



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

- 306 Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia
J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios

- 308 Discontinuación de investigaciones en pediatría
F. Ferrero
- 309 El principio de sincronidad-equivalencia y la cronomedicina: su relevancia y exploración metodológica
C. G. Musso, et al.

Artículos originales

- 311 Seroprevalencia contra *Bordetella pertussis* en embarazadas vacunadas y no vacunadas y neonatos en un hospital universitario de la provincia de Buenos Aires
J. J. Bosch, et al.
- 316 Efectos de la vacuna neumocócica conjugada (VCN7 y VCN13) en los niños turcos con enfermedad neumocócica invasiva: experiencia en un solo centro
H. Özdemir, et al.
- 323 Asociación entre la carga glicémica de la ingesta alimentaria y el síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos
A. Cornejo-Monthedoro, et al.
- 331 Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos
N. A. Petriz, et al.
- 336 Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar
M. Havan, et al.
- 343 Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014
J. Z. Finkelstein, et al.
- 350 Tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en niños en Argentina, 2005-2013
J. I. Degiuseppe
- 357 Detección de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados mediante la herramienta de disparadores globales *Global Trigger Tool*
M. C. Davenport, et al.
- 364 Aumento inusual de casos de mielitis en un hospital pediátrico en Argentina
M. G. Pérez, et al.

Comunicaciones breves

- 370 Comparación entre algoritmos de imágenes tras una primera infección urinaria febril en niños
M. M. Tombesi, et al.
- 374 Anidulafungina en niños: experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel en Argentina
M. T. Rosanova, et al.

Artículos especiales

- 377 Dermatopatología pediátrica: reseña
F. S. Afsar, et al.
- 382 El lenguaje: eso que nos hace humanos
H. Lejarraga

Actualizaciones

- 385 Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones. Parte 1: Fisiopatología, evaluación diagnóstica, criterios de hospitalización, tratamiento, manejo nutricional
D. F. Bes, et al.
- 391 Estudio de la subunidad ácido-lábil y su utilidad en pediatría
V. E. Zaidman

Presentación de casos clínicos (versión electrónica)
e217-e264

Educación médica

- 399 Capacitación de médicos residentes en el reconocimiento y tratamiento de un caso de anafilaxia en pediatría con modelos de simulación
D. Enríquez, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 404 Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo?
Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación
- 406 Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo
Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición

Correo de la SAP (versión electrónica)

e265 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e268A propósito de un caso de síndrome de Guillain-Barre en la infancia
A. Casaubon, et al.

Cartas al editor (versión electrónica)

e274-e278

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

- 306 Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia**
Jose M. Ceriani Cernadas

Comentarios

- 308 Discontinuación de investigaciones en pediatría**
Fernando Ferrero
- 309 El principio de sincronización-equivalencia y la cronomedicina: su relevancia y exploración metodológica**
Carlos G. Musso, Francisco Baez, María J. Elias y Mónica Schpilberg

Artículos originales

- 311 Seroprevalencia contra *Bordetella pertussis* en embarazadas vacunadas y no vacunadas y neonatos en un hospital universitario de la provincia de Buenos Aires**
Juan J. Bosch, Hilaria Fernández, Fernando P. Polak, Gabriel Musante, Romina Libster y Manuel Rocca Rivarola
- 316 Efectos de la vacuna neumocócica conjugada (VCN7 y VCN13) en los niños turcos con enfermedad neumocócica invasiva: experiencia en un solo centro**
Halil Özdemir, Caner Yıldız, Selin Nar Ötügen, Hatice Erkol, Adem Karbuz, Bilge Aldemir Kocabaş, Tuğçe Tural Kara, Ayşegül Gözalan, Rıza Durmaz, Ergin Çiftçi, Derya Aysev y Erdal İnce
- 323 Asociación entre la carga glicémica de la ingesta alimentaria y el síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos**
Angela Cornejo-Montheodoro, Isel Negreiros-Sánchez, Carlos Del Águila, Marlit Ysla-Marquillo y Percy Mayta-Tristán
- 331 Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos**
Natalia A. Petriz, Claudio A. S. Parisi, Julio N. Busaniche, Patricia Evangelista, Romina Mehaudy y Marina Orsi
- 336 Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar**
Merve Havan, Cem H. Razi, Ayse D. Bulus, Ali O. Köksal y Nesibe Andıran
- 343 Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014**
Juliana Z. Finkelstein, Mariana Duhau, María L. Fasola y Paola Escobar
- 350 Tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en niños en Argentina, 2005-2013**
Juan I. Degiuseppe
- 357 Detección de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados mediante la herramienta de disparadores globales *Global Trigger Tool***
María C. Davenport, Paula A. Domínguez, Juan P. Ferreira, Ana L. Kannemann, Agustina Paganini y Fernando A. Torres

364 Aumento inusual de casos de mielitis en un hospital pediátrico en Argentina

M. Guadalupe Pérez, María T. Rosanova, María C. Freire, María I. Paz, Silvina Ruvinsky, Carlos Rugilo, Víctor Ruggieri, Daniel Cisterna, Soledad Martiren, Cristina Lema, Andrea Savransky, Soledad González, Leila Martínez, Diana Viale y Rosa Bologna

Comunicaciones breves

- 370 Comparación entre algoritmos de imágenes tras una primera infección urinaria febril en niños**
María M. Tombesi, Laura F. Alconcher, Lucas Lucarelli y Agustina Ciccioli
- 374 Anidulafungina en niños: experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel en Argentina**
María T. Rosanova, Claudia Sarkis, Florencia Escarra, Carolina Epelbaum, Norma Sberna, Susana Carnovale, Carlos Figueroa, Rosa Bologna y Roberto Ledo

Artículos especiales

- 377 Dermatopatología pediátrica: reseña**
Fatma S. Afsar, Gulden Diniz y Safiye Aktas
- 382 El lenguaje: eso que nos hace humanos**
Horacio Lejarra

Actualizaciones

- 385 Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones. Parte 1: Fisiopatología, evaluación diagnóstica, criterios de hospitalización, tratamiento, manejo nutricional**
David F. Bes, M. Cristina Fernández, Ivone Malla, Horacio A. Repetto, Daniel Buamscha, Susana López, Roxana Martinotto, Miriam Cuarterolo y Fernando Álvarez
- 391 Estudio de la subunidad ácido-lábil y su utilidad en pediatría**
Verónica E. Zaidman

Presentación de casos clínicos (versión electrónica)
e217-e264**Educación médica**

- 399 Capacitación de médicos residentes en el reconocimiento y tratamiento de un caso de anafilaxia en pediatría con modelos de simulación**
Diego Enríquez, María J. Lamborizio, Lorena Firenze, María de la P. Jaureguizar, Estanislao Díaz Pumará y Edgardo Szyll

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

- 404 Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo?**
Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación
- 406 Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo**
Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición

Correo de la SAP (versión electrónica)**e265 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios****Archivos hace 75 años (versión electrónica)**

- e268A propósito de un caso de síndrome de Guillain-Barre en la infancia**
Alfredo Casaubon y Alfio Puglisi

Cartas al editor (versión electrónica)**e274-e278**

Editorial (full text in e-version)

- 306 Short-and long-term harm resulting from inappropriate antibiotic prescription in childhood and adolescence**
Jose M. Ceriani Cernadas

Comments (full text in e-version)

- 308 Discontinuation of pediatric trials**
Fernando Ferrero

- 309 The principle of synchronicity-equivalence and chronomedicine: relevance and methodological exploration**
Carlos G. Musso, Francisco Baez, María J. Elias and Mónica Schpilberg

Original articles (full text in e-version)

- 311 Seroprevalence of *Bordetella pertussis* among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires**
Juan J. Bosch, Hilaria Fernández, Fernando P. Polak, Gabriel Musante, Romina Libster and Manuel Rocca Rivarola

- 316 The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience**
Halil Özdemir, Caner Yıldız, Selin Nar Ötügen, Hatice Erkol, Adem Karbuç, Bilge Aldemir Kocabaş, Tuğçe Tural Kara, Ayşegül Gözalan, Rıza Durmaz, Ergin Çiftçi, Derya Aysev and Dr. Erdal İnce

- 323 Association between dietary glycemic load and metabolic syndrome in obese children and adolescents**
Angela Cornejo-Montheodoro, Isel Negreiros-Sánchez, Carlos Del Águila, Marlit Ysla-Marquillo and Percy Mayta-Tristán

- 331 Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children**
Natalia A. Petriz, Claudio A. S. Parisi, Julio N. Busaniche, Patricia Evangelista, Romina Mehaudy and Marina Orsi

- 336 Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients**
Merve Havan, Cem H. Razi, Ayşe D. Bulus, Ali O. Köksal and Nesibe Andran

- 343 Neonatal mortality in Argentina. Situation analysis from 2005 to 2014**
Juliana Z. Finkelstein, Mariana Duhau, María L. Fasola and Paola Escobar

- 350 Trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in infants in Argentina, 2005-2013**
Juan I. Degiuseppe

- 357 Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool**
María C. Davenport, Paula A. Domínguez, Juan P. Ferreira, Ana L. Kannemann, Agustina Paganini and Fernando A. Torres

- 364 Unusual increase of cases of myelitis in a pediatric hospital in Argentina**
M. Guadalupe Pérez, María T. Rosanova, María C. Freire, María I. Paz, Silvina Ruvoinsky, Carlos Rugilo, Víctor Ruggieri, Daniel Cisterna, Soledad Martiren, Cristina Lema, Andrea Savransky, Soledad González, Leila Martínez, Diana Viale and Rosa Bologna

Brief reports (full text in e-version)

- 370 Algorithms imaging tests comparison following the first febrile urinary tract infection in children**
María M. Tombesi, Laura F. Alconcher, Lucas Lucarelli and Agustina Ciccio

- 374 Anidulafungin in children: Experience in a tertiary care children's hospital in Argentina**
María T. Rosanova, Claudia Sarkis, Florencia Escarra, Carolina Epelbaum, Norma Sberna, Susana Carnovale, Carlos Figueroa, Rosa Bologna and Roberto Lede

Special articles (full text in e-version)

- 377 Pediatric dermatopathology: an overview**
Fatma S. Afsar, Gulden Diniz and Safiye Aktas

- 382 Language: what makes us humans**
Horacio Lejarraga

Reviews (full text in e-version)

- 385 Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management**
David F. Bes, M. Cristina Fernández, Ivone Malla, Horacio A. Repetto, Daniel Buamscha, Susana López, Roxana Martinitto, Miriam Cuarterolo and Fernando Álvarez
- 391 Analysis of acid-labile subunit and its usefulness in pediatrics**
Verónica E. Zaidman

- Case reports** (e-version)
e217-e264

Medical education

- 399 Training of resident physicians in the recognition and treatment of an anaphylaxis case in pediatrics with simulation models**
Diego Enríquez, María J. Lamborizio, Lorena Firenze, María de la P. Jaureguizar, Estanislao Díaz Pumará and Edgardo Szyl

Sociedad Argentina de Pediatría

Commissions, Committees and Working Groups

- 404 Infants, children, adolescents and screens: what's new?**
Subcommittee on Information and Communication Technologies
- 406 Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. Guideline for Prevention, Diagnosis and Treatment. Executive summary**
National Committee on Hematology, Oncology and Transfusion Medicine and Committee on Nutrition

Selected papers from current literature
e265 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e268 A case of Guillain-Barre syndrome in childhood**
Alfredo Casaubon and Alfio Puglisi

Letters

- e274-e278

Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia

Short-and long-term harm resulting from inappropriate antibiotic prescription in childhood and adolescence

En las últimas décadas estamos viendo el crecimiento de la indicación injustificada de antibióticos, tanto en recién nacidos como en lactantes y niños. Hasta hace unos años los pediatras se caracterizaban por ser muy prudentes en la indicación de antibióticos y así se diferenciaban de otras disciplinas médicas. En general, solo se usaban en aquellos cuadros compatibles con infecciones bacterianas y en ocasiones cuando había dudas importantes. Lamentablemente, esa apropiada conducta se ha ido perdiendo y el uso no justificado de antibióticos en niños aumentó de manera exponencial. Como señalé en un Editorial¹ hace dos años, en EE.UU. la indicación inapropiada de antibióticos creció en proporciones alarmantes. Datos del CDC muestran que 4 de cada 10 niños los reciben cuando concurren a la consulta por resfrío común, realmente una conducta inadmisibles. Se calcula que alrededor de 12 millones de prescripciones de antibióticos anualmente están relacionadas con cuadros respiratorios altos, que obviamente no tienen indicación de antibióticos.¹

¿Qué dicen los pediatras de esta conducta? De acuerdo a una encuesta del CDC, argumentan la falta de tiempo en la consulta, presiones de los padres y temor al juicio si fuera una enfermedad grave. Señalan que *“prescribir un antibiótico es más rápido que el tiempo en hablarles, darles consejos y aclararles que los antibióticos no son necesarios en infecciones virales”*.

Son muy conocidos los efectos adversos de los antibióticos, principalmente en los recién nacidos (RN) y con mucha más frecuencia en prematuros pequeños. En el período perinatal, la indicación de antibióticos a la madre en trabajo de parto y en los primeros días de vida a los RN, ocasionan trastornos importantes en la flora intestinal al afectar la microbiota fisiológica, que cumple una función esencial en múltiples aspectos.^{2,3} En un estudio reciente, se evaluó la administración de antibióticos temprano sobre los beneficios de la lactancia materna a largo plazo. Significativamente, los que recibieron antibióticos tuvieron menos efectos benéficos de la lactancia materna. En un análisis de subgrupo

de la composición de microbiota fecal, los niños con larga duración de la lactancia (8-16 meses) y uso temprano de antibióticos tuvieron una significativa disminución del *Bifidobacterium*. Estos resultados sugieren que los beneficios metabólicos a largo plazo de la lactancia son transmitidos por la microbiota intestinal.⁴

Asimismo, hay estudios que observaron que si la administración de antibióticos dura más de 48-72 horas, el perjuicio es mayor y en los prematuros de muy bajo peso aumentará el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis tardía y retinopatía grado 3. Estas consecuencias pueden ser graves y son causas de muerte y secuelas futuras.⁵ Actualmente, en la mayoría de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), más del 80% de los prematuros reciben antibióticos tempranamente.⁵ Algo similar ocurre en los RN con fiebre sin foco en el primer mes, que reciben antibióticos aun cuando todos los estudios publicados señalan que en la gran mayoría (85%) la fiebre es causada por infecciones virales. Es probable que en esta conducta influya el temor a la fiebre (*fever phobia*) que pueden tener algunos médicos sin tener en cuenta que la fiebre es un importante mecanismo de defensa ante las infecciones.

También hay evidencias que el uso inadecuado de antibióticos en neonatos, en especial de amplio espectro, aumenta la resistencia bacteriana, un problema grave. En un estudio realizado en Australia, se observó que en varias Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal, el incremento de la resistencia se detectó aun cuando los antibióticos se suspendieran a las 72 horas. Otro dato muy alarmante es que la resistencia bacteriana en bacilos Gram negativos aumentó a lo largo de 25 años a un ritmo de 2,9% por año.⁶

Esta alarmante situación podría contribuir a las graves consecuencias que la resistencia bacteriana ocasiona en todo el mundo, y que por lo tanto depara actualmente intensas estrategias para su prevención.

Los lactantes y niños pequeños también presentan trastornos por los antibióticos (diarrea, vómitos, sobreinfección bacteriana, etc.). Esto

ocurre con mayor frecuencia cuando reciben antibióticos de amplio espectro. Un ejemplo es la amoxicilina-clavulánico que injustificadamente se emplea con bastante frecuencia sin tener en cuenta sus efectos adversos.

Más allá de los mencionados efectos adversos que producen los antibióticos en el corto plazo (es muy probable que sean más de los acá señalados), en los últimos años se han definido con mayor precisión la presencia de efectos adversos a largo plazo. Este aspecto nos presenta una situación realmente de suma trascendencia ya que la repercusión en niños mayores y adultos incrementa sensiblemente el número de pacientes afectados. A diferencia de los efectos a corto plazo, los que repercuten en los años posteriores pueden persistir en toda la vida.

Desde hace varios años se conoce que la exacerbación de los síntomas en adultos que sufren la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pueden deberse a los antibióticos, pero recientemente se observó también en niños y en especial en adolescentes.⁷ En 2012 Kronman et al.⁸ publicaron un muy interesante estudio cuyo objetivo fue determinar si la exposición de niños a la administración de antibióticos eficaces contra los gérmenes anaerobios, presentaban una asociación con el desarrollo de la EII. De un total de algo más de 1 000 000 de pacientes, 748 desarrollaron EII. El grupo que había recibido antibióticos desde 15 años atrás tuvieron un significativo incremento en el desarrollo de la EII. La exposición a los antibióticos antes del año de edad se relacionó con una mayor razón de riesgo ajustada de desarrollar la EII. Entre los administrados, el que mayor frecuencia se relacionó con la EII fue el metronidazol y luego la ciprofloxacina.

Un estudio más reciente, evaluó mediante un metanálisis, la razón de riesgo a la exposición con antibióticos en el desarrollo de trastornos gastrointestinales en niños y adultos. El uso de antibióticos mostró una significativa asociación con la presencia de la enfermedad de Crohn y la EII. Todos los antibióticos (excepto penicilina) estuvieron asociados con la presencia de ambas enfermedades. Nuevamente, la exposición al metronidazol fue la que más fuertemente se asoció con la enfermedad de Crohn y la EII (OR 5,01), seguido por las quinolonas⁹

Como corolario de lo que hemos señalado acerca de los efectos perjudiciales del uso injustificado de antibióticos, es necesario que

reflexionemos en los graves problemas que ocasiona. En la práctica cotidiana nos enfrentamos muy frecuentemente con la errónea conducta de indicar antibióticos cuando no son necesarios. Es entonces imperioso que en cada situación que nos lleva a indicar antibióticos, tengamos presente el posible daño que ocasionamos. Es imprescindible que cambiemos nuestra conducta para ser más prudentes en nuestra tarea ante una práctica que ocasiona cada vez más una mayor preocupación, ya que solo así lograremos evitar los efectos adversos del erróneo uso de antibióticos, tanto en el corto como el largo plazo. ■

Dr. Jose M. Ceriani Cernadas
Editor Jefe

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.306>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.306>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):306-307.

REFERENCIAS

1. Ceriani Cernadas JM. La indicación inadecuada e innecesaria de antibióticos; un problema creciente. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):2-3.
2. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):410-7.
3. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017;5(1):4.
4. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170(8):750-7.
5. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1181-7.
6. Carr D, Barnes EH, Gordon A, et al. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(3):F244-50.
7. Kronman MP, Gerber JS, Prasad PA, et al. Variation in antibiotic use for children hospitalized with inflammatory bowel disease exacerbation: A multicenter validation study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(4):306-13.
8. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130(4):e794-803.
9. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728-38.

Short- and long-term harm resulting from inappropriate antibiotic prescription in childhood and adolescence

Over the past decades, there has been an increase in the unjustified prescription of antibiotics for neonates, infants, and children. Until a few years ago, a characteristic of pediatricians was their judiciousness in prescribing antibiotics, thus differentiating themselves from other medical specialties. In general, antibiotics were only used for patients with clinical signs compatible with bacterial infections, and sometimes in indefinite cases. Unfortunately, such adequate strategy has been fading away, and the unjustified use of antibiotics in children has grown exponentially. As I pointed out in an editorial comment¹ published two years ago, in the United States, the inadequate use of antibiotics has increased in an alarming proportion. Data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) show that 4 out of 10 children are prescribed antibiotics when seeking care for a common cold, a truly unacceptable approach. It has been estimated that approximately 12 million antibiotic prescriptions are written every year for upper respiratory infections in children, which are obviously not an indication for antibiotic treatment.¹

What do pediatricians think of this approach? According to a CDC survey, pediatricians point out a lack of time during office visits, pressure from parents, and fear of malpractice liability should the condition be severe. They admit that “prescribing an antibiotic is faster than taking time to discuss, give advice and explain why antibiotics are not good for viral infections”.

Antibiotic-related adverse events are very well-known, mainly in newborn infants (NBIs), and they are even more frequent among small preterm infants. In the perinatal period, the prescription of antibiotics to the mother during labor and in the first days of the newborn infant's life lead to major intestinal flora disorders that may affect the physiological microbiota, which plays an essential role in multiple aspects.^{2,3} In a recent study, early antibiotic use was assessed in relation to the benefits of extended breastfeeding. Significantly, infants who received antibiotics showed fewer beneficial effects from breastfeeding. In a subset analysis of fecal microbiota, a significant reduction of *Bifidobacterium* was observed among children with extended breastfeeding (8-16 months) and early antibiotic use. These results suggest that the

long-term metabolic benefits of breastfeeding are conveyed by the intestinal microbiota.⁴

In addition, some studies found that antibiotic use for more than 48-72 hours results in a greater damage, and will increase the risk of necrotizing enterocolitis (NEC), late-onset sepsis, and retinopathy grade 3 among very low birth weight preterm infants. These outcomes may be severe and result in death and future complications.⁵ At present, in most neonatal intensive care units (NICU), more than 80% of preterm infants are given early antibiotics.⁵ A similar situation is observed among NBIs who have fever without a source of infection in their first month of life: they are given antibiotics even though published studies indicate that, in most cases (85%), fever is caused by a viral infection. Most likely, this approach is affected by fever phobia, which some physicians may have without considering that fever is an important defense mechanism to fight infections.

There is also evidence that the inappropriate use of antibiotics among neonates, especially broad-spectrum agents, increases bacterial resistance, a severe problem. In a study conducted in Australia, it was observed that, in several NICUs, resistance increased even if antibiotics were discontinued at 72 hours. Alarmingly, bacterial resistance in Gram-negative bacilli increased over 25 years at a rate of 2.9% by year.⁶

Such shocking situation might contribute to the severe consequences of bacterial resistance worldwide, which has therefore resulted in the current enhanced strategies for its prevention.

Infants and young children also develop antibiotic-related disorders (diarrhea, vomiting, bacterial superinfection, etc.). This is more common when broad-spectrum antibiotics are used. For example, amoxicillin/clavulanic acid is commonly used without considering its adverse events.

In addition to the above mentioned adverse events caused by antibiotics in the short term (it is likely that there are more than those mentioned here), in the past years the presence of long-term adverse events has been more accurately defined. This is a highly relevant situation because the negative impact on older children and adults significantly increases the number of affected patients. Unlike short-term effects, those that

appear in later years may last throughout life.

For several years, it has been known that symptom exacerbation in adults with inflammatory bowel disease (IBD) may be due to antibiotics, although it has also been recently observed in children and, especially, in adolescents.⁷ In 2012, Kronman et al.,⁸ published a very interesting study to find out whether exposure of children to antibiotics effective against anaerobic bacteria showed an association with IBD. Out of more than 1 000 000 patients, 748 developed IBD. The group that had received antibiotics for the past 15 years showed a significant increase in the development of IBD. Exposure to antibiotics before 1 year old has been related to a greater adjusted risk ratio for IBD. The antibiotic most commonly related to IBD was metronidazole, followed by ciprofloxacin.

