados por los padres. Fueron evaluadas las loncheras de 17 niños, con edad media de 5,1 (DE: 1,4) años, 59% varones. Los resultados mostraron que el 58,8% de los niños llevaban frutas en la lonchera; sin embargo, 35,3% consumía bebidas azucaradas y un 35,3% *snacks* no saludables, incluyendo galletas y cereales

azucarados. Un bajo porcentaje de los niños tenían lácteos (29,4%), agua (11,8%) o jugos naturales (5,9%). Solo 41,2% de los niños llevaban una combinación apropiada de alimentos saludables para consumir.

Aunque conocer el contenido detallado de los envases en la loncheras no siempre fue posible (por riesgos de contaminación) nuestros resultados muestran que aproximadamente un tercio de los niños consume *snacks* no saludables. El problema se ve agravado porque este tipo de alimentación es brindada por los padres o tutores, y puede tener un impacto futuro en los hábitos alimentarios de los niños,⁴ con el subsecuente desarrollo de sobrepeso y obesidad. Los resultados de nuestro estudio piloto sugieren que es necesaria la implementación de medidas que permitan ampliar los conocimientos de los padres en cuanto a una nutrición saludable tanto para ellos como para sus hijos.

Agradecimientos: Sofía Altuna Venegas

*Estud. Dayna K. Estrada-Tejada**Estud. Claudia L. Alviso-Orellana*

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC),

Lima-Perú.

claudialviso@gmail.com

REFERENCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377-96.
2. Organización Mundial de la Salud. ¿Por qué son importantes el sobrepeso y obesidad infantil? Geneva; 2016 [Consulta: 13 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_consequences/es/.
3. Fellows P, Hilmi M. Selling street and snack foods. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2011. [Consulta: 20 de febrero de 2017] Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/015/i2474e/i2474e00.pdf>
4. Jackson J, Smit E, Branscum A, et al. The Family Home Environment, Food Insecurity, and Body Mass Index in Rural Children. *Health Educ Behav* 2017; En prensa.