A recent study included a meta-analysis to assess the risk ratio for gastrointestinal disorders resulting from antibiotic use in children, adolescents and adults. A significant association was observed between antibiotic use and Crohn's disease and IBD. All antibiotics (except penicillin) were associated with the presence of both conditions. Again, the strongest association with Crohn's disease and IBD (OR: 5.01) was observed with exposure to metronidazole, followed by quinolones.⁹

As a corollary of what has been described here about the harmful effects of unjustified antibiotic use, it is necessary to reflect on the serious problems it causes. In everyday practice, the wrongful indication of antibiotics when it is not necessary has become commonplace. It is therefore critical to consider, in every situation that calls for antibiotic prescription, any potential damage that may result from it. It is absolutely necessary that we adopt a different approach and exercise more caution in our practice, taking into consideration that this is an increasingly concerning situation and that only this way we

will be able to prevent adverse events resulting from injudicious use of antibiotics, in the short- as well as in the long-term.

José M. Ceriani Cernadas, M.D.
Editor-in-chief

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.306>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Short- and long-term harm resulting from inappropriate antibiotic prescription in childhood and adolescence. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):306-307.

REFERENCES

1. Ceriani Cernadas JM. La indicación inadecuada e innecesaria de antibióticos; un problema creciente. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):2-3.
2. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):410-7.
3. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017;5(1):4.
4. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Association of Early-Life Antibiotic Use and Protective Effects of Breastfeeding Role of the Intestinal Microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170(8):750-7.
5. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1181-7.
6. Carr D, Barnes EH, Gordon A, et al. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(3):F244-50.
7. Kronman MP, Gerber JS, Prasad PA, et al. Variation in Antibiotic Use for Children Hospitalized With Inflammatory Bowel Disease Exacerbation: A Multicenter Validation Study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(4):306-13.
8. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130(4):e794-803.
9. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728-38.

Discontinuación de investigaciones en pediatría

Discontinuation of pediatric trials

Se dice que una investigación recién finaliza cuando sus resultados son puestos a consideración de la comunidad científica, quien, en definitiva, los evalúa, acepta y eventualmente adopta.

Para esta evaluación, que decidirá la validez del trabajo, nuestros pares necesitan contar con toda la información de la investigación para valorar adecuadamente el rigor metodológico y la trascendencia de los resultados. A pesar de que la forma más frecuente de divulgación de los resultados de investigaciones es la presentación en eventos científicos, la información necesaria para evaluar de manera cabal un trabajo de investigación requiere de la publicación en texto completo.

Lamentablemente, la tasa de publicación en texto completo es baja. En sociedades en las que el trabajo académico tiene mayor reconocimiento, esta puede ser algo mayor, pero, en nuestro medio, aún algunos de los diferentes sistemas de evaluación profesional ofrecen poca consideración a la publicación científica.

Planteado de esta manera, a primera vista, daría la impresión de que la falta de publicación solo afectaría a los autores y, eventualmente, al desarrollo científico del país. Sin embargo, la falta de publicación puede perjudicar a otros actores: a los financiadores (manifiestos u ocultos), a las instituciones (al quitarles visibilidad y reconocimiento) y, más importante aún, a los sujetos de investigación, que corrieron riesgos y brindaron su tiempo y compromiso.

Existe bastante evidencia sobre la falta de publicación en texto completo de resúmenes de trabajos concluidos presentados en eventos científicos.¹ Sin embargo, el incumplimiento de la difusión de los resultados de la investigación puede originarse antes, cuando las investigaciones se suspenden antes de finalizar. Esta práctica es particularmente grave cuando se trata de niños por las dificultades adicionales que implica la investigación en pediatría.

Pica y Bourgeois² llamaron la atención sobre este fenómeno que alcanza casi a un quinto de los estudios clínicos controlados en población pediátrica incorporados a ClinicalTrials.gov, el registro de investigaciones de los *National Institutes of Health* (NIH) de los Estados Unidos de América (EE. UU.). De las 559 investigaciones pediátricas registradas, 19% fueron discontinuadas prematuramente y, de las 455 completadas, 29,8% no fueron publicadas.

El requerimiento de registro anticipado de los estudios clínicos controlados como requisito para la publicación en la mayoría de las revistas científicas del mundo³ fue de fundamental importancia para incrementar la visibilidad de esas investigaciones y

disminuir el riesgo originado en la no publicación de resultados negativos. Sin embargo, esta política aún no es aplicada en forma obligatoria a las investigaciones observacionales.⁴ Es por ello por lo que la verdadera magnitud del problema de falta de publicación y discontinuación de investigaciones es difícil de calcular, y es muy posible que el fenómeno sea notablemente más significativo que lo mencionado.

Pica y Bourgeois encuentran que no alcanzar el tamaño muestral y no contar con financiamiento de la industria están asociadas con la discontinuación de las investigaciones. A pesar de que puede llamar la atención que también encuentran que ser financiado por la industria se asocia a falta de publicación a los 36 meses, debe considerarse que los trabajos financiados por la industria requirieron más tiempo en alcanzar la publicación que los que no lo fueron (33 vs. 24 meses).

Con independencia de todas las razones posiblemente involucradas en la discontinuación y/o no publicación de una investigación (financiamiento, tipo de intervención, problemas logísticos, falla en alcanzar el tamaño muestral, etc.), es muy posible que la falta de una adecuada planificación sea el verdadero responsable en muchos de estos casos. Se debe insistir una vez más en establecer protocolos de trabajo realistas, con tamaños muestrales exigentes y considerando los peores escenarios para la investigación. Solo así se podrá contar con una razonable posibilidad de concluir el trabajo y publicar sus resultados.

A pesar de que las cifras de discontinuación (19%) y la falta de publicación (29,8%) en pediatría halladas por Pica son algo más alentadoras que las reportadas por Kasenda y col.⁵ para la totalidad del registro (25% y 33%, respectivamente), con mayoría de investigación en adultos, no debe olvidarse que el compromiso del investigador con sus pacientes, los sujetos de investigación que depositaron en él su confianza, es aún mayor con los niños. De todas las consideraciones éticas que surgen de la discontinuación de las investigaciones,⁶ probablemente, ninguna sea más importante que defraudar la confianza de los que aceptaron participar, en la altruista esperanza de colaborar con la ciencia. ■

Dr. Fernando Ferrero

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.308>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.308>

Cómo citar: Ferrero F. Discontinuación de investigaciones en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):308-309.

REFERENCIAS

1. Scherer RW, Langenberg P, Von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):MR000005.
2. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in Children. *Pediatrics* 2016;138(3):e20160223.
3. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial

- registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004;292(11):1363-4.
4. Dal-Ré R, Ioannidis JP, Bracken MB, et al. Making prospective registration of observational research a reality. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224cm1.
5. Kasenda B, Von Elm E, You J, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *JAMA* 2014;311(10):1045-51.
6. Kasenda B, Von Elm EB, You J, et al. Learning from failure-rationale and design for a study about discontinuation of randomized trials (DISCO study). *BMC Med Res Methodol* 2012;12:131.

El principio de sincronidad-equivalencia y la cronomedicina: su relevancia y exploración metodológica

The principle of synchronicity-equivalence and chronomedicine: relevance and methodological exploration

INTRODUCCIÓN

Hace más de medio siglo, Carl Jung y Wolfgang Pauli propusieron una hipótesis revolucionaria: los fenómenos naturales estarían regidos no solo por el principio de causalidad, sino, además, por un tipo de orden natural que lograría interconectar y regular todos los eventos del mundo. Jung lo denominó "principio de sincronidad o equivalencia" (SE), según fuese este percibido o no por la mente humana.¹ En la actualidad, se conoce como "cronobiología" al efecto del principio de SE sobre el mundo natural, y como "cronomedicina", a sus efectos sobre los procesos de salud y enfermedad. La moderna metodología de la investigación cuenta con los medios necesarios para poder identificar aquellos patrones de ordenamiento, que, pese a su importancia, transcurren usualmente en forma imperceptible para la mente humana.

En el presente artículo, se describe en forma sucinta el origen, evolución e importancia del concepto de SE en la medicina moderna.^{2,3}

La causalidad: el principio conocido

La causalidad consiste en una serie sucesiva de eventos, en la que el precedente (causa) origina al subsiguiente (efecto), dentro de los límites que le imponen el tiempo, el espacio y la lógica formal.^{1,2} Sin embargo, la causalidad es, en realidad, una costumbre de la mente, nacida de un precedente histórico repetido, que origina una abstracción (recorte) producto de una mezcla de costumbres, creencias y sentido común, pues todo fenómeno no procede de una causa, sino de redes causales que nuestra falta de sutileza nos impide percibir plenamente.² Por esta razón, la causalidad es solo aplicable a parcelas de realidad y no a la realidad completa o unicidad, en la que todo es, en algún grado, causa de todo (*unus mundus*).²

La sincronidad-equivalencia: el nuevo principio

La sincronidad consiste en la detección, por parte de la mente humana, de una coincidencia significativa y acausal entre dos o más sucesos del mundo. Es por esta razón que a este principio se lo conoce también como "coincidencia significativa" o "conexión acausal", debido a que el vínculo que establece entre los eventos en cuestión no es del tipo causa-efecto, ni tampoco azaroso, dado que su vinculación supera la probabilidad de ser explicable por azar.¹ Más allá de la importancia de la sincronidad como fenómeno psíquico,⁴ es decir, como la capacidad intuitiva de la mente humana de percibir dos fenómenos como vinculados significativa pero no causalmente, su valor radica en que pone de manifiesto la existencia de un principio de la naturaleza.⁵ La percepción de esta conexión no constituye una invención de la mente, sino la fugaz e intuitiva percepción del accionar de un patrón natural bajo el cual se ordenan, en dicho momento, diversos fenómenos del mundo, patrones oscilatorios que, si bien son omnipresentes, resultan habitualmente imperceptibles para el ser humano, quien solo puede percibirlos de modo fugaz (episodios sincronísticos). De ahí que Jung estableciera la distinción entre la existencia de dichos patrones de ordenamiento independientemente de su percepción por parte del hombre: principio de equivalencia (*Gleichartigkeit*), de la percepción de estos por parte de la mente humana: principio de sincronidad (*Sinnngemässe Koinzidenz*).⁵

Se ha postulado que la percepción de este principio de ordenamiento (equivalencia) en forma consciente (sincronidad) sería posible gracias a la presencia de una dotación de reflejos localizados en sectores filogenéticamente antiguos del sistema nervioso central (sistema nervioso autónomo-paleoencéfalo), destinados a poner en sintonía

(consciente o inconsciente) al organismo con los ritmos del mundo, lo cual explicaría la existencia de los fenómenos sincronísticos en el ser humano, y los comportamientos colectivos coordinados de diversos seres vivos, tanto entre sí como con los ciclos de la Tierra.^{1,4,6,7} Cabe destacar que Arthur Schopenhauer ya había intuido la influencia del accionar coordinado de dos fuerzas naturales (causalidad y SE) en el desarrollo de los eventos del mundo, que metafóricamente asemejaba las localizaciones geográficas nacidas de la intersección entre meridianos y paralelos.¹ Desde esta interpretación, los fenómenos estarían sujetos a un orden generativo causal (linealidad), el cual se desarrollaría bajo la influencia de un patrón de ordenamiento cíclico reinante en dicho momento y lugar (complejidad-recursividad).^{1,2,6,8}

El principio de sincronicidad-equivalencia y la cronobiología

El universo está sujeto a ritmos y ciclos, los cuales, junto con la fuerza de la gravedad y la composición química de la atmósfera terrestre, han guiado el curso evolutivo de la vida. Algunos de estos ritmos (relojes exógenos) han llegado a inducir ritmos endógenos (relojes biológicos) en los organismos, lo que contribuyó a su adaptación al medio, fenómeno conocido como "cronobiología". Surgieron, entonces, ritmos endógenos basados en la duración del día (20-28 horas) o circadianos, mayores de 20 horas (ultradianos) o menores de 28 horas (infradianos).⁹ Existen en el hombre, al menos, unos 180 ritmos, con sus relojes biológicos localizados no solo en el sistema nervioso (núcleo supraquiasmático hipotalámico, etc.), sino también en las vísceras (hígado, corazón, pulmón, etc.).

Sin embargo, debe tenerse presente la posible existencia de ciclos cuyos ritmos podrían ser de décadas o siglos y, por ende, carentes de relojes internos y, por consiguiente, de difícil identificación, lo cual no descarta que pudiesen ser de influencia clave en el funcionamiento del organismo (cronofisiología), el desarrollo de sus enfermedades (cronopatología) y su respuesta a la terapéutica (cronofarmacología).⁹

La cronomedicina y su exploración metodológica

En pos del descubrimiento de estos patrones ocultos de ordenamiento, una herramienta pertinente sería la *data mining*. Esta se dedica, particularmente, a la detección de los patrones subyacentes en los conjuntos de datos. Estos patrones revelan asociaciones que, de otra forma, permanecerían ocultas, pero que, sin embargo, solo cobran valor si un intérprete logra otorgarles un sentido (coincidencia significativa), y pueden únicamente llegar a ser consideradas como causales en tanto esto sea

documentado por otros métodos estadísticos. Si bien, durante este procedimiento, hay hipótesis implícitas, por ejemplo, durante la selección del conjunto de datos por explorar, estas no se explicitan *a priori*. La *data mining*, en el mejor de los casos, revela un patrón interesante en los datos, que es de utilidad en tanto y en cuanto se le encuentre un sentido.¹⁰

CONCLUSIÓN

La SE sería un principio general de la naturaleza, complementario a la causalidad, capaz de infundirles patrones de ordenamiento cíclico a los fenómenos del mundo. Este principio estaría implicado en la existencia de los ritmos fisiológicos (cronobiología) y fisiopatológicos (cronopatología). La percepción consciente y transitoria de su existencia se conoce como evento sincronístico, pero la dificultad de su percepción torna indispensable el uso de metodología apropiada para tal fin, como es el caso de la *data mining*. Resulta crucial, entonces, lograr una mayor comprensión de las características y dinámica de este principio a fin de alcanzar una mejor comprensión de su influencia sobre la salud, la enfermedad y la terapéutica. ■

Dr. Carlos G. Musso^a, estudiante Francisco Baez^a,
estudiante María J. Elias^a y Dra. Mónica Schpilberg^b.

- a. Departamento de Fisiología, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.309>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.309>

Cómo citar: Musso CG, Baez F, Elias MJ, et al. El principio de sincronicidad-equivalencia y la cronomedicina: su relevancia y exploración metodológica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):309-310.

REFERENCIAS

1. Jung CG. Sincronicidad. Málaga: Sirio, 1988.
2. Peat FD. Sincronicidad. Puente entre mente y materia. Barcelona: Kairós, 1988.
3. Verene DP. Coincidence, historical repetition, and self-knowledge: Jung, Vico, and Joyce. *J Anal Psychol* 2002;47(3):459-78.
4. Yiassemides A. Chronos in synchronicity: manifestations of the psychoid reality. *J Anal Psychol* 2011;56(4):451-70.
5. Giegerich W. A serious misunderstanding: synchronicity and the generation of meaning. *J Anal Psychol* 2012;57(4):500-11.
6. Combray J. Synchronicity. Nature and Psyche in an Interconnected Universe. Texas: A&M University Press, 2009.
7. Slater VE. Modern physics, synchronicity and intuition. *Holist Nurs Pract* 1992;6(4):20-5.
8. Musso CG, Bezic J, Christiansen S, et al. Histological glomerular patterns as chaotic attractors. *Electron J Biomed* 2007;1:21-7.
9. Tamargo J, Barberá J. Cronobiología, farmacología y patología. Barcelona: Mayo, 2005.
10. Dawson-Saunders B, Trapp R. Bioestadística médica. México: Manual Moderno, 1993:51-2.

Discontinuation of pediatric trials

It is said that a research study is completed when its results are submitted for consideration to the scientific community, which will ultimately assess, accept, and eventually adopt those results.

In order for our peers to determine the validity of a scientific study, they need to get all the information about the study to adequately review its methodological rigor and the significance of its results. Although the most frequent form of disseminating information about study results is to present them at scientific events, the information necessary to fully evaluate a research work requires the publication in full text.

Unfortunately, the rate of full-text publication is low. In a society where scholarly work is highly recognized, this may be serious; however, in our setting, even some of the different professional assessment systems offer little consideration to scientific publication.

When described this way, at first glance, it seems that the fact of not publishing a research study would only affect authors and, eventually, the scientific development of the country. Nevertheless, non-publication may be detrimental to other stakeholders involved: funding entities (overt and hidden), institutions (which are deprived of visibility and recognition) and, more importantly, research subjects, who ran risks and contributed their time and commitment.

There is enough evidence on the non-publication of full-text versions of abstracts corresponding to completed studies presented at scientific events.¹ However, failure to disseminate research findings may start at an earlier stage, when research studies are interrupted before being completed. Such practice is particularly serious in the case of children given the additional difficulties entailed by research studies in pediatrics.

Pica and Bourgeois² pointed out that this situation affects almost one fifth of controlled clinical trials conducted in the pediatric population and registered in ClinicalTrials.gov, the registry and results database of the National Institutes of Health (NIH) of the United States. Out of 559 registered pediatric studies, 19% were discontinued early; and of the 455 completed studies, 29.8% remained unpublished.

The requirement for advanced registration of controlled clinical trials as a method for publication in most scientific journals worldwide³ was of vital importance to improve research visibility and reduce the risk concerning the non-publication of negative outcomes. However, this policy is not

mandatory for observational studies yet.⁴ For this reason, it is difficult to estimate the true magnitude of the problem caused by non-publication and discontinuation of studies, and such phenomenon may possibly be far more significant than what has been mentioned here.

Pica and Bourgeois have found that an important determinant for trial discontinuation is not reaching the sample size and not being funded by the pharmaceutical industry. Although it may call the attention that being funded by industry is associated with non-publication at 36 months, it should be considered that studies funded by the pharmaceutical industry required more time to be published than those that were not (33 versus 24 months).

Regardless of all the reasons possibly involved in the discontinuation and/or non-publication of a trial (funding, type of intervention, logistical problems, failure to reach sample size, etc.), it is quite likely that the lack of adequate planning is the true cause in many of these cases. Once again, emphasis should be placed on establishing realistic working protocols, with strict sample sizes and considering the worst-case scenarios for trials. Only in this way it will be reasonably possible to conclude a study and have results published.

Although rates of discontinuation (19%) and non-publication (29.8%) observed in pediatrics by Pica are somewhat more encouraging than those reported by Kasenda et al.⁵ for all registered studies (25% and 33%, respectively), mostly in the adult population, it must not be forgotten that the investigator is committed to his or her patients, research subjects who trust him or her, trust which is even stronger in the case of children. Out of all those ethical considerations in relation to trial discontinuation,⁶ probably the most important one is that of not betraying the confidence of those who agreed to participate in the study with the altruistic expectation of collaborating with science.

Fernando Ferrero, M.D.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.308>

To cite: Ferrero F. Discontinuation of research in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):308-309.

REFERENCES

1. Scherer RW, Langenberg P, Von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst*

- Rev* 2007;(2):MR000005.
- Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics* 2016;138(3):e20160223.
 - De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004;292(11):1363-4.
 - Dal-RéR, Ioannidis JP, Bracken MB, et al. Making prospective registration of observational research a reality. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224cm1.
 - Kasenda B, Von Elm E, You J, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *JAMA* 2014;311(10):1045-51.
 - Kasenda B, Von Elm EB, You J, et al. Learning from failure—rationale and design for a study about discontinuation of randomized trials (DISCO study). *BMC Med Res Methodol* 2012;12:131.

The principle of synchronicity-equivalence and chronomedicine: relevance and methodological exploration

INTRODUCTION

More than half a century ago, Carl Jung and Wolfgang Pauli developed a revolutionary hypothesis: natural phenomena are ruled not only by the principle of causality, but also by a kind of natural order that interconnects and regulates all events. Jung designated it as “principle of synchronicity or equivalence” (SE), according to whether or not it was perceived by the human mind.¹ Currently, the effect of the principle of SE on the natural world is known as “chronobiology”. The effect of the principle of SE on health and disease processes is known as “chronomedicine”. Modern research methods allow for the identification of organization patterns that, in spite of their importance, usually go unnoticed by the human mind.

This paper briefly describes the origin, evolution and significance of the concept of SE in modern medicine.^{2,3}

Causality: the familiar principle

Causality consists of a successive series of events in which the precedent (cause) gives rise to the subsequent (effect), within the confines of time, space and formal logic.^{1,2} However, causality is actually a habit of the mind, born from a repeated historical precedent originating an abstraction (bias). This abstraction results from a mixture of habits, beliefs and common sense, since every phenomenon does not stem from a single cause, but from a network of causes that our lack of subtlety prevents us from perceiving in its entirety.² Therefore, causality is only applicable to certain portions of reality, and not to reality as a whole or unicity; from this latter perspective, everything is, to a certain extent, the cause of everything (*unus mundus*).²

Synchronicity-equivalence: the new principle

Synchronicity consists in the detection, by

the human mind, of a meaningful and a causal coincidence between two or more events in the world. For this reason, this principle is also known as the “meaningful coincidence” or “a causal connection”, because the relationship established between the events in question is not cause-effect nor random; their relation exceeds the likelihood to be attributed to chance.¹ Beyond the significance of synchronicity as a psychological phenomenon,⁴ that is, as the intuitive capacity of the human mind to perceive the relation between two events significantly but not causally related, its value is based on evidencing the existence of a principle of nature.⁵

The perception of this connection is not an invention of the mind, but the brief and intuitive perception of the triggering of a natural pattern that overlays, at that moment, several phenomena. These are oscillatory patterns which—even though omnipresent—, usually go unnoticed to a human being, who can only catch glimpses of them (synchronic episodes). Therefore, Jung established a difference between the existence of organization patterns regardless of their perception by man: the principle of equivalence (*Gleichartigkeit*); and the perception of patterns by the human mind: principle of synchronicity (*Sinngemässe Koinzidenz*).⁵

It has been proposed that the perception of these patterns (equivalence) in a conscious fashion (synchronicity) would be possible thanks to the presence of certain reflexes located in areas that are phylogenetically old in the central nervous system (autonomous-reptilian nervous system). These areas are responsible for aligning (consciously or unconsciously) the body to world rhythms. This would explain the existence of synchronic events in human beings, as well as the collective coordinated behaviors of several living creatures, both among them and in compass with the cycles of Earth.^{1,4,6,7}

It is important to point out that Arthur Schopenhauer had already hinted at the influence of the coordinated action of two natural forces (causality and SE) in the development of world events. He stated that, metaphorically, it resembled the geographical locations that originated from the intersection of parallels and meridians.¹ From this perspective, phenomena are subjected to a causal generative order (linearity), which would be deployed under the influence of a cyclic pattern affecting the time and space in question (complexity-recursiveness).^{1,2,6,8}

The principle of synchronicity-equivalence and chronobiology

The universe is affected by rhythms and cycles, which -together with gravity and the chemical composition of the Earth's atmosphere- have guided the evolution of life. Some of these rhythms (exogenous clocks) have managed to induce endogenous rhythms (biological clocks) inside the body, which contributed to the adaptation to the environment. This phenomenon is known as "chronobiology". Endogenous rhythms emerged, based on the duration of the day (20-28 hours) or circadian rhythms, longer than 20 hours (ultradian) or shorter than 28 hours (infradian).⁹

The human body follows at least 180 rhythms, with its biological clocks located in the central nervous system (suprachiasmatic, hypothalamic nuclei, etc.), as well as in organs (liver, heart, lung, etc.). Nevertheless, the existence of cycles whose rhythms may last decades or centuries cannot be ruled out. These cycles are not supported by internal clocks and are hard to identify. They may have a significant impact on body functions (chronophysiology), the development of disease (chronopathology) and the response to therapeutic interventions (chronopharmacology).⁹

Chronomedicine and its methodological exploration

Data mining would be the perfect tool to search for these hidden organization patterns. It mainly deals with the detection of patterns underlying data sets. These patterns reveal associations that would otherwise remain hidden, but which become evident if an interpreter manages to assign an interpretation to them (meaningful coincidence). They can only be considered as causal when documented by other statistical methods. While this procedure includes implicit hypotheses -for example, during

the selection of the dataset to be explored- these are not explained a priori. Data mining, at most, would reveal an interesting pattern of data, which is useful only if found to be meaningful.¹⁰

CONCLUSION

The SE would be a general principle of nature, complementary to causality, and able to assign cyclic organization patterns to world phenomena. This principle would be involved in the existence of physiological rhythms (chronobiology) and pathophysiological rhythms (chronopathology). The conscious and transient perception of their existence is known as synchronic event, but the difficulty in their perception requires the use of adequate methods to detect patterns, as is the case of data mining. It is therefore crucial to achieve a better understanding of the features and dynamics of this principle, so as to fully assess its influence on health, disease and therapeutic interventions.

Carlos G. Musso, M.D.^a, Francisco Baez, student[#],
María J. Elias, student[#], and Mónica Schpilberg, M.D.^b

- a. Department of Physiology, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Research, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.309>

To cite: Musso CG, Baez F, Elias MJ, et al. The principle of synchronicity-equivalence and chronomedicine: relevance and methodological exploration. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):309-310.

REFERENCES

1. Jung CG. Sincronicidad. Málaga: Sirio, 1988.
2. Peat FD. Sincronicidad. Puente entre mente y materia. Barcelona: Kairós, 1988
3. Verene DP. Coincidence, historical repetition, and self-knowledge: Jung, Vico, and Joyce. *J Anal Psychol* 2002; 47(3):459-78.
4. Yiassemides A. Chronos in synchronicity: manifestations of the psychoid reality. *J Anal Psychol* 2011;56(4):451-70.
5. Giegerich W. A serious misunderstanding: synchronicity and the generation of meaning. *J Anal Psychol* 2012;57(4):500-11.
6. Combray J. Synchronicity. Nature and Psyche in an Interconnected Universe. Texas: A&M University Press, 2009.
7. Slater VE. Modern physics, synchronicity and intuition. *Holist Nurs Pract* 1992;6(4):20-5.
8. Musso CG, Bezic J, Christiansen S, et al. Histological glomerular patterns as chaotic attractors. *Electron J Biomed* 2007;1:21-7.
9. Tamargo J, Barberá J. Cronobiología, farmacología y patología. Barcelona: May 2005.
10. Dawson-Saunders B, Trapp R. Bioestadística médica. México: Manual Moderno, 1993:51-2.

Seroprevalencia contra *Bordetella pertussis* en embarazadas vacunadas y no vacunadas y neonatos en un hospital universitario de la provincia de Buenos Aires

Seroprevalence of Bordetella pertussis among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires

Dr. Juan J. Bosch^a, Dra. Hilaria Fernández^a, Dr. Fernando P. Polak^b,
Dr. Gabriel Musante^a, Dra. Romina Libster^a y Dr. Manuel Rocca Rivarola^a

RESUMEN

Introducción. La tos convulsa es una enfermedad altamente contagiosa causada por *Bordetella pertussis*. Tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad, especialmente, en los lactantes menores de seis meses de edad. En la Argentina, la incidencia y la mortalidad se han encontrado en aumento en las últimas 3 décadas.

Objetivo. Determinar anticuerpos contra *Bordetella pertussis* en las mujeres embarazadas en el tercer trimestre de la gestación y en el recién nacido, medidos en la sangre del cordón.

Métodos. Se diseñó un estudio observacional, transversal. El estudio se inició en 2011 cuando la vacunación contra *pertussis* en la embarazada no estaba incluida en el Calendario Nacional de Vacunación y era opcional. Los anticuerpos se midieron en las madres en el tercer trimestre del embarazo y en la sangre del cordón umbilical al nacer. Las determinaciones de anticuerpos se realizaron con el kit de ELISA humano para IgG toxina *pertussis* ABCAM[®]. Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar la prevalencia.

Resultados. Se incluyó a 111 madres y a sus bebés, 35 hijos de madres no vacunadas (antes de la implementación de la vacuna en embarazadas) y 76 hijos de madres vacunadas. Los bebés de madres vacunadas presentaron anticuerpos IgG positivos en el 92% (70/76), mientras que los bebés de madres no vacunadas fueron negativos para anticuerpos IgG en el 100% (35/35) con una $p < 0,001$.

Conclusión. En la población de vacunadas del estudio, se observó que sus hijos presentaron anticuerpos IgG positivos en el 92%. Este estudio apoya la necesidad de la inmunización materna contra *Bordetella pertussis* para proteger al recién nacido.

Palabras clave: tos convulsa, toxina del *pertussis*, anticuerpos, inmunización materna.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.311>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.311>

- Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.
- Fundación Infant (Fundación para la Investigación de las Enfermedades Respiratorias de la Infancia), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Juan J. Bosch:
drjjbosch@gmail.com

Financiamiento:
El estudio fue realizado con la Beca Estímulo para Investigación en Medicina de la Fundación Florencia Fiorini, 2013.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-10-2016
Aceptado: 4-1-2017

Cómo citar: Bosch JJ, Fernández H, Polak FP, et al. Seroprevalencia contra *Bordetella pertussis* en embarazadas vacunadas y no vacunadas y neonatos en un hospital universitario de la provincia de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr 2017;115(4):311-315.

INTRODUCCIÓN

La tos convulsa o coqueluche es una enfermedad altamente contagiosa causada por *Bordetella pertussis*. Presenta una elevada tasa de morbimortalidad, en especial, en individuos parcialmente inmunizados, y los neonatos son el grupo de mayor riesgo.¹

En la Argentina, la incidencia disminuyó a partir de la introducción de la vacuna triple bacteriana en la década del sesenta (triple bacteriana: tétanos, difteria y *pertussis*) hasta 2003 (639 casos; 1,8/100 000 habitantes), año en el que comenzó la reemergencia hasta llegar a 2005, cuando los casos ascendieron a 2060 con una tasa de notificación de 5,7/100 000 habitantes.²

El aumento de *Bordetella pertussis* en adolescentes y adultos jóvenes los convierte en reservorio y potenciales transmisores de coqueluche a los grupos de riesgo menos protegidos, como los neonatos, quienes presentan una mayor tasa de morbimortalidad.

Desde el año 2009, el Calendario Nacional de Vacunación contempla la vacuna triple bacteriana contra difteria, tétanos y *pertussis* (Tdap) a los 11 años y, posteriormente, se incluyó a las embarazadas a partir de la semana 20 de embarazo, primero como campaña a partir de febrero de 2012 y luego ya establecida como obligatoria en el Calendario Nacional de Vacunación en enero de 2014.³

En la actualidad, la indicación aclara que debe recibirse en cada

embarazo y se incluye también a puérperas que no se hayan vacunado durante el embarazo, al personal de salud que presta cuidado a niños menores de un año y a convivientes con prematuros menores de 1500 gramos.⁴

Recientemente, se publicaron los datos de la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiNaCEI) del Ministerio de Salud de la Nación Argentina: se reportó una tasa de cobertura materna con vacuna contra Tdap del 50,9% en el primer año de campaña (2012) y se alcanzó una tasa de cobertura del 67,2% en 2013. Se evidenció una caída de la incidencia de *pertussis* del 60% entre 2011 y 2013, que pasó de 2821 casos reportados en 2011 a 1117 en 2013.⁵

El 90% de infectados por *Bordetella pertussis* son menores de 1 año (el 75% corresponde a menores de 6 meses);⁶ el 50% necesitan internación y la tasa de mortalidad es del 6% al 9%.⁷ En la República Argentina, al igual que en Holanda y en Estados Unidos, la incidencia y la mortalidad han estado en aumento en las últimas 3 décadas. La falla para inducir inmunidad duradera con las vacunas actuales y la divergencia antigénica entre las cepas locales y las vacunas agravarían el efecto de la menguante inmunidad.⁸

Nuestra hipótesis era que la presencia de anticuerpos maternos se relacionaba con la presencia de anticuerpos en el recién nacido. El objetivo del trabajo fue determinar la presencia de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* de la madre en el tercer trimestre del embarazo y del neonato en la sangre del cordón, en relación con la vacunación materna.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, de corte transversal desde agosto de 2011 a mayo de 2014 en el Hospital Universitario Austral.

Cuando comenzó el estudio, la vacunación en la embarazada contra *pertussis* no era obligatoria. Luego, en febrero de 2012, el Ministerio de Salud de la Nación inició la campaña de vacunación en la embarazada y, finalmente, se incluyó en el Calendario Nacional de Vacunación en enero de 2014.

El Hospital atiende a una gran población de la zona norte del Gran Buenos Aires y es la segunda maternidad más importante del partido de Pilar. En el Hospital, nacen alrededor de 2000 niños por año y un 4% de las pacientes que se siguen allí luego tienen el parto en otras instituciones.

Se invitó a participar del estudio a todas las mujeres embarazadas con seguimiento en el

Hospital mediante un consentimiento informado escrito evaluado y aprobado por el Comité de Evaluación Institucional del Hospital Universitario Austral y por el Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Número de expediente 2919/269/11.

Criterios de inclusión

Se incluyeron las embarazadas mayores de 18 años, con consentimiento informado escrito y a quienes se les extrajo sangre en la rutina del tercer trimestre del embarazo en el Hospital y cuyo parto se realizó en el Hospital.

Se incluyeron los recién nacidos vigorosos a los cuales se les tomó muestra de sangre del cordón suficiente para medir la presencia de anticuerpos contra la toxina *pertussis*.

Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes con puntaje de Apgar no vigoroso o que su situación al nacer no permitía la recolección de la muestra, embarazos gemelares, madres incapaces de dar consentimiento por sí mismas o menores de 18 años al momento de la firma del consentimiento informado y a quienes no se les extrajo sangre en la rutina del tercer trimestre.

Se eliminaron del análisis aquellas madres que no continuaron su seguimiento en el Hospital o que tuvieron el parto en otra institución.

Procedimientos del estudio

Se tomó y almacenó una alícuota de 500 µl de suero de la muestra de sangre que se realizó de rutina en la embarazada en el tercer trimestre del embarazo. Se identificaron las muestras en forma anónima con código de identificación alfanumérico.

En el caso del recién nacido, se tomó una alícuota de 500 µl de la muestra de sangre del cordón que se extraía de rutina para determinaciones de grupo y factor, y se obtuvo luego de dicha determinación. Esta muestra fue rotulada a fin de parearla con la muestra materna correspondiente.

Las muestras fueron conservadas y refrigeradas a -70 °C en el laboratorio del Hospital Austral.

Las mediciones de anticuerpos se realizaron todas en forma simultánea una vez finalizado el estudio. Se utilizó el kit de ELISA humano para IgG toxina *pertussis* ABCAM®.

Se evaluaron las variables maternas edad, nivel educacional, antecedentes de enfermedad

materna, síndrome antifosfolípido, tabaquismo, estado de vacunación materno. También, antecedentes del embarazo, como hipertensión arterial, diabetes gestacional, hipotiroidismo, uso de corticoides en el embarazo, tabaquismo o alcohol durante el embarazo, número de controles en el embarazo, número de gesta, tipo de finalización del embarazo (parto o cesárea), infecciones en el embarazo u otras patologías que afectaran la unidad feto-placentaria.

Las variables evaluadas en el recién nacido fueron sexo, edad gestacional, peso y puntaje de Apgar al primer minuto y a los 5 minutos.

Se realizó la prueba de χ^2 para comparar la prevalencia, tomando como significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado con el programa Epi Info 7®.

RESULTADOS

Durante la realización del protocolo, nacieron en el Hospital 3398 niños; 2883 cumplieron criterios de elegibilidad para el estudio. De las 215 madres que firmaron el consentimiento, se obtuvo la muestra del tercer trimestre de 181. De estas, 59 no tuvieron el parto en el Hospital y, en otras 11, no se logró obtener la muestra de sangre del cordón por diferentes circunstancias (6 niños por puntaje de Apgar no vigoroso y 5 por muestra insuficiente). Finalmente, se incluyeron 111 madres y sus bebés; 35 hijos de madres no vacunadas y 76 hijos de madres vacunadas en el segundo trimestre del embarazo.

El promedio de edad de las madres enroladas fue de 30 años y no hubo diferencias entre los grupos. Una sola madre tenía entre 18 y 20 años; 51 madres tenían entre 20 y 30 años; 43 madres tenían entre 31 y 35 años; y 16 madres eran mayores de 35 años. El 80% de las madres presentaba secundario completo; 10% se encontraba cursando el secundario y el otro 10% tenía primario completo. El 90% realizó más de 5 controles durante el embarazo, y el otro 10% realizó más de 3 controles.

La edad gestacional promedio de los bebés al nacer fue de 39 semanas; 3 nacieron de 37 semanas; 19, de 38 semanas; 68, de 39 semanas; 16, de 40 semanas; y 5, de 41 semanas. El peso promedio fue de 3,475 kg; 7 pesaron entre 2 y 2,5 kg; 58, entre 2,5 y 3,5 kg; y 46, > 3,5 kg (véase la Tabla 1). El puntaje de Apgar al primer minuto fue 7 en dos pacientes con circular de cordón y > 8 a los 5 minutos en todos los pacientes.

Los bebés de madres vacunadas presentaron anticuerpos IgG positivos en el 92% (70/76),

mientras que los bebés de madres no vacunadas fueron negativos para anticuerpos IgG en el 100% (35/35) con una $p < 0,001$. Dentro de las madres vacunadas, hubo un 8% de bebés que no presentaron anticuerpos contra *pertussis*. Estas 6 madres no tenían antecedentes de importancia.

No se encontraron diferencias entre ninguna de las variables evaluadas y la presencia o no de anticuerpos, a excepción del antecedente de vacunación.

DISCUSIÓN

Se realizaron múltiples estudios para evaluar la presencia de anticuerpos protectores contra *Bordetella pertussis* en forma pareada en madres y en la sangre del cordón.^{9,10}

En nuestro estudio, las madres no vacunadas tuvieron bebés con anticuerpos negativos en la sangre del cordón y la gran mayoría de las madres vacunadas tuvieron bebés con anticuerpos positivos en la sangre de cordón.

En el estudio de Nooitgedagt y colaboradores, se vio que las madres con bajos títulos de anticuerpos transferían menor concentración de anticuerpos, lo que dejaba al recién nacido con riesgo aumentado para adquirir la enfermedad durante los primeros meses de vida.¹¹

TABLA 1. Características demográficas y principales variables evaluadas de la población estudiada

	Madres (n: 111)	
	Vacuna, sí	Vacuna, no
n/%	76/68,5%	35/31,5%
Edad \bar{x}	29,9	30
% de cesáreas	38%	39%
% de TBQ	6,30%	5,80%
% de HTA G	5,00%	5,10%
% de hipotiroidismo	9,60%	9,00%
DBT G	11,53%	10,90%
SAF	5,70%	5,90%
ITU	5,10%	5,10%
Colestasis	1,70%	0,00%
	Bebés (n: 111)	
	Vacuna, sí	Vacuna, no
EG \bar{x}	39,36	39
Peso \bar{x}	3420	3530
% masculino	50%	53%

TBQ: tabaquismo; HTA G: hipertensión arterial gestacional; DBT G: diabetes gestacional; SAF: síndrome antifosfolípido; ITU: infección urinaria; EG: edad gestacional.

En el trabajo argentino de la Dra. Fallo de seroprevalencia de coqueluche en adultos jóvenes, mujeres en puerperio inmediato y sangre del cordón umbilical, se midieron anticuerpos totales anti-*Bordetella* contra célula entera, y se encontró que tanto las madres como los cordones umbilicales tenían títulos bajos de anticuerpos, lo que evidenció los menores títulos de anticuerpos en las mujeres de 25 a 39 años.¹²

La concentración de anticuerpos transplacentarios contra *pertussis* declina en el niño con una vida media de 6 semanas y, para la edad de 6 meses, no hay anticuerpos detectables contra *Bordetella pertussis*. Aun con efectivo pasaje transplacentario de anticuerpos, la inmunidad pasiva del neonato es insuficiente.¹³⁻¹⁵

En el Calendario Nacional de Vacunación, está indicada la vacuna celular contra *pertussis* a los 2, 4, 6 meses, luego refuerzos a los 18 meses, 6 y 11 años, y luego cada 10 años. Los individuos que reciben solo vacuna acelular tienen menor inmunidad, ya que sus niveles de anticuerpos declinan hacia los 4 años de recibida la vacuna.¹⁶ Es por eso por lo que, en la embarazada, se decidió incorporar, desde este año, el uso de vacuna triple acelular **en cada embarazo**.

En nuestro trabajo, la principal variable asociada a la presencia de anticuerpos en la sangre del cordón del recién nacido fue la vacunación de la embarazada. Dentro de los factores relacionados con el pasaje transplacentario de anticuerpos, los más importantes serían la edad gestacional, la presencia de infecciones de la madre y la concentración materna de anticuerpos.¹⁷

En el estudio de Heininger, se vio que los nacidos pretérmino tenían niveles más bajos de anticuerpos contra *pertussis* y que el radio de transferencia transplacentaria era mayor en los niños nacidos a término.¹⁵ Healy y col. observaron que la concentración de anticuerpos contra la toxina *pertussis* era menor en madres adolescentes de origen hispano.¹⁸ Si bien este estudio carece de un grupo control de población no hispana, coincide con el trabajo de Plans y col., en el que se evidenció que la presencia de anticuerpos disminuía con la edad.¹⁹ A su vez, los hijos de madres adolescentes tuvieron mayor riesgo de contraer tos convulsa.²⁰

En nuestro trabajo, no se incluyeron recién nacidos pretérmino y la edad materna no tuvo relación con la presencia o no de anticuerpos, aunque no se incluyeron madres menores de 18 años y una sola madre fue menor de 20 años.

En la evaluación del programa británico de inmunización materna contra *pertussis*, se evidenció, aproximadamente, 90% de protección contra la enfermedad a 3 años de seguimiento, sostenido a pesar de haber cambiado de una vacuna acelular de 3 componentes, como la utilizada en nuestro trabajo, a una vacuna de 5 componentes.^{21,22}

Este trabajo se realizó aprovechando las intervenciones habituales de las embarazadas en seguimiento en el Hospital y tomando la muestra de sangre del cordón luego de la determinación de grupo y factor de rutina. Esta característica representa ciertas limitaciones que se deben mencionar: si bien la vacunación en la embarazada se realizó en el segundo trimestre del embarazo, no sabemos la fecha exacta de vacunación. Esto podría ser importante al evaluar el 8% de madres vacunadas con bebés con anticuerpos negativos, ya que puede no haber transcurrido tiempo suficiente para que la madre desarrollara anticuerpos por la vacunación y que estos no se encontraran elevados en el mejor momento de transferencia placentaria de anticuerpos.

En febrero de 2016, la actualización del Comité de Vacunación e Inmunizaciones del Reino Unido (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*; JCVI, por sus siglas en inglés) recomendó que la vacunación en la embarazada debía ser, idealmente, antes de la semana 28 para lograr mayor pasaje transplacentario de anticuerpos al feto.²³ Hay estudios que recomiendan la vacunación temprana en el segundo trimestre, con mejores resultados entre las semanas 13 y 25.²⁴

El kit de anticuerpos utilizado es cualitativo y da información acerca de la presencia o no de anticuerpos y no puede realizar concentraciones geométricas medias para medir la cantidad de pasaje de anticuerpos.

CONCLUSIÓN

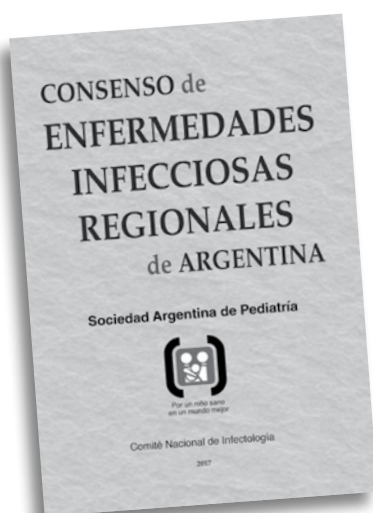
En la población de vacunadas del estudio, se observó que sus hijos presentaron anticuerpos IgG positivos en el 92%. Este estudio apoya la necesidad de la inmunización materna contra *Bordetella pertussis* para proteger al recién nacido. ■

Agradecimientos

Al Departamento de Desarrollo Académico del Hospital Universitario Austral por la ayuda brindada en el área estadística y de corrección del trabajo, a las bioquímicas Silvina Coviello y Sandy Yoder por su ayuda en la concepción del estudio.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis--United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(4):73-6.
- Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. *J Infect* 2009;59(4):225-31.
- Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine* 2015;33(47):6413-9.
- Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Tos convulsa. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Acceso: 6 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/dicei/index.php/ciudadanos/vacunas-del-calendario/353-tos-convulsa>.
- Vizzotti C, Juárez MV, Bergel E, Romanin V, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016;34(50):6223-8.
- Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):78-81.
- Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-3):1-34.
- Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(9):614-24.
- Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190(2):335-40.
- Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13(2):59-61.
- Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1086-9.
- Fallo A, Manonelles G, Hozbor D, Lara C, et al. Estudio de seroprevalencia de coqueluche en adultos jóvenes, mujeres en puerperio inmediato y sangre del cordón umbilical. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):315-22.
- Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003;21(24):3483-6.
- Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3):194-8.
- Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, Wirsing von Koenig CH. Maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):443-5.
- Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, Campitelli MA, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ* 2016;188(16):E399-E406.
- Huang CC, Chen PM, Kuo JK, Chiu WH, et al. Experimental Whooping cough. *N Engl J Med* 1962;266:105-11.
- Healy CM, Rench MA, Edwards KM, Baker CJ. Pertussis serostatus among neonates born to Hispanic women. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1439-42.
- Plans P, Jansà J, Doshi N, Harrison TG, et al. Prevalence of pertussis antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(11):1023-5.
- Izurieta HS, Kenyon TA, Strebel PM, Baughman AL, et al. Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):503-7.
- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384(9953):1521-8.
- Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl 4):S236-43.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 3 February 2016. [Acceso: 6 de enero de 2017]. Disponible en: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusir2tc/1/2199012147/66698939189/1>.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):829-36.



Este libro, elaborado por el Comité de Infectología, aborda muy claramente las patologías infecciosas regionales de la Argentina. Es el primero que la SAP edita sobre este tema con la convicción que será de suma utilidad para los pediatras.

Contenidos: *Hidatidosis, Triquinosis, Fiebre Hemorrágica Argentina, Bruselosis, Leptospirosis, Chagas, Paludismo, Encefalitis de Saint Louis y West Nile, Fiebre Amarilla, Dengue y Coccidioidomycosis.*

Para toda información, ponerse en contacto con:
elsa.contaduria@sap.org.ar

Seroprevalence of *Bordetella pertussis* among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires

Juan J. Bosch, M.D.^a, Hilaria Fernández, M.D.^a, Fernando P. Polak, M.D.^b, Gabriel Musante, M.D.^a, Romina Libster, M.D.^a and Manuel Rocca Rivarola, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Pertussis is a highly contagious disease caused by *Bordetella pertussis*. It poses a high morbidity and mortality rate, especially among infants younger than 6 months old. In Argentina, pertussis incidence and mortality have increased over the past three decades.

Objective. To establish *Bordetella pertussis* antibody titers among pregnant women in their third trimester and among newborn infants, as measured in cord blood.

Methods. This was an observational, cross-sectional study. The study started in 2011; at that time, pertussis vaccination was not mandatory for pregnant women as per the national immunization schedule, only optional. Maternal antibodies were measured in the last trimester of pregnancy for women and in cord blood for newborn infants. Antibody titers were determined using Abcam's anti-*Bordetella pertussis* toxin (PT) IgG *in vitro* ELISA kit. The χ^2 test was used to compare prevalence rates.

Results. The study included 111 mother-newborn infant dyads; 35 infants from unvaccinated mothers (before the introduction of the vaccine) and 76 from vaccinated mothers. Positive IgG antibodies were found in 92% (70/76) of infants born from vaccinated mothers whereas 100% (35/35) of infants born from unvaccinated mothers had negative results for antibodies; $p < 0.001$.

Conclusion. In the vaccinated population of this study, 92% of infants had positive IgG antibodies. This study supports the need for maternal immunization against *Bordetella pertussis* to provide protection to newborn infants.

Key words: pertussis, pertussis toxin, antibodies, maternal immunization.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.311>

To cite: Bosch JJ, Fernández H, Polak FP, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* among vaccinated and unvaccinated pregnant women and newborn infants in a university hospital of Buenos Aires *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):311-315.

- a. Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.
- b. Fundación Infant (Foundation for the Investigation of Childhood Respiratory Diseases), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Juan J. Bosch, M.D.:
drjbbosch@gmail.com

Funding:
The study was conducted with the support of the Florencio Fiorini Medical Research Stimulation Fellowship for year 2013.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-15-2016
Accepted: 1-4-2017

INTRODUCTION

Pertussis or whooping cough is a highly contagious disease caused by *Bordetella pertussis*. Its morbidity and mortality rate is high, especially among partially immunized individuals, and newborn infants are the highest-risk group.¹

In Argentina, the incidence of pertussis decreased since the introduction of the triple bacterial vaccine in the 1970s (triple bacterial: tetanus, diphtheria, and pertussis) until 2003 (639 cases; 1.8/100 000 inhabitants). Between 2003 and 2005, the number of cases increased to 2060, with a 5.7/100 000 inhabitants reporting rate.²

The increase in the incidence of *Bordetella pertussis* among adolescents and young adults has turned them into reservoirs and potential vectors of pertussis among less protected risk groups, e.g. newborn infants, whose morbidity and mortality rate is much higher.

In 2009, the national immunization schedule introduced the triple bacterial vaccine against diphtheria, tetanus, and pertussis (Tdap vaccine) at 11 years old, and subsequently recommended it for pregnant women as of 20 weeks of gestation. It was first part of a campaign, which started in February 2012, and was then made mandatory as per the national immunization schedule in January 2014.³

At present, it is indicated with each pregnancy and even for post-partum women who did not receive the vaccine during pregnancy, health care staff caring for infants younger

than 1 year old, and people living with preterm infants with a birth weight < 1500 grams.⁴

Data have been recently published by the National Division for the Control of Vaccine-Preventable Diseases (*Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles*, DiNaCEI) of the National Ministry of Health of Argentina: maternal coverage provided by the Tdap vaccine was 50.9% during the first campaign year (2012), and reached 67.2% in 2013. Pertussis incidence reduced by 60% between 2011 and 2013, from 2821 reported cases in 2011 to 1117 in 2013.⁵

Among those with *Bordetella pertussis* infection, 90% are infants younger than 1 year old (75% are younger than 6 months old);⁶ 50% require hospitalization, and the mortality rate ranges between 6% and 9%.⁷ In Argentina, as in the Netherlands and the United States, pertussis incidence and mortality have increased over the past three decades. Failure to induce long-term immunity with present vaccines and antigenic divergence between local strains and vaccines may worsen the impact of such decreasing immunity.⁸

Our hypothesis proposed that the presence of maternal antibodies was related to the presence of antibodies in newborn infants. The objective of this study was to establish the presence of antibodies against *Bordetella pertussis* among pregnant women in their third trimester and among newborn infants in cord blood in relation to maternal immunization.

POPULATION AND METHODS

An observational, cross-sectional study was conducted between August 2011 and May 2014 at Hospital Universitario Austral.

When the study started, the pertussis vaccine was not mandatory for pregnant women. In February 2012, the National Ministry of Health started an immunization campaign among pregnant women, and the vaccine was finally included in the national immunization schedule in January 2014.

This hospital caters for a large population from the North of Greater Buenos Aires and is the second most important maternity center in the district of Pilar. Approximately 2000 infants are born here each year; 4% of patients followed at this hospital are born in different hospitals.

All pregnant women seen at the hospital were invited to participate in the study using a written informed consent form assessed and approved by the Institutional Review Board of

Hospital Universitario Austral and the Central Ethics Committee of the Ministry of Health of the Province of Buenos Aires (file n° 2919/269/11).

Inclusion criteria

Pregnant women older than 18 years old, who had given their written informed consent, had a blood sample collected during their last trimester prenatal checkup at the hospital and would have birth at this facility were included.

Vigorous newborn infants who had a cord blood sample collected large enough to measure the presence of anti-pertussis toxin antibodies were included.

Exclusion criteria

Newborn infants whose Apgar score indicated they were not vigorous or whose status prevented sample collection were excluded, as well as mothers with a twin pregnancy, who were not able to give their consent, who were younger than 18 years old at the time of consent signature, and who had not had a blood sample collected during their last trimester prenatal checkup.

Mothers who were not followed-up at the hospital or who gave birth at a different facility were excluded from the analysis.

Study procedures

Pregnant women had a blood sample collected during their last trimester prenatal checkup, and a 500 µl serum aliquot was obtained from this blood sample and stored. Samples were anonymized and identified with an alphanumeric code.

Newborn infants had a cord blood sample collected for the determination of ABO blood group and Rhesus factor, and a 500 µl aliquot was obtained from this sample after making the determination. This sample was labeled and matched to the corresponding maternal sample.

Samples were stored in a refrigerator at -70 °C in the Hospital Austral laboratory.

Antibody titers were measured simultaneously in all samples once the study was completed. An Abcam's anti-*Bordetella pertussis* toxin (PT) IgG *in vitro* ELISA kit was used.

The following maternal outcome measures were assessed: age, medical history, antiphospholipid syndrome, smoking, vaccination status. Pregnancy-related outcome measures included pregnancy history, such as hypertension, gestational diabetes, hypothyroidism, corticosteroid use during pregnancy, smoking

or alcohol use during pregnancy, number of antenatal care visits, pregnancy number, delivery mode (vaginal or C-section), infections or other diseases during pregnancy that may impact the placental-fetal unit.

Among newborn infants, outcome measures included sex, gestational age, birth weight, and Apgar score at 1 and 5 minutes.

The χ^2 test was used to compare prevalence rates, and a p value < 0.05 was considered significant. Statistical analysis was done using the Epi Info 7[®] software.

RESULTS

During the protocol period, 3398 infants were born at the hospital; 2883 met the eligibility criteria for the study. Out of the 215 mothers who signed the informed consent, a blood sample was obtained from 181 during their third trimester. Of these, 59 did not give birth at this hospital; also, it was not possible to obtain the cord blood sample from 11 of the infants born here for different reasons (6 were not vigorous as per their Apgar score, and the sample volume was not enough in 5). Finally, 111 mother-newborn infant dyads were included; 35 infants born from unvaccinated mothers and 76 born from women vaccinated during their second trimester of pregnancy.

The average age of enrolled mothers was 30 years old, and there were no differences between groups. Only one mother was between 18 and 20 years; 51 were between 20 and 30 years; 43, between 31 and 35 years; and 16, older than 35 years. Besides, 80% of mothers had completed secondary education; 10% were in secondary school; and 10% had completed primary education. Also, 90% had completed more than 5 antenatal care visits; and 10%, more than 3.

The average gestational age at birth was 39 weeks; 3 infants were born at 37 weeks; 19, at 38 weeks; 68, at 39 weeks; 16, at 40 weeks; and 5, at 41 weeks. The average birth weight was 3.475 kg; 7 infants had a birth weight between 2 and 2.5 kg; 58, between 2.5 and 3.5 kg; and 46, > 3.5 kg (see Table 1). The Apgar score at 1 minute was 7 in 2 patients born with nuchal cord entanglements and > 8 at 5 minutes in all patients.

Positive IgG antibodies were found in 92% (70/76) of infants born from vaccinated mothers whereas 100% (35/35) of infants born from unvaccinated mothers had negative results for antibodies; $p < 0.001$. Among vaccinated mothers, 8% of infants did not have anti-pertussis

antibodies. None of these 6 mothers had a significant medical history.

No differences were observed among the studied outcome measures and the presence or absence of antibodies, except for the history of immunization.

DISCUSSION

Multiple studies have been conducted to assess the presence of protective antibodies against *Bordetella pertussis* among mothers and the cord blood of their infants.^{9,10}

In our study, infants born from unvaccinated mothers were negative for cord blood antibodies, and most vaccinated mothers gave birth to infants positive for cord blood antibodies.

In a study conducted by Nooitgedagt et al., mothers with low antibody titers transferred a lower antibody level to the fetus, leaving their newborn infant at a higher risk for disease in the first months of life.¹¹

In a study conducted by Fallo in Argentina to establish pertussis seroprevalence among young adults, women in their immediate post-partum period, and umbilical cord blood, total antibodies against whole-cell pertussis were measured. It was observed that both mothers and umbilical cords had low antibody titers, which evidenced lower antibody titers among 25-39 year-old women.¹²

TABLE 1. Demographic characteristics and main outcome measures assessed in the studied population

	Mothers (n: 111)	
	Vaccinated	Unvaccinated
n/%	76/68.5%	35/31.5%
Age \bar{x}	29.9	30
% of C-sections	38%	39%
% who smoke	6.30%	5.80%
% of GHTN	5.00%	5.10%
% of hypothyroidism	9.60%	9.00%
GDBT	11.53%	10.90%
APS	5.70%	5.90%
UTI	5.10%	5.10%
Cholestasis	1.70%	0.00%
	Bebés (n: 111)	
	Vaccinated	Unvaccinated
GA \bar{x}	39.36	39
Weight \bar{x}	3420	3530
% of boys	50%	53%

GHTN: gestational hypertension; GDBT: gestational diabetes; APS: antiphospholipid syndrome; UTI: urinary tract infection; GA: gestational age.

The titer of transplacental anti-pertussis antibodies decreases in infants with a 6-week half-life and, by 6 months old, infants have no detectable anti-pertussis antibodies. Even with an effective transplacental passage, the infant's passive immunity is not enough.¹³⁻¹⁵

According to the national immunization schedule, the whole-cell pertussis vaccine is indicated at 2, 4, and 6 months old, with a booster dose at 18 months old, 6 and 11 years old, and then every 10 years. Individuals who receive only the acellular vaccine have a lower immunity because their antibody titers reduce by 4 years following vaccine administration.¹⁶ For this reason, as of this year, it was decided to introduce the triple acellular vaccine for pregnant women **with each pregnancy**.

In our study, the main outcome measure associated with the presence of cord blood antibodies was pregnant women immunization. The main factors related to transplacental antibody passage included gestational age, maternal infections, and maternal antibody titers.¹⁷

In a study conducted by Heininger, preterm newborn infants had lower anti-pertussis antibodies, and the transplacental passage range was higher among term newborn infants.¹⁵ Healy et al. observed that anti-pertussis toxin antibodies were lower among Hispanic teenage mothers.¹⁸ Although that study did not include a non-Hispanic population control group, findings are consistent with those of Plans et al., who evidenced that the presence of antibodies reduced with age.¹⁹ In turn, infants born from teenage mothers had a higher risk for pertussis.²⁰

In our study, no preterm infants were included, and maternal age was not related to the presence or absence of antibodies, although mothers younger than 18 years old were excluded and only one was younger than 20 years old.

The assessment of the maternal pertussis immunization program in England showed that protection was approximately 90% at 3 years of follow-up, which was sustained in spite of having changed from a triple acellular vaccine, as the one used in our study, to a pentavalent vaccine.^{21,22}

This study was done during routine interventions provided to pregnant women at our hospital, and cord blood samples were collected once the blood groups and Rhesus factor were determined. Such characteristic has certain limitations that are worth mentioning: although pregnant women were vaccinated in their second trimester, the precise date was unknown. This

may be important to assess the 8% of mothers whose infants had negative antibodies because not enough time may have elapsed for the mother to develop vaccine-induced antibodies, and antibodies may not have been high at the time of transplacental transfer.

In February 2016, an update by the UK Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) recommended that pregnant women should ideally receive the vaccine before 28 weeks of gestation to improve antibody transplacental passage to the fetus.²³ Some studies recommend early immunization during the second trimester, with improved outcomes if done between 13 and 25 weeks of gestation.²⁴

The antibody kit used in this study was qualitative and provided data on the presence or absence of antibodies but does not allow to measure geometric means to establish antibody passage levels.

CONCLUSION

In the vaccinated population of this study, 92% of infants had positive IgG antibodies. This study supports the need for maternal immunization against *Bordetella pertussis* to provide protection to newborn infants. ■

Acknowledgments

We would like to thank the Department of Academic Development of Hospital Universitario Austral for their help with statistical data and analysis article editing; to Silvina Coviello, Biochemist, and Sandy Yoder, Biochemist, for their generous collaboration to start this study.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis--United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(4):73-6.
- Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. *J Infect* 2009;59(4):225-31.
- Vizzotti C, Neyro S, Katz N, Juárez MV, et al. Maternal immunization in Argentina: A storyline from the prospective of a middle income country. *Vaccine* 2015;33(47):6413-9.
- Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. pertussis. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015. [Accessed on: January 6th, 2017. Available at: <http://www.msal.gob.ar/dicei/index.php/ciudadanos/vacunas-del-calendario/353-tos-convulsa>.
- Vizzotti C, Juárez MV, Bergel E, Romanin V, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016;34(50):6223-8.
- Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):78-81.
- Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among

- adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-3):1-34.
8. Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(9):614-24.
 9. Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, et al. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190(2):335-40.
 10. Gonik B, Puder KS, Gonik N, Kruger M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005;13(2):59-61.
 11. Nooitgedagt JE, de Greeff SC, Elvers BH, de Melker HE, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1086-9.
 12. Fallo A, Manonelles G, Hozbor D, Lara C, et al. Estudio de seroprevalencia de coqueluche en adultos jóvenes, mujeres en puerperio inmediato y sangre del cordón umbilical. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(4):315-22.
 13. Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003;21(24):3483-6.
 14. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(3):194-8.
 15. Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, Wirsing von Koenig CH. Maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):443-5.
 16. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, Campitelli MA, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ* 2016;188(16):E399-E406.
 17. Huang CC, Chen PM, Kuo JK, Chiu WH, et al. Experimental Whooping cough. *N Engl J Med* 1962;266:105-11.
 18. Healy CM, Rench MA, Edwards KM, Baker CJ. Pertussis serostatus among neonates born to Hispanic women. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1439-42.
 19. Plans P, Jansà J, Doshi N, Harrison TG, et al. Prevalence of pertussis antibodies in umbilical cord blood samples in Catalonia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(11):1023-5.
 20. Izurieta HS, Kenyon TA, Strebel PM, Baughman AL, et al. Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):503-7.
 21. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384(9953):1521-8.
 22. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl 4):S236-43.
 23. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 3 February 2016. [Accessed on: January 6th, 2017. Available at: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/1/2199012147/66698939189/1>.
 24. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):829-36.

Efectos de la vacuna neumocócica conjugada (VCN7 y VCN13) en los niños turcos con enfermedad neumocócica invasiva: experiencia en un solo centro

The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience

- Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Infectología Pediátrica, Ankara, Turquía.
- Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Pediatría, Ankara, Turquía.
- Agencia de Salud Pública de Turquía, Departamento de Laboratorios de Microbiología de Referencia, Laboratorio Nacional de Investigación y Aplicación de Microbiología Molecular, Ankara, Turquía.
- Hospital de Formación e Investigación de Okmeydanı, Clínica de Infectología Pediátrica, Estambul, Turquía.
- Hospital de Formación e Investigación de Antalya, Clínica de Infectología Pediátrica, Antalya, Turquía.
- Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Laboratorio de Microbiología del Hospital del Campus Cebeci, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Halil Özdemir:
doktorhalil@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-9-2016
Aceptado: 16-1-2017

Dr. Halil Özdemir,^a Dr. Caner Yıldız,^b Dra. Selin Nar Ötgün,^c Dra. Hatice Erkol,^b Dr. Adem Karbuç,^d Dra. Bilge Aldemir Kocabaş,^e Dra. Tuğçe Tural Kara,^a Prof. Dra. Ayşegül Gözalan,^c Prof. Dr. Rıza Durmaz,^c Prof. Dr. Ergin Çiftçi,^a Prof. Dr. Derya Aysev^f y Prof. Dr. Erdal İnce^a

RESUMEN

Introducción: Nuestro objetivo fue determinar los cambios en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la distribución de serotipos y patrones de resistencia antibiótica del *Streptococcus pneumoniae* en niños con ENI tras el período de vacunación (de 1 a 7 años) con vacuna neumocócica de 7 serotipos (VCN7) (2008) y de 13 serotipos (VCN13) (2011).

Población y métodos: El estudio se realizó en 39 niños con ENI de 1 mes a 18 años de edad en Angora, Turquía. Se identificó *Streptococcus pneumoniae* en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, y otros tejidos y líquidos corporales estériles mediante procedimientos estándar. Se analizó la resistencia de cepas aisladas de *S. pneumoniae* a penicilina y ceftriaxona con la prueba de epsilon metría (E-test). Los serotipos de las cepas se determinaron con la reacción de Quellung.

Resultados: La incidencia anual de ENI disminuyó significativamente de 7,71 (intervalo de confianza [IC] del 95%: de 1,99 a 13,4) a 1,58 (IC del 95%: de 0,6 a 3,77; reducción del riesgo relativo = -79,5; $p = 0,006$) cada 100 000 habitantes de ≤ 5 años de edad sin enfermedad preexistente. Durante todo el período del estudio, los serotipos en la VCN7 y en la VCN13 representaron el 27,8% y el 63,8% de las cepas aisladas, respectivamente. Los serotipos en la VCN13 correspondían al 81,8% de los casos de ENI en la era previa a la introducción de esta vacuna, y disminuyeron al 56% en los cuatro años posteriores. Las tasas de resistencia a penicilina y ceftriaxona (en el caso de la meningitis) fueron del 48,5% y el 9,1%, respectivamente.

Conclusiones: Este estudio observó una disminución significativa en la incidencia de ENI después de la introducción de la VCN13.

Palabras clave: niño, incidencia, enfermedad neumocócica invasiva, vacuna neumocócica, *Streptococcus pneumoniae*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.316>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.316>

Cómo citar: Özdemir H, Yıldız C, Nar Ötgün S, et al. Efectos de la vacuna neumocócica conjugada (VCN7 y VCN13) en los niños turcos con enfermedad neumocócica invasiva: experiencia en un solo centro. Arch Argent Pediatr 2017;115(4):316-322.

INTRODUCCIÓN

El neumococo, *Streptococcus pneumoniae*, es un microorganismo patógeno importante que produce neumonía, bacteriemia, sepsis y meningitis; todas estas enfermedades causan morbilidad significativa en todo el mundo, en particular en los niños menores de 5 años y en las personas de edad avanzada.¹ La introducción de la vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos (VCN7) tanto en niños vacunados como en las personas de edad avanzada no vacunadas en los Estados Unidos (EE. UU.) y muchos otros países se asoció con una reducción de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), en especial de los serotipos en la VCN7 dada la disminución en la portación de estos. Sin embargo, el uso de la VCN7 modificó la epidemiología de la enfermedad neumocócica y la colonización; estudios posteriores documentaron un aumento de las tasas de portación e infección causadas por serotipos no incluidos en la VCN7, lo que disminuyó su efecto sobre la incidencia global de ENI.^{2,3}

La VCN7 se introdujo en Turquía en septiembre de 2005 y se incluyó en el calendario nacional de vacunación con un cronograma de 3 + 1 en noviembre de 2008 para los niños nacidos a partir de mayo de 2008. En junio de 2011, el Ministerio de Salud de Turquía recomendó la

vacunación de rutina con la vacuna neumocócica de 13 serotipos (VCN13) en bebés a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad para reemplazar la VCN7, sin vacunación de rescate para los niños mayores, excepto aquellos con riesgo elevado de ENI. Nuestro objetivo fue determinar los cambios en la incidencia de ENI, la distribución de serotipos y los patrones de resistencia antibiótica del *Streptococcus pneumoniae* en niños con ENI tras el período de vacunación (de 1 a 7 años) con la VCN7 y la VCN13.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo en niños con ENI que asistieron a los consultorios pediátricos generales y la sala de emergencias pediátricas de la Facultad de Medicina de la Ankara Üniversitesi en Angora, Turquía, entre el 1 de septiembre de 2009 y el 30 de septiembre de 2015. En el estudio se incluyó solamente a los niños inmunocompetentes con ENI en los que se hubiera aislado *S. pneumoniae* en sangre y líquidos corporales estériles. Se excluyó de la población del estudio a los niños inmunocomprometidos y a los niños con *S. pneumoniae* aislado en líquidos corporales o tejidos no estériles. Se definió el estado de inmunización de los niños como con vacunación completa (3 o 4 dosis antes de los 24 meses y 1 dosis a los 24 meses o después) y con vacunación parcial (1 o 2 dosis antes de los 24 meses) conforme a los criterios del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*).⁴

Se enviaron las cepas aisladas en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, y otros tejidos y líquidos corporales estériles dentro de las dos horas al laboratorio de microbiología de la Facultad de Medicina de la Ankara Üniversitesi, donde se procesaron. Las muestras se inocularon en placas de agar suplementadas con sangre ovina desfibrinada al 5% y se las incubó a 37 °C en una atmósfera de CO₂ entre 5% y 10%. Se identificó *S. pneumoniae* mediante procedimientos estándar de laboratorio, tales como la morfología tras la tinción de Gram, la susceptibilidad en disco de optoquina de 5 µg y la prueba de solubilidad de la bilis.

Se analizó la resistencia de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas a la penicilina y la ceftriaxona con la prueba de epsilometría (E-test). Se usó *S. pneumoniae* ATCC 49619 en antibiogramas.⁵ Los valores críticos y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se interpretaron de acuerdo

con las recomendaciones de 2008 del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (*Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI*).⁶ Brevemente, los criterios para definir meningitis en relación con la penicilina fueron los siguientes: susceptible (CIM ≤ 0,06 µg/ml) o con alto nivel de resistencia (CIM ≥ 0,12 µg/ml). Los criterios para establecer la ausencia de meningitis (uso parenteral) en relación con la penicilina fueron los siguientes: susceptible (CIM ≤ 2 µg/ml), con bajo nivel de resistencia (CIM de 2 a 4 µg/ml) y con alto nivel de resistencia (CIM ≥ 8 µg/ml); en tanto, los criterios para establecer la ausencia de meningitis (uso oral) en relación con la penicilina fueron los siguientes: susceptible (CIM ≤ 0,06 µg/ml), con bajo nivel de resistencia (CIM de 0,12 a 1,0 µg/ml) y con alto nivel de resistencia (CIM ≥ 2 µg/ml). Los criterios para definir meningitis en relación con la ceftriaxona fueron los siguientes: susceptible (CIM ≤ 0,5 µg/ml), con bajo nivel de resistencia (CIM ≥ 1,0 µg/ml) y con alto nivel de resistencia (CIM ≥ 2 µg/ml). Los criterios para definir la ausencia de meningitis en relación con la ceftriaxona fueron los siguientes: susceptible (CIM ≤ 1 µg/ml), con bajo nivel de resistencia (CIM = 2 µg/ml) y con alto nivel de resistencia (CIM ≥ 4 µg/ml). Las cepas aisladas con una CIM mayor al valor crítico para establecer la susceptibilidad se indicaron como “no susceptibles”, es decir, como cepas con bajo y alto nivel de resistencia. Entre las cepas aisladas en el estudio, 33 (84,6%) se evaluaron con antibiogramas.

Después de completar los antibiogramas, se enviaron las cepas aisladas a la Agencia de Salud Pública de Turquía, Departamento de Laboratorios de Microbiología de Referencia, Laboratorio Nacional de Investigación y Aplicación de Microbiología Molecular, Angora, Turquía en un medio de transporte Amies con carbón; las cepas se conservaron congeladas en citrato de glicerol a -80 °C. Los serotipos se determinaron mediante la reacción de Quellung con antisueros obtenidos del Statens Serum Institut (Copenhague, Dinamarca). De las cepas aisladas incluidas en el estudio, se estableció el serotipo de 36 (92,3%).

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres; el estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Ankara Üniversitesi. Todas las pruebas estadísticas se completaron con el paquete estadístico SPSS. Se calculó la incidencia de ENI (100 000/pacientes ambulatorios admitidos) según la proporción entre cantidad de niños con ENI y cantidad de niños que asisten a los consultorios pediátricos generales y la sala de emergencias pediátricas de

nuestro hospital en el mismo período. Asimismo, solo se consideró a los niños de ≤ 5 años para calcular la incidencia. El cambio en la tasa de incidencia entre el primer y el último año del

estudio se evaluó estimando la reducción del riesgo absoluto (RRA) y la reducción del riesgo relativo (RRR). Las diferencias se consideraron significativas si el valor de p era $< 0,05$.

TABLA 1. Características clínicas de los niños con ENI, distribución de serotipos y patrones de resistencia antibiótica de las cepas aisladas

Período	Edad (meses)	Sexo	Diagnóstico	Sitio de obtención	Vacunación	Enfermedad preexistente	Susceptibilidad a la penicilina (CIM)	Susceptibilidad a la ceftriaxona (CIM)	Serotipo
VCN7	10	F	Bacteriemia	Sangre	VCN7		0,006	0,008	7F
	34	F	Bacteriemia	Sangre	NV		2	1	23F
	27	M	Mastoiditis- y absceso subperióstico	Absceso	NV		0,125	0,125	19F
	38	F	Bacteriemia	Sangre	NV		0,016	0,047	18F
	6	M	Bacteriemia	Sangre	PV		0,19	0,19	14
	15	F	Meningitis	LCR-Sangre	VCN7		0,016	0,002	10
	40	F	Meningitis	LCR-Sangre	NV		0,19	0,19	6A
	110	M	Meningitis	LCR	NV		1	0,50	23F
	4	F	Bacteriemia	Sangre	PV		0,016	0,008	7F
	93	M	Neumonía	Sangre	NV		No definido	No definido	No definido
	11	M	Meningitis	LCR	VCN7		0,64	0,25	19A
3	F	Bacteriemia	Sangre	PV		0,5	0,38	19F	
VCN13	24	M	Bacteriemia	Sangre	VCN7		0,047	0,023	15F/A/B/C
	9	M	Bacteriemia	Sangre	VCN7		No definido	No definido	No definido
	34	F	Celulitis periorbital	Sangre	VCN7		0,016	0,047	17F/A
	33	M	Bacteriemia	Sangre	VCN7		0,190	0,190	19F
	13	M	Neumonía	Sangre	VCN7		$<0,016$	0,023	8
	71	M	Bacteriemia	Sangre	NV	Hemofilia A	No definido	No definido	No definido
	24	M	Bacteriemia	Sangre	VCN7		0,75	0,25	35B
	117	M	Peritonitis	Sangre	NV	Hepatopatía crónica	0,094	0,190	8
	1	F	Bacteriemia	Sangre	NV		$<0,016$	0,008	7F
	16	M	Bacteriemia	Sangre	VCN13		1,5	1	15F/A
	2	F	Piomiositis	Sangre	PV		$<0,016$	0,032	5
	93	F	Peritonitis	Líquido peritoneal	NV	Síndrome nefrótico	0,094	0,064	6A
	19	F	Bacteriemia	Sangre	VCN13		$<0,016$	0,008	33F/A/B/C/D
	198	M	Meningitis	LCR	NV		No definido	No definido	23F
	8	M	Bacteriemia	Sangre	VCN13		1,5	0,38	19F
	216	F	Bacteriemia	Sangre	VCN13	Talasemia mayor (posterior a TMO)	1	0,75	23F
	68	M	Neumonía	Sangre	NV		0,016	0,012	1
	13	F	Bacteriemia	Sangre	VCN13		0,064	0,016	15B/C
	4	M	Meningitis	LCR	PV		No definido	No definido	35A/B/C
	40	F	Mastoiditis- y absceso subperióstico	Absceso	VCN13		1,5	0,5	19F
	120	M	Meningitis	LCR	NV	Posterior a traumatismo	No definido	No definido	6A
	4	M	Bacteriemia	Sangre	PV		$<0,016$	0,008	12B
	32	M	Neumonía	Sangre	VCN13		$<0,016$	0,004	3
129	M	Neumonía	Sangre	NV		$<0,016$	0,008	7F	
39	M	Bacteriemia	Sangre	VCN13	Leucemia linfocítica aguda	0,064	0,016	3	
36	M	Neumonía	Líquido pleural	VCN13		0,75	0,5	19A	
46	F	Meningitis	LCR-Sangre	VCN13	Posterior a traumatismo	0,047	0,047	21	

NV: no vacunado. PV: parcialmente vacunado. TMO: trasplante de médula ósea.

RESULTADOS

El estudio incluyó 39 niños con ENI en el Hospital Pediátrico de la Ankara Üniversitesi. La proporción entre varones y mujeres era 1,29. La mediana de edad de los niños era 32 meses (1 mes-18 años); 29 (74,4%) eran menores de 5. El diagnóstico final de los pacientes fue bacteriemia (19/39), meningitis (8/39), neumonía (6/39), mastoiditis y absceso subperióstico (2/39), peritonitis (2/39), celulitis periorbital (1/39) y piomiositis (1/39). La mayoría de las cepas aisladas de *S. pneumoniae* (69,2%) se hallaron en la sangre. Entre los niños incluidos en el estudio, 19 (48,7%) estaban completamente vacunados (9/19 con la VCN7 y 10/20 con la VCN13); los 20 niños restantes (51,3%) estaban en el grupo parcialmente vacunado y no vacunado. En la *Tabla 1*, se indican las características clínicas de los niños con ENI, la distribución de serotipos y los patrones de resistencia antibiótica de las cepas aisladas.

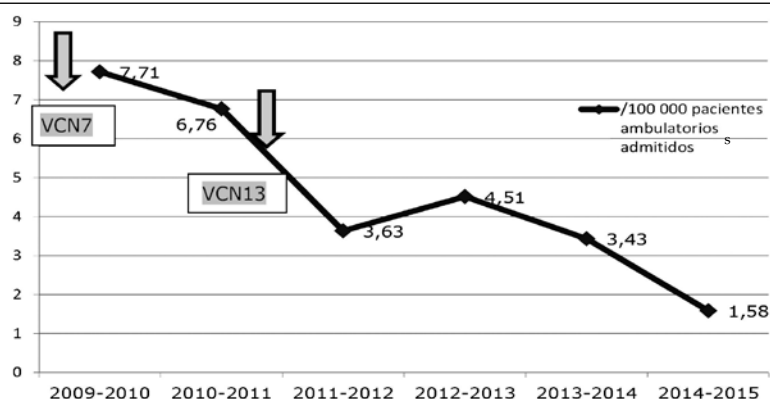
De acuerdo con las CIM de las cepas aisladas, la tasa de resistencia a la penicilina (administrada por vía oral y parenteral para la meningitis) fue del 48,5% (16/33), pero en relación con la administración parenteral en los casos no definidos como meningitis, la tasa de resistencia a la penicilina fue del 3,3% (1/33). Las tasas de resistencia a la ceftriaxona en los casos de meningitis y ausencia de meningitis fueron del 9,1% (3/33) y 0%, respectivamente.

Durante todo el período del estudio, los serotipos en la VCN7 y la VCN13 representaron el 27,8% (10/36) y el 63,8% (23/36) de las cepas aisladas, respectivamente. Los serotipos en la VCN13 correspondieron al 81,8% de los pacientes (9/11) con ENI en la era previa a su

introducción, y disminuyeron al 56% (14/25) en los cuatro años posteriores. De manera similar, el porcentaje de serotipos en la VCN7 en los pacientes con ENI disminuyó del 45,5% (5/11) al 20% (5/25) en el mismo período. Durante el primer período (la era de la VCN7), ninguna de las cepas aisladas correspondía a los serotipos en la VCN7 en los niños vacunados, y dos de los tres serotipos no incluidos en la VCN7 (serotipos 7F y 19A) estaban cubiertos por la VCN13. Por otro lado, la distribución de los serotipos en los niños parcialmente vacunados y no vacunados fue la siguiente: 5 eran serotipos en la VCN (serotipo 19F: 2, serotipo 23F: 2 y serotipo 14: 1), 3 eran serotipos no incluidos en la VCN7, aunque 2 de ellos estaban cubiertos por la VCN13 (serotipos 6A y 7F) en el mismo período. Durante el segundo período (la era de la VCN13), 1 de las 5 cepas aisladas correspondía a un serotipo de la VCN7 (serotipo 19F) y ninguno de los serotipos no incluidos en la VCN7 estaban cubiertos por la VCN13 en los niños vacunados con la VCN7. Sin embargo, la cantidad de serotipos en la VCN13 fue de 6 en 10 niños vacunados con la VCN13 (serotipo 19F: 2, serotipo 3: 2, serotipo 23F: 1 y serotipo 19A: 1) y de 7 en 10 niños no vacunados (serotipo 7F: 2, serotipo 6A: 2, serotipo 5: 1, serotipo 23F: 1 y serotipo 1: 1) en el mismo período.

La incidencia anual general de ENI disminuyó significativamente de 7,71 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,99-13,4) a 1,58 (IC del 95%: 0,6-3,77; RRR= -79,5; $p=0,006$) cada 100 000 habitantes de ≤ 5 años de edad sin enfermedad subyacente. La disminución en la incidencia de ENI se tornó más evidente tras la implementación de la VCN13 (*Figura 1*).

FIGURA 1. Incidencia anual de ENI en el Hospital Pediátrico de la Ankara Üniversitesi



DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en Turquía sobre el cambio en patrones de incidencia de ENI en niños turcos después de la inclusión de la VCN7 y la VCN13 en el calendario nacional de vacunación. La vacunación de los niños turcos con VCN ha sido eficaz y continua durante siete años. No obstante, en este país, la información sobre los efectos de la VCN7 y la VCN13 en niños con ENI sigue siendo insuficiente. Se realizaron algunos estudios sobre la distribución de los serotipos y los patrones de resistencia antibiótica de los neumococos tras la introducción de la VCN7 y la VCN13. Sin embargo, estos estudios no mencionan las modificaciones en la incidencia de ENI pediátrica después de la implementación de las VCN. Si bien en este estudio se incluyó a una cantidad limitada de pacientes, resulta muy valioso para Turquía porque brindará los primeros datos sobre la modificación del patrón de incidencia de ENI en los niños turcos tras la implementación de la VCN7 y la VCN13. Además, se compararon la susceptibilidad antibiótica y el serotipo de las cepas aisladas en este país con los resultados de otros países antes y después de la introducción de las VCN.

Después de la introducción de la VCN7, se observaron disminuciones drásticas en la incidencia de ENI en los niños estadounidenses menores de 5 años. Tales disminuciones fueron el resultado de la reducción de casos provocados por los serotipos en la VCN7. Sin embargo, los casos de ENI causada por los serotipos no incluidos en la VCN7 aumentaron; el serotipo 19A fue el que tuvo la mayor incidencia de ENI en la era posterior a la VCN. Luego, los logros alcanzados en la reducción de la incidencia de ENI se frenaron. Entonces, la VCN13 reemplazó la VCN7 y se utilizó ampliamente en los EE. UU.^{7,8} Farnham y col. informaron que la incidencia de ENI se redujo 69,6%, de 21,0 casos cada 100 000 niños menores de 5 años antes de la era de la VCN13 a 6,4 casos cada 100 000 en la era posterior a la VCN13 en la ciudad de Nueva York, EE. UU. La ENI causada por los serotipos en la VCN13 disminuyeron 82,5%, lo que incluye una reducción de ~80% en el serotipo 19A; las tasas de cobertura de los serotipos en la VCN13 fueron del 72,9% y el 42,1% en la era previa y posterior a la VCN13, respectivamente.⁹ Se obtuvieron resultados similares de estudios realizados en los mismos períodos en Massachusetts y Alaska, EE. UU. En estos estudios, se observó una disminución estadísticamente significativa en las tasas de ENI y de ENI causada por serotipos relacionados con la VCN13, en especial los

serotipos 19A, 7F y 3 después de la introducción de la VCN13. De este modo, la tasa general de ENI y de ENI causada por los serotipos en la VCN13 disminuyó 58% y 83%, respectivamente, en Alaska.^{8,10} Por otro lado, la cantidad de casos de meningitis neumocócica por año siguió siendo la misma en los niños estadounidenses durante la era de la VCN13. La proporción de serotipos en la VCN13 disminuyó del 54% al 27%. Los serotipos más frecuentes cambiaron de 19A, 7F y 3 a 19A, 35B y 22F. La tasa de susceptibilidad a la penicilina fue similar (75% frente a 75%), aunque la tasa de cepas no susceptibles a la ceftriaxona disminuyó significativamente del 13% al 3%.¹¹

La incidencia de ENI, la distribución de serotipos y la susceptibilidad antibiótica de los neumococos también se vieron afectadas positivamente por las VCN en los países europeos. La incidencia general de ENI en todos los grupos etarios en comparación con la era previa a la VCN7 y previa a la VCN13 en Inglaterra y Gales fue del 56% y 32%, respectivamente. Pero se observó evidencia de un aumento de ENI causada por los serotipos no incluidos en la VCN13, en particular en niños menores de 5 años en el último año; estos eran los serotipos 8, 15A, 15B/C, 22F, 23B y 24F.³ La influencia de la VCN13 en la incidencia de ENI fue prominente en los niños daneses menores de 2 años, con una reducción del 71%, y la incidencia de los 6 serotipos adicionales de la VCN13 se redujo aproximadamente un 84%. Por otro lado, el reemplazo de serotipos se hizo evidente, y casi el 80% de las causas de ENI del año pasado correspondían a serotipos no incluidos en la VCN13 (8, 10A/B, 12F, 15B/C, 20, 22F, 33F, 38, 23B, 24F).¹² De manera similar, se observó el cambio de serotipos en los niños alemanes. La proporción de serotipos en la VCN7 entre las cepas aisladas de los pacientes con ENI disminuyó del 61,8% al 5,2%, y el porcentaje de serotipos no incluidos en la VCN13 aumentó del 15,6% al 59,2%. Estos serotipos no incluidos en la VCN13 eran 10A, 12F, 23B, 24F y 38.¹³ Se evaluó el impacto positivo importante de la VCN13 sobre la incidencia de meningitis neumocócica en niños franceses menores de 2 años. La disminución de los casos a causa de los serotipos en la VCN7 y los 6 serotipos adicionales de la VCN13 fue del 90,3% y el 67%, respectivamente. Los serotipos no incluidos en la VCN13 permanecieron estables hasta el último año del estudio, pero estos representaron el 67,6% de los casos, principalmente causados por los serotipos 12F y 24F. El 39,5% de las cepas aisladas no fueron susceptibles a la penicilina, y el 88% fueron susceptibles a la cefotaxima/ceftriaxona a lo largo de todo el período.^{14,15}

Se observaron los efectos positivos de las VCN sobre la incidencia de ENI en dos países africanos: Sudáfrica y Marruecos. Las tasas en los niños menores de 2 años disminuyeron de 54,8 casos a 17,0 casos cada 100 000 años-persona respecto del período previo a la VCN7, incluida una reducción del 89% en los casos de ENI a causa de los serotipos en la VCN7 en Sudáfrica.¹⁶ De manera similar, la incidencia anual general de ENI se redujo significativamente (60,9%) en los niños menores de 2 años con la implementación de las VCN en Marruecos. La incidencia general de ENI a causa de serotipos en la VCN7, en la VCN10 pero no en la VCN7 y en la VCN13 pero no en la VCN10 se redujo un 74,1%, 77,7% y 85,2%, respectivamente. Los principales serotipos causantes de ENI en niños menores de 2 años fueron 14, 6B, 19A, 19F, 23F y 5 antes de la vacunación. Solo los serotipos 6B, 14 y 1 persistieron después de esta. Asimismo, las tasas de cepas aisladas no susceptibles a la penicilina disminuyeron del 50,6% al 21,9%.¹⁷ En los niños mexicanos, se observó una disminución significativa en todos los serotipos en la VCN7, del 59,7% al 21%, y se detectó un aumento gradual del serotipo 19A, del 7% al 39%.¹⁸ Sin embargo, después de la implementación de la VCN13, la incidencia general de ENI se redujo un 75% y no se informaron casos del serotipo 19A.¹⁹

En una revisión sistemática sobre el impacto y la eficacia de la VCN10 y la VCN13 sobre la hospitalización y la mortalidad de los niños menores de 5 años en países de América Latina (Brasil, Chile, Uruguay, Argentina, Perú y Nicaragua), las tasas de hospitalización por neumonía, meningitis y ENI confirmadas mediante radiografía disminuyeron 8,8-37,8%, 13,3-87,7% y 56-83,3%, respectivamente.²⁰ Andrade y col. demostraron un impacto significativo de la VCN10 sobre la ENI en los grupos etarios destinatarios de la vacuna en Brasil. Informaron que los serotipos en la VCN10 disminuyeron un 41,3% y que la ENI en los niños de 2 a 23 meses de edad se redujo un 44,2%.²¹ De manera similar, un año después de la inclusión de la VCN7 en el calendario de vacunación habitual de Uruguay, se observó una reducción rápida y significativa de las tasas de neumonía extrahospitalaria, neumonía extrahospitalaria neumocócica y meningitis neumocócica del 56%, 48,2% y 59%, respectivamente.²² Además, se determinó una reducción más significativa en las tasas de neumonía extrahospitalaria y neumonía extrahospitalaria neumocócica del 78,1% y 92,4%, respectivamente, tras la implementación de la VCN7 y la VCN13 en un período de 9 años.²³

En Turquía, los estudios sobre la distribución

de los serotipos y la susceptibilidad antibiótica de la ENI en niños han sido limitados. Antes de la implementación de las VCN, entre 2001 y 2004, Yalçın y col. informaron que las tasas de cobertura de los serotipos eran del 52%, 74% y 81% con la VCN7, VCN10 y VCN13, respectivamente. El 39% y el 14% de las cepas aisladas no eran susceptibles a la penicilina y la ceftriaxona, respectivamente.²⁴ Luego se observaron resultados similares en otros dos estudios sobre meningitis neumocócica en niños; las tasas de cobertura de los serotipos fueron del 52% frente a 48,1%, 74% frente a 85,2% y 81% frente a 92,6%, respectivamente, con la VCN7, VCN10 y VCN13. Los serotipos más frecuentes fueron 1, 5, 6A/B, 19F y 23F.^{25,26} Las VCN mostraron, en primer lugar, sus efectos sobre el reemplazo de serotipos en la colonización nasofaríngea; este fenómeno se mantuvo durante los tres años posteriores a la introducción de la VCN7 en el calendario de vacunación nacional de Turquía en un estudio previo realizado en niños sanos. Las tasas de serotipos cubiertos por la VCN7 y la VCN13 fueron del 46,2% y el 62%, respectivamente.²⁷ El aumento de los serotipos aislados en la colonización nasofaríngea no incluidos en las vacunas influyen sobre la distribución de las cepas causantes de ENI. En este estudio, los serotipos en la VCN7 y la VCN13 representaron el 27,8% y el 63,8% de las cepas aisladas, respectivamente. Los serotipos en la VCN13 correspondían al 81,8% de los casos de ENI en la era previa a la introducción de esta vacuna, y disminuyeron al 56% en los cuatro años posteriores. De manera similar, el porcentaje de serotipos en la VCN7 en los pacientes con ENI disminuyó del 45,5% al 20% en el mismo período. Asimismo, Ceyhan y col. demostraron que la cobertura potencial de los serotipos variaba entre el 57,5% y el 36,8% y entre el 77,4% y el 60,5% con la VCN7 y la VCN13 en el período 2008-2014 (era previa a la VCN7 y posterior a la VCN13) en los niños turcos menores de ≤ 5 años, respectivamente. También hallaron que el porcentaje de serotipos no incluidos en la VCN13 era 37,6 en la era de la VCN13; en nuestro estudio, los serotipos no incluidos en la VCN13 representaron el 44% en la era de la VCN13.²⁸ Si bien el serotipo 19A fue el mayor causante de ENI en niños de los EE. UU y los países europeos en la era posterior a la VCN7, resultó sorprendente que solamente uno de nuestros pacientes de la era posterior a la VCN7 y durante la era de la VCN13 tuviera el serotipo 19A. Además, el serotipo 19A era poco frecuente en los niños turcos con ENI, entre el 1,8% y el 5,6%.^{24-26,28} Por otro lado, se identificó el serotipo 19F en 3 niños que habían recibido la vacunación completa con VCN7 o VCN13.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, este es el primer estudio sobre la modificación en los patrones de incidencia de ENI en niños turcos después de la inclusión de la VCN7 y la VCN13 en el calendario de vacunación nacional de Turquía; se observó una disminución prominente en la incidencia de ENI después de la introducción de la VCN13. ■

REFERENCIAS

- Park M, Kim HS, Shin KS, et al. Changes in the incidence of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and its serotypes over 10 years in one hospital in South Korea. *Vaccine* 2014;32(48):6403-7.
- Mendes RE, Costello AJ, Jacobs MR, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of USA *Streptococcus pneumoniae* isolates collected prior to and post introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80(1):19-25.
- Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):535-43.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24–59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(13):343-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. WHO manual. 2nd edn. Atlanta, GA: WHO Press; 2011:1-14. [Consulta: 17 de enero de 2017] Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/full-manual.pdf>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- Wenger JD, Zulz T, Bruden D, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(3):251-6.
- Bruce MG, Singleton R, Bulkow L, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv13) on invasive pneumococcal disease and carriage in Alaska. *Vaccine* 2015;33(38):4813-9.
- Farnham AC, Zimmerman CM, Papadouka V, et al. Invasive pneumococcal disease following the introduction of 13-valent conjugate vaccine in children in New York City from 2007 to 2012. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):646-52.
- Iroh Tam PY, Madoff LC, Coombes B, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of 13-valent conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014;134(2):210-7.
- Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in US children. *Clin Infect Dis* 2015;61(5):767-75.
- Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1066-73.
- Van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, et al. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS One* 2015;10(7):e0131494.
- Chapoutot AG, Dessein R, Guilluy O, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. *Epidemiol Infect* 2016;144(3):607-11.
- Levy C, Varon E, Picard C, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(12):1216-21.
- von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med* 2014;371(20):1889-99.
- Diawara I, Zerouali K, Katfy K, et al. Invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Casablanca, Morocco. *Int J Infect Dis* 2015;40:95-101.
- Echaniz-Aviles G, Soto-Nogueron A, Miranda-Novales G, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes identified in Mexican children with invasive disease before and after the introduction of PCV7 (1993-2012). *Arch Med Res* 2015;46(2):149-53.
- Chacon-Cruz E, Rivas-Landeros RM, Volker-Soberanes ML. Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital. *Ther Adv Vaccines* 2014; 2(6):155-8.
- de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(12):e0166736.
- Andrade AL, Minamisava R, Policena G, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):285-92.
- Pérez MC, Algorta G, Cedrés A, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):669-74.
- Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(7):753-9.
- Yalçın I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006;165(9):654-7.
- Toprak D, Soysal A, Torunoğlu MA, et al. PCR-based national bacterial meningitis surveillance in Turkey: years 2006 to 2009. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(10):1087-9.
- Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, et al. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(3):289-93.
- Özdemir H, Çiftçi E, Durmaz R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish children after the addition of PCV7 to the national vaccine schedule. *Eur J Pediatr* 2014;173(3):313-20.
- Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008-2014. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):308-13.

The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience

Halil Özdemir, M.D.^a, Caner Yıldız, M.D.^b, Selin Nar Ötgün, M.D.^c, Hatice Erkol^b, M.D.^b, Adem Karbuç, M.D.^d, Bilge Aldemir Kocabaş, M.D.^e, Tuğçe Tural Kara, M.D.^a, Ayşegül Gözalan, M.D.^c, Prof., Rıza Durmaz, M.D.^c, Prof., Ergin Çiftçi, M.D., Prof.^a, Derya Aysev, M.D. Prof.^f and Erdal İnce^a, M.D., Prof.^a

ABSTRACT

Introduction. The aim of this prospective single-center study was to determine the changings in incidence of invasive pneumococcal disease (IPD), serotype distribution and the antimicrobial resistance patterns of *S. pneumoniae* in children with IPD after the period (1 to 7 years) of vaccination with PCV7 (2008) and PCV13 (2011). **Population and methods.** The study was conducted on 39 Turkish children with IPD between ages 1 month and 18 years in Ankara, Turkey. *Streptococcus pneumoniae* was identified using standard laboratory procedures from blood, cerebrospinal fluid (CSF), pleural fluid, and other sterile body fluids and tissues. *S. pneumoniae* isolates were tested for resistance to penicillin and ceftriaxone using the E-test methodology. Serotypes of the isolates were determined by Quellung reaction.

Results. The overall annual incidence rate of IPD decreased significantly from 7.71 (95% CI, 1.99-13.4) to 1.58 (95% CI, 0.6-3.77; RRR= -79.5; p=0.006) per 100 000 population among ≤5 years of age without underlying disease. During the overall study period, the PCV7-serotypes and PCV13-serotypes represented 27.8% and 63.8% of isolates, respectively. PCV13-serotypes made up 81.8% of cases of IPD in the pre-PCV13 era and decreased to 56% in the 4 years after PCV13. The penicillin and ceftriaxone (for meningitis) resistance rates were 48.5% and 9.1%, respectively.

Conclusions. This is the first study about the changing pattern of the incidence of IPD in Turkish children after the implementation of the PCV7 and PCV13 in Turkish national vaccine schedule and a prominent decrease in incidence of IPD has seen after the implementation of PCV13.

Key words: Child; incidence; invasive pneumococcal disease; pneumococcal vaccine; Streptococcus pneumoniae.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.316>

- Ankara University Medical School, Department of Pediatric Infectious Diseases, Ankara, Turkey.
- Ankara University Medical School, Department of Pediatrics, Ankara, Turkey.
- Public Health Agency of Turkey, Department of Microbiology Reference Laboratories, National Molecular Microbiology Research and Application Laboratory, Ankara, Turkey.
- Okmeydanı Training and Research Hospital, Clinics of Pediatric Infectious Diseases, İstanbul, Turkey.
- Antalya Training and Research Hospital, Clinics of Pediatric Infectious Diseases, Antalya, Turkey.
- Ankara University Medical School, Cebeci Hospital Microbiology Laboratory, Ankara, Turkey.

E-mail address:
Halil Özdemir, M.D.:
doktorhalil@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-29-2016
Accepted: 1-16-2017

To cite: Özdemir H, Yıldız C, Nar Ötgün S, et al. The effects of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on Turkish children with invasive pneumococcal disease: a single center experience. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):316-322.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae is an important human pathogen that causes pneumonia, bacteraemia, sepsis, and meningitis, all of which result in significant morbidity and mortality worldwide especially among children under 5 years and among the elderly.¹ Introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) both in vaccinated children and older unvaccinated people in the United States of America (USA) and many other countries was associated with a reduction in invasive pneumococcal disease (IPD), especially on serotypes in PCV7 because of a reduction in carriage of PCV7 serotypes. However, PCV7 use modified the epidemiology of pneumococcal disease and colonization and further studies documented an increase in the rates of carriage and infections caused by non-PCV7 serotypes, thus diminishing the effect of PCV7 on overall IPD incidence.^{2,3}

The PCV7 was introduced in Turkey in September 2005 and was included in Turkish national immunization programme in a 3+1 schedule in November 2008 for children who were born in May 2008. In June 2011, the Ministry of Health of Turkey recommended routine vaccination with PCV13 of infants at 2, 4, 6 and 12 months old to replace PCV7, without catch-up for older children except those at high risk of IPD. Herein we aimed to determine the changings in incidence of IPD, serotype distribution and the

antimicrobial resistance patterns of *S. pneumoniae* in children with IPD after the period (1 to 7 years) of vaccination with PCV7 and PCV13.

POPULATION AND METHODS

This study was conducted on children with IPD, visiting a general pediatric outpatient clinic and pediatric emergency clinic in Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey between 2009, September 1st and 2015, September 30th. Only immunocompetent children with IPD and *S. pneumoniae* isolated from blood and sterile body fluids were included in the study. The immunocompromised children and/or the children with *S. pneumoniae* isolated from non-sterile body fluids/tissues were excluded from the study population. The vaccination status of the children was determined as non vaccinated, fully vaccinated (3 or 4 doses for < 24 months and 1 dose for ≥ 24 months) and partially vaccinated (1 or 2 doses for < 24 months) according to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) criteria.⁴

Isolates from blood, cerebrospinal fluid (CSF), pleural fluid, and other sterile body fluids and tissues were sent to the microbiological laboratory at Ankara University Medical School and processed in within 2 h. The samples were inoculated in agar plates supplemented with 5% defibrinated sheep's blood and incubated overnight at 37 °C in 5–10% CO₂ atmosphere. *S. pneumoniae* was identified using standard laboratory procedures, including morphology following Gram's stain, susceptibility to 5-μg optochin disk and bile solubility test.

S. pneumoniae isolates were tested for resistance to penicillin and ceftriaxone using the E-test methodology. *S. pneumoniae* ATCC 49619 was used in antimicrobial susceptibility tests.⁵ Breakpoints and minimal inhibitory concentrations (MICs) were interpreted according to the 2008 Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).⁶ Briefly, the meningitis criteria for penicillin were the following: susceptible, MIC ≤ 0.06 μg/ml; high-level resistant, MIC ≥ 0.12 μg/ml. Non meningitis criteria (parenteral use) for penicillin were the following: susceptible, MIC ≤ 2 μg/ml; low-level resistant, MIC 2–4 μg/ml; high-level resistant, MIC ≥ 8 μg/ml; and the non-meningitis criteria (oral use) for penicillin were the following: susceptible, MIC ≤ 0.06 μg/ml; low-level resistant, MIC 0.12–1.0 μg/ml; high-level resistant, MIC ≥ 2 μg/ml. The meningitis criteria for ceftriaxone were the following: susceptible, MIC ≤ 0.5 μg/

ml; low-level resistant, MIC = 1.0 μg/ml; high-level resistant, MIC ≥ 2 μg/ml. Non-meningitis criteria for ceftriaxone were the following: susceptible, MIC ≤ 1 μg/ml; low-level resistant, MIC = 2 μg/ml; high-level resistant, MIC ≥ 4 μg/ml. Isolates with a MIC value higher than the susceptibility breakpoint were characterized as "non-susceptible," i.e., low-level and high-level resistant strains. Of the isolates included in the study, 33 (84.6%) were tested for antimicrobial susceptibility.

After the antibiotic susceptibility tests, the isolates were sent to Public Health Agency of Turkey, Department of Microbiology Reference Laboratories, National Molecular Microbiology Research and Application Laboratory in a coal Amies transport medium and the isolates were stored frozen in glycerol citrate at -80 °C. Serotypes of the isolates were determined by Quellung reaction with antisera obtained from the Statens Serum Institut (Copenhagen, Denmark). Of the isolates included in the study, 36 (92.3%) were serotyped.

Informed consent was obtained from the parents and the study was approved by the Ethical Committee of Ankara University Faculty of Medicine. All statistical tests were performed using the SPSS statistical package. We calculated the incidence (100 000/outpatient admission) of IPD by using the ratio of the number of children with IPD and the number of children visiting general pediatric outpatient clinic and pediatric emergency clinic of our hospital in the same periods. Additionally, only ≤ 5 years of age without underlying disease were taken into account for the incidence calculation. Change in incidence rate between the first year and last year study periods were assessed by calculating by absolute risks reduction and relative risks reduction (ARR and RRR). Differences were considered significant if the p-value was < 0.05.

RESULTS

In this study between 2009, October 1st and 2015, September 30th 39 children with IPD were identified in Ankara University Children Hospital. The male/female ratio was 1.29. The median age of them were 32 months (1 month-18 years) and there were 29 children (74.4%) aged under 5 years. The final diagnosis of the patients were as bacteraemia (19/39), meningitis (8/39), pneumonia (6/39), mastoiditis and subperosteal abscess (2/39), peritonitis (2/39), periorbital cellulitis (1/39), and pyomyositis (1/39). Most

of *S. pneumoniae* isolates (69.2%) were collected from blood. Of the children included in the study, 19 (48.7%) vaccinated (9/19 with PCV7 and 10/20 with PCV13) and the remaining 20 (51.3%) children were in the partially vaccinated and non-

vaccinated group. The clinical characteristics of the children with IPD and serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of the isolates are shown in Table 1.

According to the MIC values of the isolates

TABLE 1. Clinical characteristics of the children with IPD serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of the isolates

Period	Age (month)	Gender	Diagnosis	Site of isolate	Vaccine status	Underlying disease	Penicillin susceptibility (MIC)	Ceftriaxone susceptibility (MIC)	Serotype
PCV7	10	F	Bacteraemia	Blood	PCV7		0.006	0.008	7F
	34	F	Bacteraemia	Blood	NV		2	1	23F
	27	M	Mastoiditis-subperosteal abscess	Abscess	NV		0.125	0.125	19F
	38	F	Bacteraemia	Blood	NV		0.016	0.047	18F
	6	M	Bacteraemia	Blood	PV		0.19	0.19	14
	15	F	Meningitis	CSF-Blood	PCV7		0.016	0.002	10
	40	F	Meningitis	CSF-Blood	NV		0.19	0.19	6A
	110	M	Meningitis	CSF	NV		1	0.50	23F
	4	F	Bacteraemia	Blood	PV		0.016	0.008	7F
	93	M	Pneumonia	Blood	NV		Undefined	Undefined	Undefined
	11	M	Meningitis	CSF	PCV7		0.64	0.25	19A
	3	F	Bacteraemia	Blood	PV		0.5	0.38	19F
	PCV13	24	M	Bacteraemia	Blood	PCV7		0.047	0.023
9		M	Bacteraemia	Blood	PCV7		Undefined	Undefined	Undefined
34		F	Periorbital cellulitis	Blood	PCV7		0.016	0.047	17F/A
33		M	Bacteraemia	Blood	PCV7		0.190	0.190	19F
13		M	Pneumonia	Blood	PCV7		<0.016	0.023	8
71		M	Bacteraemia	Blood	NV	Hemophilia A	Undefined	Undefined	Undefined
24		M	Bacteraemia	Blood	PCV7		0.75	0.25	35B
117		M	Peritonitis	Blood	NV	Chronic liver disease	0.094	0.190	8
1		F	Bacteraemia	Blood	NV		<0.016	0.008	7F
16		M	Bacteraemia	Blood	PCV13		1.5	1	15F/A
2		F	Pyomyositis	Blood	PV		<0.016	0.032	5
93		F	Peritonitis	Peritoneal fluid	NV	Nephrotic syndrome	0.094	0.064	6A
19		F	Bacteraemia	Blood	PCV13		<0.016	0.008	33F/A/B/C/D
198		M	Meningitis	CSF	NV		Undefined	Undefined	23F
8		M	Bacteraemia	Blood	PCV13		1.5	0.38	19F
216		F	Bacteraemia	Blood	PCV13	Thalassemia major (post BMT)	1	0.75	23F
68		M	Pneumonia	Blood	NV		0.016	0.012	1
13		F	Bacteraemia	Blood	PCV13		0.064	0.016	15B/C
4		M	Meningitis	CSF	PV		Undefined	Undefined	35A/B/C
40		F	Mastoiditis-subperosteal abscess	Abscess	PCV13		1.5	0.5	19F
120		M	Meningitis	CSF	NV	Posttraumatic	Undefined	Undefined	6A
4		M	Bacteraemia	Blood	PV		<0.016	0.008	12B
32		M	Pneumonia	Blood	PCV13		<0.016	0.004	3
129	M	Pneumonia	Blood	NV		<0.016	0.008	7F	
39	M	Bacteraemia	Blood	PCV13	Acute lymphoblastic leukemia	0.064	0.016	3	
36	M	Pneumonia	Pleural fluid	PCV13		0.75	0.5	19A	
46	F	Meningitis	CSF-Blood	PCV13	Posttraumatic	0.047	0.047	21	

penicillin (for oral administration and parenteral administration for meningitis) resistance rate was 48.5% (16/33), but for parenteral administration of non-meningitis the penicillin resistance rate was 3.3% (1/33). The ceftriaxone resistance rates for meningitis and non-meningitis were 9.1% (3/33) and 0%, respectively.

During the overall study period, the PCV7-serotypes and PCV13-serotypes represented 27.8% (10/36) and 63.8% (23/36) of isolates, respectively. PCV13-serotypes made up 81.8% of cases (9/11) of IPD in the pre-PCV13 era and decreased to 56% (14/25) in the 4 years after PCV13. Similarly the percentage of PCV7-serotypes in the cases of IPD decreased from 45.5% (5/11) to 20% (5/25) in the same period. In the first period (PCV7 era), none of the isolates were PCV7-serotype in vaccinated children and two of the three non-PCV7 serotypes (serotypes 7F and 19A) were covered by PCV13. On the other hand, the serotype distribution of the partially vaccinated and non-vaccinated children was as follows: 5 were PCV-serotypes (serotype 19F: 2, serotype 23F: 2 and serotype 14: 1), 3 were non-PCV7 serotypes and two of them were covered by PCV13 (serotypes 6A and 7F) in the same period. In the second period (PCV13 era), one of the five isolate was PCV7-serotype (serotype 19F) and none of the non-PCV7-serotypes were covered by PCV13 in vaccinated children with PCV7. But, the number of the PCV13-serotypes were 6 in 10 vaccinated children with PCV13 (serotype 19F: 2, serotype 3: 2, serotype 23F: 1 and serotype 19A: 1) and 7 in 10 non-vaccinated children (serotype 7F: 2, serotype 6A: 2, serotype 5: 1, serotype 23F:1, and serotype 1:1) in the same period.

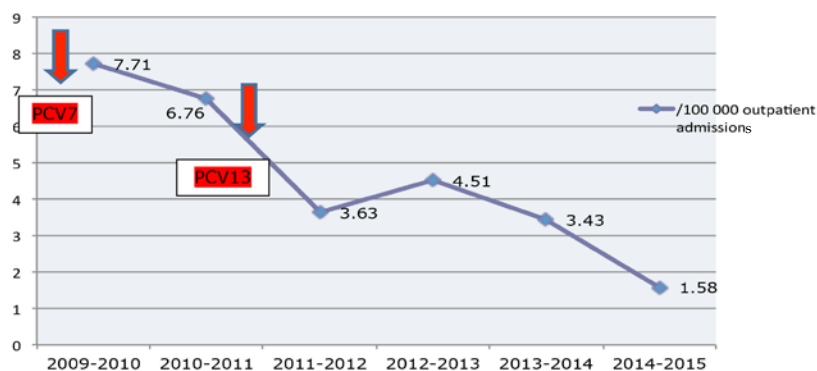
The overall annual incidence rate of IPD decreased significantly from 7.71 (95% CI, 1.99-13.4) to 1.58 (95% CI, 0.6-3.77; RRR= -79.5; p= 0.006) per 100 000 population among ≤ 5 years of age without underlying disease. The decrease in incidence of IPD has become more evident after the implementation of PCV13 (Figure 1).

DISCUSSION

The vaccination of Turkish children with PCVs is ongoing successfully for 7 years. But, in our country information about the effects of PCV7 and PCV13 on children with IPD is not yet sufficient. There are a few studies about the serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of pneumococci after the introduction of PCV7 and PCV13. However, those studies do not mention the changings on the incidence of pediatric IPD after the implementation of PCVs. Although this study involves a limited number of cases, it is very valuable for Turkey since it is going to provide the first information about the changing pattern of IPD incidence in Turkish children after the implementation of PCV7 and PCV13 vaccination. Also, we compared the antimicrobial susceptibility and serotype of the isolates with our country's and other countries' results prior to and post-introduction of the PCVs.

After introduction of PCV7 dramatic decreases were seen in the incidence of IPD among American children younger than 5 years. These declines were the result of the reduction in serotypes included in PCV7. However, IPD caused by non-PCV7 serotypes increased, with serotype 19A causing most incidences of IPD in the post-PCV vaccine era. Then, the achievements

FIGURE 1. The annual incidence of IPD per year in Ankara University Children Hospital



on the declining of the incidence of IPD improvement slow down. So, PCV13 replaced PCV7 for widespread use in USA.^{7,8} Farnham et al. reported that the incidence of IPD decreased by 69.6% from 21.0 cases per 100 000 pre-PCV13 to 6.4 cases per 100 000 post-PCV13 among children younger than 5 years in New York City, USA. Estimates of IPD caused by PCV13-serotypes decreased by 82.5%, including a ~80% reduction in serotype 19A and the serotype coverage rates of the PCV13 were 72.9% and 42.1% in the pre and post-PCV13 era, respectively.⁹ Similar results obtained from the studies conducted on the same date intervals in Massachusetts and Alaska, USA. These studies showed a statistically significant decrease in rates of IPD and of IPD caused by PCV13-related serotypes especially in serotypes 19A, 7F and 3 after the introduction of PCV13. So that overall IPD and PCV13-serotypes IPD rates had decreased 58% and 83%, respectively, in Alaska.^{8,10} On the other hand the number of cases of pneumococcal meningitis per year remained unchanged among US children in PCV13-era. The proportion of PCV13-serotypes decreased from 54% to 27%. The most common serotypes changed as 19A, 7F and 3 to 19A, 35B and 22F. The penicillin susceptibility rate of the isolates was similar (75% vs. 75%), but the rate of the non-susceptible isolates to ceftriaxone decreased significantly from 13% to 3%.¹¹

The incidence of IPD, serotype distribution and antimicrobial susceptibility of the pneumococci were also influenced positively by PCVs in European countries. The overall incidence of IPD across all age groups compared with the pre-PCV7 and pre-PCV13 era in England and Wales decreased by 56% and 32%, respectively. But there was an evidence of increasing IPD due to non-PCV13 serotypes, particularly in children younger than 5 years in last year and these non-PCV13 serotypes were 8, 15A, 15B/C, 22F, 23B and 24F.³ The influence of PCV13 on IPD incidence was prominent in Danish children under 2 years as 71% reduction and the incidence of the 6 additional PCV13 serotypes decreased with an estimated 84% reduction. On the other hand, serotype replacement became evident and nearly 80% of causes of the IPD cases were non-PCV13 serotypes (8, 10A/B, 12F, 15B/C, 20, 22F, 33F, 38, 23B, 24F) last year.¹² Similarly, serotype switch was observed in German children. The proportion of PCV7 serotypes among isolates from IPD cases decreased from 61.8% to 5.2% and the percentage of non-PCV13 serotypes increased

from 15.6% to 59.2%. These non-PCV13 serotypes were 10A, 12F, 23B, 24F and 38.¹³ The important positive impact of PCV13 on the incidence of pneumococcal meningitis was examined in French children aged under 2 years. The decrease in cases due to PCV7 and to 6 additional PCV13 serotypes were 90.3% and 67%, respectively. The non-PCV13 serotypes remained stable to the last year of study period, but non-PCV13 serotypes represented 67.6% of cases and mainly due to serotypes 12F and 24F. The 39.5% of the isolates were non-susceptible to the penicillin and the 88% of them were cefotaxime/ceftriaxone-susceptible in overall of the period.^{14,15}

The positive effects of PCVs on the incidence of IPD were seen in two African countries, South Africa and Morocco. The rates among children younger than 2 years of age declined from 54.8 to 17.0 cases per 100 000 person-years from the pre-PCV7, including a 89% decline in IPD caused by PCV7 serotypes in South Africa.¹⁶ Similarly, the overall annual incidence rate of IPD decreased significantly (60.9%) among children younger than 2 years of age by implementation of the PCVs in Morocco. The overall incidence rate of IPD caused by PCV-7, PCV10-nonPCV7 and PCV13-nonPCV10 serotypes decreased by 74.1%, 77.7% and 85.2%, respectively. The most leading serotypes causing IPD in children younger than 2 years of age were 14, 6B, 19A, 19F, 23F and 5 before vaccination. Only serotypes 6B, 14 and 1 persisted after vaccination. Also, the rates of isolates non-susceptible to penicillin decreased from 50.6% to 21.9%.¹⁷ In Mexican children, there was a significant decrease in all PCV7 serotypes as from 59.7% to 21% and a gradual increase of the serotype 19A was detected from 7% to 39%.¹⁸ But, after the implementation of PCV13 there was a 75% reduction in overall IPD and no cases of serotype 19A.¹⁹

In a systematic review about the impact and effectiveness of PCV10 and PCV13 on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries (Brazil, Chile, Uruguay, Argentina, Peru and Nicaragua), the hospitalization rates of X-ray confirmed pneumonia, meningitis and IPD were declined 8.8-37.8%, 13.3-87.7% and 56-83.3%, respectively.²⁰ Andrade et al. showed significant impact of PCV-10 on IPD for age groups targeted by vaccination in Brazil and they reported that PCV-10 serotypes decreased by 41.3% and a 44.2% reduction in IPD for children aged 2-23 months was seen.²¹ Similarly, one year after PCV7 introduction into

the routine vaccination schedule of Uruguay, there was a rapid and significant reduction in rates of community acquired pneumonia (CAP), pneumococcal CAP and pneumococcal meningitis as 56%, 48.2% and 59%, respectively.²² Also, a more significant reduction in rates of community CAP and pneumococcal CAP as 78.1% and 92.4%, respectively was determined after implementation of PCV7 and PCV13 in a 9-year period.²³

In our country, there were limited studies about the serotype distribution and antibiotic susceptibility of IPD in children. Before the implementation of PCVs, between years 2001 and 2004, Yalçın et al. reported that serotype coverage rates of PCV7, PCV10 and PCV13 were 52%, 74% and 81%, respectively. The 39% and 14% of the isolates were non-susceptible to the penicillin and ceftriaxone, respectively.²⁴ Then, similar results were shown in another 2 studies about the pneumococcal meningitis in children; serotype coverage rates of PCV7, PCV10 and PCV13 were 52% vs. 48.1%, 74% vs. 85.2% and 81% vs. 92.6%, respectively. The most common serotypes were 1, 5, 6A/B, 19F and 23F.^{25,26} The PCVs firstly show their effects on the serotype replacement of nasopharyngeal colonization and we experienced that phenomenon during the 3 years following the introduction of PCV7 to the Turkish national vaccine schedule in our previous study conducted on healthy children. The rates of serotype covered by PCV7 and PCV13 were 46.2% and 62%, respectively.²⁷ The increasing of non-vaccine serotypes of nasopharyngeal colonization influence the serotype distribution of the isolates causing IPD. In this study the PCV7-serotypes and PCV13-serotypes represented 27.8% and 63.8% of isolates, respectively. PCV13-serotypes made up 81.8% of cases of IPD in the pre-PCV13 era and decreased to 56% in the 4 years after PCV13. Similarly the percentage of PCV7-serotypes in the cases of IPD decreased from 45.5% to 20% in the same period. Similarly, Ceyhan et al. showed that the potential serotype coverage ranged from 57.5% to 36.8% and from 77.4% to 60.5% for PCV7 and PCV13 in 2008-2014 (pre-PCV7 and post-PCV13 era) in Turkey in children aged ≤5 years, respectively. Also, they found that the percentage of non-PCV13 serotypes was 37.6 in PCV13 era and in our study the non-PCV13 serotypes rate was 44% in PCV13 era.²⁸ Although serotype 19A was the most responsible serotype in children with IPD in USA and in European countries in post PCV7-era, as a surprising result, there was

only 1 serotype 19A in our patients in post PCV7 and PCV13-era. Also, serotype 19A was rare in Turkish children with IPD as 1.8% to 5.6%.^{24-26, 28} On the other hand, serotype 19F was identified in 3 fully vaccinated children with PCV7 or PCV13.

CONCLUSIONS

In conclusion, this is the first study of a single center about the changing pattern of the incidence of IPD in Turkish children after the implementation of the PCV7 and PCV13 in Turkish national vaccine schedule and a prominent decrease in incidence of IPD has seen after the implementation of PCV13. ■

REFERENCES

1. Park M, Kim HS, Shin KS, et al. Changes in the incidence of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and its serotypes over 10 years in one hospital in South Korea. *Vaccine* 2014;32(48):6403-7.
2. Mendes RE, Costello AJ, Jacobs MR, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of USA *Streptococcus pneumoniae* isolates collected prior to and post introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80(1):19-25.
3. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):535-43.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24-59 months who are not completely vaccinated. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(13):343-4.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. WHO manual. 2nd ed. Atlanta, GA: WHO Press; 2011:1-14. [Access: 17 de enero de 2017] Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/full-manual.pdf>
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th informational supplement. M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
7. Wenger JD, Zulz T, Bruden D, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(3):251-6.
8. Bruce MG, Singleton R, Bulkow L, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv13) on invasive pneumococcal disease and carriage in Alaska. *Vaccine* 2015;33(38):4813-9.
9. Farnham AC, Zimmerman CM, Papadouka V, et al. Invasive pneumococcal disease following the introduction of 13-valent conjugate vaccine in children in New York City from 2007 to 2012. *JAMA Pediatr* 2015;169(7):646-52.
10. Iroh Tam PY, Madoff LC, Coombes B, et al. Invasive pneumococcal disease after implementation of 13-valent conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014;134(2):210-7.

11. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in US children. *Clin Infect Dis* 2015;61(5):767-75.
12. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59(8):1066-73.
13. Van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, et al. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS One* 2015;10(7):e0131494.
14. Chapoutot AG, Dessein R, Guilluy O, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. *Epidemiol Infect* 2016;144(3):607-11.
15. Levy C, Varon E, Picard C, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(12):1216-21.
16. von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med* 2014;371(20):1889-99.
17. Diawara I, Zerouali K, Katfy K, et al. Invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Casablanca, Morocco. *Int J Infect Dis* 2015;40:95-101.
18. Echaniz-Aviles G, Soto-Nogueron A, Miranda-Novales G, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes identified in Mexican children with invasive disease before and after the introduction of PCV7 (1993-2012). *Arch Med Res* 2015;46(2):149-53.
19. Chacon-Cruz E, Rivas-Landeros RM, Volker-Soberanes ML. Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital. *Ther Adv Vaccines* 2014;2(6):155-8.
20. deOliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(12):e0166736.
21. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, et al. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):285-92.
22. Pérez MC, Algorta G, Cedrés A, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):669-74.
23. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(7):753-9.
24. Yalçın I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006;165(9):654-7.
25. Toprak D, Soysal A, Torunoğlu MA, et al. PCR-based national bacterial meningitis surveillance in Turkey: years 2006 to 2009. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(10):1087-9.
26. Ceyhan M, Yildirim I, Sheppard CL, et al. Pneumococcal serotypes causing pediatric meningitis in Turkey: application of a new technology in the investigation of cases negative by conventional culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(3):289-93.
27. Özdemir H, Çiftçi E, Durmaz R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish children after the addition of PCV7 to the national vaccine schedule. *Eur J Pediatr* 2014;173(3):313-20.
28. Ceyhan M, Özsüreki Y, Gürler N, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive diseases in Turkey: 2008-2014. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):308-13.

Asociación entre la carga glicémica de la ingesta alimentaria y el síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos

Association between dietary glyceamic load and metabolic syndrome in obese children and adolescents

Lic. Angela Cornejo-Montheodoro^a, Lic. Isel Negreiros-Sánchez^a, Dr. Carlos Del Águila^b, Lic. Marlit Ysla-Marquillo^b y Dr. Percy Mayta-Tristán^{a,c}

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la asociación entre síndrome metabólico (SM) y carga glicémica (CG) de la ingesta alimentaria en niños y adolescentes obesos atendidos en consulta endocrinológica de un hospital de referencia pediátrica en Lima, Perú.

Población y método. Estudio transversal en niños y adolescentes obesos (índice de masa corporal \geq percentil 95) de 10 a 15 años. Se clasificó como SM según los criterios de la International Diabetes Federation. Se aplicó un recordatorio de 24 horas y se calculó la CG total y por comida. Se evaluó la asociación entre los terciles de CG (comparación con el inferior) y SM usando razones de prevalencia ajustadas (RPa) por variables demográficas, antecedentes familiares, de actividad física y consumo total de carbohidratos en modelos de regresión de Poisson con varianza robusta.

Resultados. De 273 niños y adolescentes obesos, 52,4% fueron varones y 94,9% fueron físicamente inactivos. La mediana de CG fue de 213 (164,8-287,4) y la de ingesta calórica diaria fue 2275 (1851-3024) kcal, dada principalmente por carbohidratos (62%). La prevalencia de SM fue de 22,3%; los componentes con mayor prevalencia fueron la obesidad abdominal (81,7%) y los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés high density lipoprotein) bajos (63,7%). Por último, se encontró una asociación entre el consumo elevado de CG y el riesgo de presentar SM (RPa 4,5; IC 95%: 1,3-15,3).

Conclusiones. Existe una asociación entre el alto consumo de CG y la presencia de SM en niños y adolescentes con obesidad.

Palabras clave: síndrome metabólico, adolescentes, obesidad, ingesta de alimentos, carga glicémica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.323>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.323>

- Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.
- Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.
- Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú.

Correspondencia:
Lic. Angela Cornejo-Montheodoro:
angela_022007@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-7-2016
Aceptado: 16-1-2017

Cómo citar: Cornejo-Montheodoro A, Negreiros-Sánchez I, Del Águila C, et al. Asociación entre la carga glicémica de la ingesta alimentaria y el síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):323-330.

INTRODUCCIÓN

La obesidad en niños y adolescentes se ha convertido en una pandemia. Ocasiona resultados negativos para la salud tanto en esta etapa como en la adultez y es un factor de riesgo de padecer enfermedades crónicas.¹ Tiene causas multifactoriales, entre ellas, un desbalance entre la ingesta y el gasto calórico.¹

Se ha demostrado que la dieta en los niños y adolescentes obesos se basa en alimentos altamente calóricos con elevadas cantidades de carbohidratos y grasas, por ejemplo, en países como México y Argentina, consumen con mayor frecuencia y cantidad alimentos como arroz, galletas, menestras y cereales, que representan un gran porcentaje de la dieta del individuo obeso.^{2,3}

El síndrome metabólico (SM) es una entidad integrada por diversas anomalías metabólicas, que, en conjunto, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y de diabetes. En niños y adolescentes obesos, se ha encontrado una mayor presencia de SM (29,2%), en comparación con los no obesos (11,9%).⁴ Cada uno de los componentes del SM es un factor independiente de riesgo cardiovascular. La coexistencia de varios de estos componentes tiene un efecto sinérgico en el riesgo aterogénico.^{5,6} El SM en niños y adolescentes ha sido definido por diferentes instituciones y autores.⁷

El SM está directamente relacionado con la resistencia a la insulina, y esta, con la hiperglicemia

posprandial. Los picos de hiperglicemia posprandial están vinculados con la carga glicémica de los alimentos (CG), por lo que el consumo prolongado de alimentos con alta CG puede estar asociado al desarrollo de resistencia a la insulina y SM.⁸

La CG cuantifica el impacto de una porción de alimento con un determinado valor de índice glicémico (IG). El IG mide la capacidad que un carbohidrato tiene para incrementar los niveles de glicemias después de su ingesta, comparándola con un alimento estándar de referencia, como la glucosa pura o pan blanco.⁹ Por ello, el valor de la CG muestra la calidad y la cantidad de los carbohidratos disponibles en el alimento.¹⁰

Si bien hay un estudio que encuentra una asociación entre CG y SM en adolescentes mujeres,⁸ no se han encontrado estudios en niños y adolescentes obesos, en los que, al ser una población con mayor consumo de alimentos con alta CG y mayor frecuencia de SM, esta asociación debería ser más evidente.⁴ Por ello, nuestro objetivo fue evaluar la asociación de SM y CG de los alimentos consumidos en esta población.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño y lugar de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico entre noviembre de 2014 y agosto de 2015 en niños y adolescentes obesos que acudían al Consultorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN). Este es un centro de referencia nacional pediátrico del Ministerio de Salud del Perú ubicado en Lima, Perú.

Población y muestra

Se incluyó a todos los pacientes de entre los 10 y los 15 años de edad que acudieron al Consultorio Externo de Endocrinología del INSN por primera vez y que tenían un índice de masa corporal (IMC) \geq al percentil 95, cálculo que se realizó utilizando el *software* WHO AnthroPlus.¹¹ Se excluyó a los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus 1 y 2, debido a que ellos ya recibían un tratamiento médico y nutricional. También se excluyó a quienes presentaron enfermedades endócrinas, neurológicas y genéticas, así como a aquellos que optaron por no participar en el estudio. Además, se incluyó solo a pacientes que tenían resultados para todas las pruebas bioquímicas necesarias para el diagnóstico de los componentes del SM.

Se estimó el tamaño de muestra en un mínimo de 270 sujetos con el programa PASS v13.0, con

la fórmula para cálculo de razón de prevalencias (RP), usando el modelo de regresión de Poisson. Se consideró una RP de 2,0 como peor escenario, un nivel de confianza de 95%, una potencia de 80%, un r^2 en el ajuste de variables de 0,10, una prevalencia de SM de 22,9%.¹² Considerando que un grupo de ellos no desearan participar o no hubiera disponibilidad de los exámenes bioquímicos en sus historias clínicas, se decidió invitar a participar a un 15% adicional, es decir, por lo menos, a 311 pacientes obesos. Los pacientes fueron enrolados en forma consecutiva de manera censal. Al ser pacientes nuevos y obesos, el médico tratante, por protocolo de atención, indicó la realización de exámenes bioquímicos, que incluían glucosa y perfil lipídico completo.

Síndrome metabólico y sus componentes

Se evaluaron los cinco componentes del SM: (a) glucosa basal, (b) triglicéridos y (c) colesterol HDL, que se registraron de la historia clínica, (d) perímetro de cintura, que se midió según Lohman et al.¹³ y se analizó según la tabla de Fernández et al.,¹⁴ y (e) presión arterial, que fue tomada por las investigadoras siguiendo las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud.¹⁵ Finalmente, según los criterios de la International Diabetes Federation (IDF),⁷ se consideró la presencia de SM cuando tenían perímetro de cintura $>$ percentil 90 (obesidad abdominal) y dos o más criterios adicionales, como triglicéridos \geq 150 mg/dL, colesterol HDL $<$ 40 mg/dL, presión arterial-presión sistólica $>$ 130 mmHg o presión diastólica $>$ 85 mmHg y glucosa basal $>$ 100 mg/dL.

Carga glicémica e ingesta de macronutrientes

Se aplicaron encuestas de recordatorio de 24 horas en día de semana no festivo siguiendo la guía de Baranowski.¹⁶ Se entrevistó a la madre y/o acompañante (padre, abuela, etc.) y al niño. Se registró el consumo en medidas caseras utilizando tazas y cucharas de diferentes tamaños, para luego analizar la ingesta nutricional de todo el día. Se calculó la ingesta diaria de energía (kcal), carbohidratos (g), proteínas (g) y grasas (g) usando las Tablas peruanas de composición de alimentos¹⁷ y la Tabla de composición de alimentos industrializados.¹⁸ Asimismo, se calculó el porcentaje de cada uno de los nutrientes a partir de las kilocalorías consumidas por cada sujeto de investigación.

La CG se calculó a partir del IG de cada

alimento, obtenido de las tablas internacionales de IG^{10,19} por el contenido neto de carbohidratos en gramos entre la constante 100;⁹ el resultado fue un valor numérico que no poseía unidades. Goluch-Koniuszy y Bonczek²⁰ clasifican el valor de CG total consumida en un día, CG diaria baja ≤ 80 , CG diaria media de 80 a 119 y CG diaria alta ≥ 120 . Se obtuvo la CG total y por comida (desayuno, media mañana, almuerzo, media tarde y cena). La CG se categorizó en terciles, y se generaron, para cada uno de ellos, categorías de mayor, intermedia y menor CG.

Otras variables

A través de una encuesta heteroaplicada al familiar y al menor, se recolectó información sobre género (varón/mujer), edad (meses), antecedentes familiares (padre, madre o abuelos) de diabetes (sí/no), hipertensión (sí/no), dislipidemia (sí/no), obesidad (sí/no) y nivel de actividad física (inactivo/activo), clasificado según la guía de actividad física del Ministerio de Educación de España.²¹

Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Salud

del Niño (1338-CEI-INSN-2014) y la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (CEI-559-05). Se realizó el consentimiento y asentimiento informado escrito; la base de datos fue anónima y se mantuvo la confidencialidad del caso. Después de la entrevista, se les entregó un plan de tratamiento nutricional a los participantes.

Análisis de los datos

Se elaboró una base de datos mediante doble digitación, la cual fue analizada con el programa estadístico STATA v13.0. Se describieron las variables categóricas usando frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas no tuvieron distribución normal luego de verificarlas con la prueba de Shapiro-Wilk, por lo que se expresaron con medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Se evaluó la asociación entre las variables categóricas con la presencia de SM usando la prueba de χ^2 o exacta de Fisher, según correspondía, y, para el caso de variables numéricas, la suma de rangos de Wilcoxon. Se consideró una $p < 0,05$ como significativa.

Finalmente, para evaluar la asociación entre la CG en terciles tomando como referencia el tercil inferior (total y por comida) y la presencia de SM, se calcularon las RP e intervalos de confianza

Figura 1. Flujograma del estudio

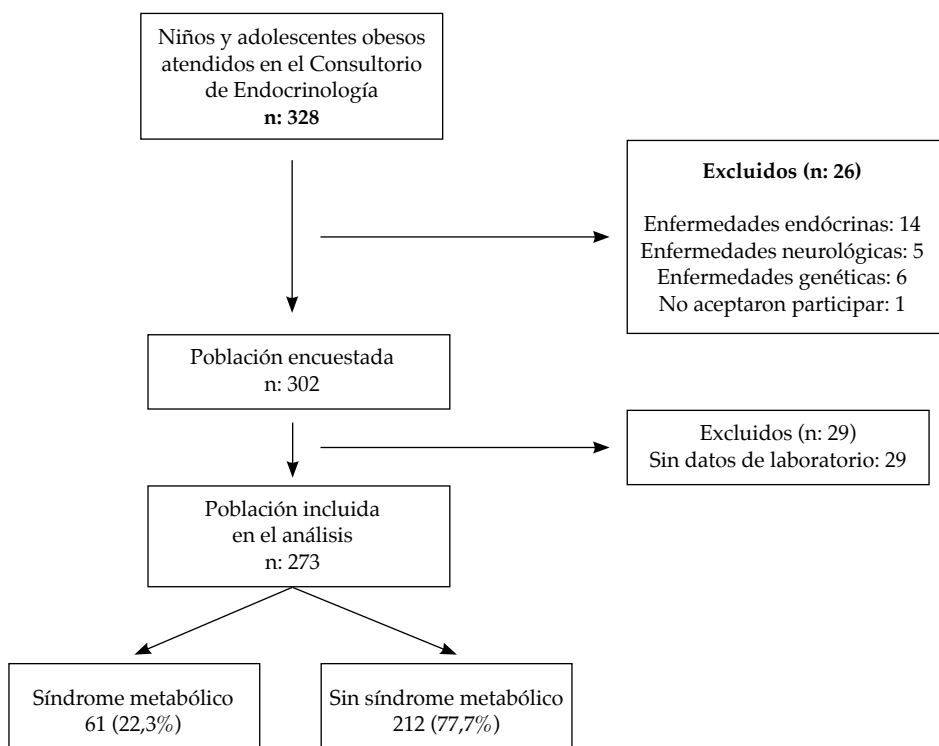


TABLA 1. Características de los niños y adolescentes obesos atendidos en el Servicio de Endocrinología en un hospital público pediátrico de Lima, Perú

Variablen	n = 273	(%)
Género		
Varón	143	(52,4)
Edad (meses)*	134	(30,0)
Actividad física		
Inactivo	259	(94,9)
Antecedentes familiares		
Diabetes	146	(53,5)
Hipertensión	160	(58,6)
Dislipidemia	123	(45,1)
Obesidad	195	(71,4)
Alteraciones metabólicas (IDF)		
Obesidad abdominal	223	(81,7)
HDL bajo	174	(63,7)
Hipertrigliceridemia	81	(29,7)
Glicemia basal alterada	16	(5,9)
Presión arterial alta	14	(5,1)
Componentes del síndrome		
Ninguno	13	(4,8)
Uno	77	(28,2)
Dos	122	(44,7)
Tres	57	(20,9)
Cuatro	4	(1,5)
Síndrome metabólico		
Sí	61	(22,3)

* Mediana y rango intercuartílico.

IDF: International Diabetes Federation;

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

al 95% (IC 95%) con modelos de regresión de Poisson con varianza robusta crudos y ajustados por edad, género, actividad física, antecedentes familiares de diabetes, dislipidemia, obesidad e hipertensión y consumo total de carbohidratos en terciles. La elección de las variables de ajuste fue por modelo epidemiológico, ya que, en el análisis bivariado, ninguna variable mostró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

RESULTADOS

De 328 niños y adolescentes con obesidad atendidos en el Servicio de Endocrinología, 26 no fueron encuestados por criterios de exclusión. 302 sí fueron encuestados y, de estos, 29 no tenían datos de laboratorio, por lo que 273 fueron incluidos en el análisis final (Figura 1). No se encontraron diferencias entre los pacientes excluidos e incluidos según edad, IMC y género ($p > 0,05$).

La edad mediana de la población fue 11 años y 2 meses (p 25-p 75: 124,5-154,5); 52,4% fueron varones; 94,9% presentaron inactividad física, y el IMC promedio fue 27,2 kg/m². En relación con los antecedentes familiares, el más predominante fue la obesidad (71,2%), seguido por la hipertensión arterial (58,6%). La prevalencia de SM fue de

TABLA 2. Características de los niños y adolescentes obesos con síndrome metabólico y sin síndrome metabólico

	Con SM (n= 61)		Sin SM (n= 212)		p**
	n	(%)	n	(%)	
Edad*	137	(26,5)	133,5	(30,0)	0,161
Género					
Varón	28	(19,6)	115	(80,4)	0,250
Mujer	33	(25,4)	97	(74,6)	
Actividad física†					
Inactivo	59	(22,8)	200	(77,2)	0,742
Activo	2	(14,3)	12	(85,7)	
Antecedentes familiares					
Diabetes					
Sí	32	(21,9)	114	(77,2)	0,856
No	29	(22,8)	98	(78,1)	
Hipertensión					
Sí	38	(23,8)	122	(76,2)	0,507
No	23	(20,4)	90	(79,6)	
Dislipidemia					
Sí	28	(22,8)	95	(77,2)	0,880
No	33	(22,0)	117	(78,0)	
Obesidad					
Sí	45	(23,1)	150	(76,9)	0,646
No	16	(20,5)	62	(79,5)	

* Mediana (rango intercuartílico), suma de rangos de Wilcoxon.

** Chi².

† Prueba exacta de Fisher.

SM: síndrome metabólico.

22,3%; solo 4,8% no tenía ningún componente del SM. Los componentes más prevalentes fueron la obesidad abdominal con 81,7% y el HDL bajo con 63,7% (Tabla 1). Finalmente, en el análisis bivariado, no se encontró asociación entre las variables demográficas ni antecedentes con el SM ($p > 0,05$, Tabla 2).

La mediana de energía diaria consumida fue de 2275 kcal (p 25-p 75: 1851,05-3024) y los carbohidratos representaron el 62% de la ingesta calórica diaria. La mediana de CG fue 213,3 (p 25-p 75: 164,8-287,35), que fue alta (≥ 120) en el 90,8% de los evaluados. La mayor CG se desarrolló en el almuerzo (71,9), seguida de la cena (47,0) y, por último, en el desayuno (36,8). No se encontraron diferencias entre los participantes con y sin SM con respecto a las variables relacionadas con la ingesta dietética (carbohidratos, proteínas y grasas) (Tabla 3), excepto en la CG consumida durante el almuerzo ($p = 0,033$).

Se evaluó la asociación entre la CG total y por tiempos de comida con el SM, comparando el tercil superior y medio de la CG con el inferior. Luego de ajustar por variables demográficas, antecedentes y por cantidad de carbohidratos, se encontró que quienes consumían mayor CG total tenían mayor probabilidad de tener SM (RP: 4,5; IC95%:1,3-15,31) en comparación con los que consumían menor CG. Se encontró una tendencia similar en relación con el almuerzo (RP 1,68; IC 95%: 0,86-3,26), pero no con otros tiempos de comida (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Carga glicémica y síndrome metabólico

Aquellos niños y adolescentes obesos que consumen mayor CG tienen mayor probabilidad de presentar SM. No se han encontrado estudios previos que investiguen esta asociación; sin embargo, sí existen estudios que investigan la asociación con el nivel bajo de HDL.²² Es importante señalar que el modelo se volvió significativo después de ajustar por la cantidad de carbohidratos consumidos, por lo que este resultado se traduce más en la calidad del carbohidrato que en su cantidad.

Se ha demostrado que consumir alimentos con alta CG está relacionado con el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y enfermedades coronarias.²³ Un consumo prolongado de alimentos con alta CG está relacionado con la resistencia a la insulina, ya sea por la pérdida de la función pancreática, por excesiva secreción de insulina o por la glucotoxicidad de las células beta.⁸ Es por ello por lo que es importante evaluar el consumo de hidratos de carbono en la dieta de los niños y adolescentes, teniendo en cuenta la cantidad y calidad, para así evitar problemas futuros, como la presencia de SM y, posteriormente, alguna enfermedad crónica.

Síndrome metabólico y componentes

En la presente investigación, se encontró una prevalencia de 22,3% de SM en niños y

TABLA 3. Asociación de la ingesta alimentaria, carga glicémica y presencia de síndrome metabólico

	Total (n= 273)		Con SM (n= 61)		Sin SM (n= 212)		p
	Mediana	(RIC)	Mediana	(RIC)	Mediana	(RIC)	
Carga glicémica							
Total	213,3	(122,6)	247,1	(119,7)	211,3	(122,2)	0,190
Desayuno	36,8	(29,1)	41,8	(37,7)	35,7	(27,0)	0,298
Media mañana	31,6	(36,0)	36,4	(36,5)	30,4	(34,7)	0,220
Almuerzo	71,9	(47,6)	81,5	(43,8)	68,4	(48,3)	0,033
Media tarde	14,8	(24,9)	15,5	(26,8)	14,4	(24,9)	0,995
Cena	47,0	(37,2)	45,4	(38,9)	47,3	(36,9)	0,942
Macronutrientes totales							
Energía (kcal)	2275,0	(1172,9)	2394,6	(1289,4)	2243,4	(1096,9)	0,302
Carbohidratos (g)	352,9	(189,0)	387,2	(177,1)	350,0	(188,9)	0,280
Proteínas (g)	86,4	(39,5)	88,5	(45,9)	86,2	(38,6)	0,745
Grasas (g)	58,4	(38,7)	61,4	(40,4)	57,9	(37,6)	0,191
Porcentaje de ingesta diaria							
Carbohidratos (%)	62,0	(10,0)	63,0	(9,0)	62	(10,0)	0,755
Proteínas (%)	15,0	(4,0)	14,0	(3,0)	15	(4,0)	0,170
Grasas (%)	23,0	(11,0)	24,0	(10,0)	23	(10,0)	0,401

SM: síndrome metabólico; RIC: rango intercuartílico.

adolescentes con obesidad, según los criterios de la IDF. Un metaanálisis muestra prevalencias entre 23,2% y 30,2% de SM en niños y adolescentes obesos en diferentes áreas geográficas, como Europa, América (Norte, Centro y Sur), Medio Oriente (incluidos Túnez, Turquía e Irán) y Lejano Oriente (incluidos India, Corea del Sur y China).⁴ Un estudio previo en Perú encuentra una prevalencia de 22,9%.¹² Si bien las prevalencias son relativamente similares a nuestros hallazgos, la población de niños obesos viene aumentando, con lo cual las cifras de SM se incrementarán en la población adulta.²⁴

Si bien los estudios sobre SM utilizan diferentes criterios diagnósticos, lo que contribuye a la variabilidad de prevalencias,⁴ existen también factores étnicos y dietéticos. Por ejemplo, la dieta peruana está fuertemente ligada a un alto contenido de carbohidratos,¹ y el SM suele presentar ciertas particularidades en la población peruana adulta, la cual se manifiesta con una mayor frecuencia de obesidad abdominal y niveles bajos de HDL,^{24,25} que, en nuestro caso, estuvieron presentes en

el 81,7% y 63,7% de los casos, respectivamente. Dicho aspecto debe ser estudiado a futuro para dilucidar si este comportamiento de los componentes del SM en población peruana se debe a un componente dietético, genético o a ambos. Estas características se podrían tomar en cuenta en la evaluación de un niño con riesgo de presentar SM, ya que son las primeras que se ven afectadas.

Carga glicémica alta y los tiempos de comidas

Se encontró que la mediana de la CG total consumida en un día fue de 213,3, valor que es casi el doble de lo considerado como CG alta en la dieta (≥ 120).²⁰ El almuerzo fue el tiempo de comida que mostró una mayor CG consumida, teniendo una mediana de 71,9.

En niños de entre 6 y 7 años en Hong Kong, en los diferentes tiempos de comida, se vio el consumo de un mayor porcentaje de CG en el almuerzo, y el arroz blanco fue el responsable de casi la mitad de la CG de este tiempo de comida.²⁶ A partir de lo ya mencionado, se observa que el tiempo de comida con una mayor CG es el

TABLA 4. Asociación de la carga glicémica con la presencia de síndrome metabólico

	SM		Modelo crudo		Modelo ajustado	
	n	(%)	RP	(IC 95%)	RP	(IC 95%)
Carga glicémica total						
Mayor (> 262,4)	26	(28,6)	1,53	(0,89-2,62)	4,50	(1,33-15,31)
Intermedia (184,5-262,4)	18	(19,8)	1,05	(0,58-1,92)	1,35	(0,53-3,42)
Menor (\leq 184,5)	17	(18,7)	1,00	Referencia	1,00	Referencia
Carga glicémica en el desayuno						
Mayor (> 46,6)	25	(27,5)	1,25	(0,75-2,09)	1,15	(0,65-2,02)
Intermedia (27,9-46,6)	16	(17,6)	0,80	(0,44-1,44)	0,77	(0,42-1,41)
Menor (\leq 27,9)	20	(22,0)	1,00	Referencia	1,00	Referencia
Carga glicémica a media mañana						
Mayor (> 42,5)	27	(29,7)	1,50	(0,89-2,53)	1,46	(0,81-2,64)
Intermedia (22,5-42,5)	16	(17,6)	0,89	(0,48-1,63)	0,80	(0,43-1,50)
Menor (< 22,5)	18	(19,8)	1,00	Referencia	1,00	Referencia
Carga glicémica en el almuerzo						
Mayor (> 85,1)	25	(27,5)	1,67	(0,94-2,95)	1,68	(0,86-3,26)
Intermedia (56,2-85,1)	21	(23,1)	1,40	(0,77-2,54)	1,43	(0,81-2,55)
Menor (< 56,2)	15	(16,5)	1,00	Referencia	1,00	Referencia
Carga glicémica a media tarde						
Mayor (> 23,5)	19	(20,9)	1,19	(0,65-2,16)	1,17	(0,63-2,18)
Intermedia (8,1-23,5)	26	(28,6)	1,63	(0,94-2,82)	1,56	(0,90-2,76)
Menor (< 8,1)	16	(17,6)	1,00	Referencia	1,00	Referencia
Carga glicémica en la cena						
Mayor (> 58,1)	21	(23,1)	1,11	(0,64-1,91)	1,10	(0,57-2,05)
Intermedia (35,4-58,1)	21	(23,1)	1,11	(0,64-1,91)	1,15	(0,66-2,02)
Menor (< 35,4)	19	(20,9)	1,00	Referencia	1,00	Referencia

Modelo crudo: regresión de Poisson con varianza robusta.

Modelo ajustado: ajustado por edad, género y actividad física, antecedentes familiares de diabetes, dislipidemia, obesidad e hipertensión y consumo total de carbohidratos en terciles.

SM: síndrome metabólico; IC: intervalo de confianza; RP: razón de prevalencias.

almuerzo y esto se relaciona con el consumo, principalmente, de arroz y cereales.²⁷

El único estudio similar al nuestro fue realizado en Australia, donde encontraron que una alta CG en el desayuno estuvo asociada con SM solo en las adolescentes mujeres (OR 1,15; IC 95%: 1,04-1,27) y no en hombres (OR 0,83; IC 95%: 0,64-1,07), pero esta población no tenía como característica básica ser obesa, como en nuestro caso.⁸ Se encontró una asociación bastante modesta, pero corroboraba nuestros hallazgos en cuanto a que la CG estaba asociada al SM.

Limitaciones

Al ser un estudio transversal, no permite demostrar causalidad ni temporalidad. Estudios longitudinales permitirían corroborar los hallazgos de este estudio. La población estudiada posee características específicas (niños y adolescentes obesos que asisten a consulta endocrinológica en un hospital), por lo que no podrían extrapolarse a otros contextos. Estudios que incluyan población no obesa deberían ayudar a confirmar estos hallazgos.

Luego, el recordatorio de 24 horas solo se pudo tomar una vez y lo ideal es hacerlo en dos o tres ocasiones; a pesar de ello, el recordatorio continúa siendo una mejor herramienta que la encuesta de frecuencia de consumo.²² Además, no se evaluó el nivel de desarrollo puberal, el cual puede influir en el SM, aunque se ajustó por edad.²⁸ Se excluyó a quienes tenían diagnóstico previo de diabetes, debido a que ya tenían un tratamiento nutricional y este modificaba su CG. Otro aspecto es que la CG de un alimento puede variar cuando se prepara (por ejemplo: la papa frente al puré); sin embargo, estas diferencias por la combinación de varios de los alimentos no son significativas como para afectar la respuesta glicémica y, así mismo, la CG.²⁹

Implicancias

No solo es importante evaluar la cantidad de carbohidratos consumidos, sino también su calidad. Esto puede ayudar a la elaboración de dietas para estos grupos poblacionales. Quizás, al inicio, puede cambiarse la calidad de los carbohidratos y luego ir reduciendo el volumen y, con ello, mejorar la adherencia, aspecto que debería ser investigado en futuros estudios.³⁰ Nuestros resultados contribuyen a reforzar la importancia del uso del IG y CG para el control dietético de enfermedades no transmisibles.⁷

CONCLUSIONES

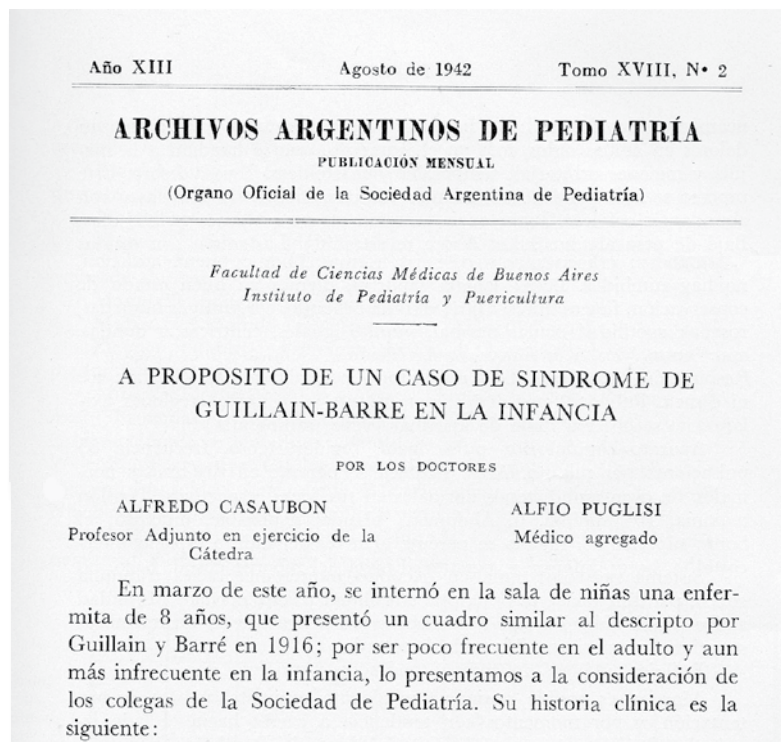
Al menos uno de cada cinco niños y adolescentes que van a consulta por obesidad en el hospital pediátrico de referencia nacional de Perú presenta SM, el cual está asociado a un alto consumo de CG. Para la elección de dietas en estos grupos, es importante considerar no solo la cantidad de carbohidratos, sino también su calidad, basada en el IG. ■

REFERENCIAS

1. Liria R. Consecuencias de la obesidad en el niño y el adolescente: un problema que requiere atención. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2012;29(3):357-60.
2. Romero-Velarde E, Campollo-Rivas O, Castro-Hernández JF, et al. Hábitos de alimentación e ingestión de calorías en un grupo de niños y adolescentes obesos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006;63(3):187-95.
3. Pedrozo W, Castillo Rascón M, Bonneau G, et al. Síndrome metabólico y factores de riesgo asociados con el estilo de vida de adolescentes de una ciudad de Argentina, 2005. *Rev Panam Salud Pública* 2008;24(3):149-60.
4. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11(2):71-80.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
6. Hanson RL, Imperatore G, Bennett P H, et al. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(10):3120-7.
7. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
8. Nicholl A, De Heaume M, Mori TA, et al. Higher breakfast glycaemic load is associated with increased metabolic syndrome risk, including lower HDL-cholesterol concentrations and increased TAG concentrations, in adolescent girls. *Br J Nutr* 2014;112(12):1974-83.
9. Arteaga Llona A. El índice glicémico: una controversia actual. *Nutr Hosp* 2006;21(2):56-60.
10. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):5-56.
11. World Health Organization, et al. WHO AnthroPlus for personal computers manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO; 2009. [Acceso: 17 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf.
12. Pajuelo J, Bernui I, Nolberto V, et al. Síndrome metabólico en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med (Lima)* 2007;68(2):143-9.
13. Lohman TG, Roche F, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books; 1988.
14. Fernández, JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145(4):439-44.
15. Iniciativa Panamericana sobre la Hipertensión. Reunión de trabajo sobre la medición de la presión arterial: recomendaciones para estudios de población. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14(5):303-5.

15. Baranowski T. 24-Hour dietary recall and food record methods. In Willet W. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. Págs.49-69.
16. Reyes García M, Gómez-Sánchez Prieto I, Espinoza Barrientos C, et al. Tablas peruanas de composición de alimentos. 8.^{va} ed. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2009. [Acceso: 17 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Tabla%20de%20Alimentos.pdf>.
17. Bejarano E, Bravo M, Huamán M, et al. Tabla de composición de alimentos industrializados. Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición, Instituto Nacional de Salud; 2002. [Acceso: 17 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.um.es/lafem/Nutricion/DiscoLibro/03-Alimentos/Complementario/TablaComposicionalimentosIndustrializados.pdf>.
18. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008;31(12): 2281-3.
19. Goluch-Koniuszy Z, Bonczek M. Glycemic index and glycemic load of thirteen year old children whose waist circumference (WC) \geq 90 percentile dependent on BMI. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2011;10(2):245-65.
20. Aznar Laín S, Webster T. Actividad física y salud en la infancia y la adolescencia. Guía para todas las personas que participan en su educación. Madrid: Ministerio de Educación; 2006.
21. Benova-Gutiérrez E, Huitrón-Bravo G, Talavera JO, et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and coronary heart disease. *J Nutr Metab* 2010;2010:170680.
22. Matía Martín P, Lecumberri Pascual E, Calle Pascual AL. Nutrición y síndrome metabólico. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81(5):489-505.
23. Cárdenas Quintana H, Sánchez Abanto J, Roldán Arbieto L, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en personas a partir de 20 años de edad: Perú, 2005. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83(2):257-65.
24. Rosas A, Lama G, Llanos-Zavalaga F, et al. Prevalencia de obesidad e hipercolesterolemia en trabajadores de una institución estatal de Lima-Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2002;19(2):87-92.
25. Hui LL, Nelson EA. Meal glycaemic load of normal-weight and overweight Hong Kong children. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(2):220-7.
26. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Consumo per cápita de los principales alimentos 2008-2009. Lima: INEI; 2012. [Acceso: 17 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1028/index.html.
27. Burrows R, Leiva L, Weistaub G, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chile* 2007;135(2):174-81.
28. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, et al. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991;54(5):846-54.
29. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, et al. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1793-801.

Archivos hace 75 años



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

Association between dietary glycemic load and metabolic syndrome in obese children and adolescents

Angela Cornejo-Monthedoro^a B.C., Isel Negreiros-Sánchez^a B.C.,
Carlos Del Águila^b, M.D., Marlit Ysla-Marquillo^b M.D. and Percy Mayta-Tristán^{a,c} M.D.

ABSTRACT

Objective. To study the association between the metabolic syndrome (MS) and the glycemic load (GL) of food intake among obese children and adolescents seen in consultation by the endocrinology team in a pediatric referral hospital in Lima, Peru.

Population and Method. Cross-sectional study among obese children and adolescents (body mass index \geq 95 percentile), 10-15 years old. The MS was classified according to criteria of the International Diabetes Federation. A 24 hour reminder was used, and the overall and per meal GL was calculated. The association between the GL tertiles (comparison with the lower tertile) and the MS was assessed using prevalence ratios adjusted by demographic outcome measures, family history, physical activity and total carbohydrate consumption in Poisson regression models with a robust variance.

Results. Out of 273 obese children and adolescents, 52.4% were male and 94.9% did not engage in any physical activity. Glycemic load median value was 213 (164.8-287.4) and the daily calorie intake value was 2275 (1851-3024) kcal, consisting mainly of carbohydrates (62%). MS prevalence was 22.3%; the most prevalent components were abdominal obesity (81.7%) and low values of high density lipoprotein (HDL) (63.7%). Lastly, an association was observed between a high consumption of GL and the risk of developing MS (aRP 4.5; 95% CI: 1.3-15.3).

Conclusions. There is an association between a high consumption of GL and the presence of MS among obese children and adolescents.

Key words: metabolic syndrome, adolescents, obesity, food intake, glycemic load.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.323>

To cite: Cornejo-Monthedoro A, Negreiros-Sánchez I, Del Águila C, et al. Association between dietary glycemic load and metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):323-330.

- a. School of Nutrition and Dietetics, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Peru.
- b. Department of Endocrinology and Metabolism, National Institute of Children's Health (Instituto Nacional de Salud del Niño, INSN) Lima, Peru.
- c. School of Medicine, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Peru.

E-mail address:
Angela Cornejo-Monthedoro,
angela_022007@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-10-2016
Accepted: 1-16-2017

INTRODUCTION

Obesity in children and adolescents has become a pandemic. It causes adverse consequences on health, both in these stages and in adulthood, and it is a risk factor for the development of chronic diseases.¹ It has several causes, such as an imbalance between caloric intake and expenditure.¹

It has been shown that the diet of obese children and adolescents is based on highly caloric foods high in carbohydrates and fat. For example, in Mexico and Argentina, the diet includes rice, cookies, legumes and cereals more frequently and in larger quantities; these foods represent a high percentage of the diet of an obese patient.^{2,3}

Metabolic syndrome (MS) is a disorder that consists of a cluster of metabolic abnormalities that occur together, increasing the risk of coronary heart disease and diabetes. MS is more prevalent in obese children and adolescents (29.2%), than in non-obese patients (11.9%).⁴ Each MS component is an independent risk factor for cardiovascular disease. The coexistence of several of these components has a synergistic effect on the atherogenic risk.^{5,6} MS in children and adolescents has been defined by several institutions and authors.⁷

MS is directly related to insulin resistance which, in turn, is related to postprandial hyperglycemia. Spikes of postprandial glucose levels are linked to meal glycemic load (GL); therefore, the prolonged intake of high GL foods may be associated to the development of insulin resistance and MS.⁸

Glycemic load is used to quantify the impact of a serving of food with a determined glycemic index (GI) value. GI measures the capacity of a

carbohydrate to raise blood glucose levels after its intake, by comparing it to a standard reference food, such as pure glucose or white bread.⁹ Thus, GL value shows the quality and quantity of carbohydrates available in the food.¹⁰

Even though there is a study that found an association between GL and MS in female adolescents,⁸ no studies have been conducted in obese children and adolescents. Since this is a population with a higher intake of high GL foods and a higher frequency of MS, this association should be more evident.⁴ Therefore, our goal was to evaluate the association between MS and GL in the food eaten by this population.

POPULATION AND METHODS

Study design and location

An analytic cross-sectional study was performed between November 2014 and August 2015, in obese children and adolescents seen in consultation by the endocrinology team at the National Institute of Child Health (Instituto Nacional de Salud del Niño, INSN). This is a national pediatric referral center of the Ministry of Health of Peru, located in Lima.

Population and sample

The study included all patients between 10 and 15 years old, treated at the endocrinology outpatient offices of INSN for the first time, with a body mass index (BMI) \geq 95 percentile. Data were evaluated with the WHO AnthroPlus software.¹¹ Patients previously diagnosed with diabetes mellitus 1 and 2 were excluded, since they were already under medical and nutritional treatment. Patients with endocrine, neurological and genetic disorders were also excluded, as well as those who opted out of the study. In addition, only patients with results for all the biochemical tests necessary for the diagnosis of MS components were included.

The minimum sample size was estimated as 270 subjects, using the PASS v13.0 software, with the formula to calculate the prevalence ratio (PR) using the Poisson regression model. A PR of 2.0 was considered the worst scenario, with a 95% confidence level, a power of 80%, an $r^2 = 0.10$ in the adjustment of outcome measures, and an MS prevalence of 22.9%.¹² Considering the possibility that a group of patients would refuse to take part in the study, or the unavailability of biochemical tests in their medical records, an additional 15% of patients were invited to participate, that is, 311 obese patients. Patients were consecutively

enrolled in census-like fashion. Since the study included untreated obese patients, the treating physician, following the study protocol, indicated biochemical tests including blood glucose and complete lipid panel.

Metabolic syndrome and its components

Five MS components were evaluated: (a) baseline glucose, (b) triglycerides and (c) HDL cholesterol, which were recorded in the clinical records, (d) waist circumference, measured as per Lohman et al.,¹³ and analyzed according to the table by Fernández et al.,¹⁴ and (e) arterial blood pressure, recorded by investigators following the Pan American Health Organization recommendations.¹⁵ According to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF),⁷ MS was present when patients had a waist circumference $>$ 90 percentile (abdominal obesity) and two or more additional criteria, such as triglycerides \geq 150 mg/dl, HDL cholesterol $<$ 40 mg/dl, arterial blood pressure: systolic blood pressure $>$ 130 mmHg or diastolic blood pressure $>$ 85 mmHg and baseline glucose $>$ 100 mg/dl.

Glycemic load and macronutrient intake

Twenty-four hour recall surveys were used on weekdays, excluding holidays, following Baranowski guidelines.¹⁶ The mother and/or caregiver were interviewed (father, grandmother, etc.), as well as the child. Intake was recorded in domestic units of measurement –like cups and spoons of different sizes– to analyze the nutritional intake during the entire day. Daily energy (kcal), carbohydrate (g), protein (g) and fat (g) intake was calculated using Peruvian tables of food composition¹⁷ and the Table of industrialized food composition.¹⁸ Moreover, the percentage of each of the nutrients was calculated taking into account the kilocalories consumed by each study subject.

GL was calculated based on the GI in each food, obtained from the international tables of Glycemic Index^{10,19} according to the net carbohydrate content in grams between the constant 100;⁹ the result was a numeric value (without units). Goluch-Koniuszy and Bonczek²⁰ classify the total GL consumed in a day as low daily GL \leq 80, medium daily GL from 80 to 119 and high daily GL \geq 120. Total GL and GL per meal were obtained (breakfast, mid-morning, lunch, afternoon and dinner). GL was categorized into tertiles; and high, medium and low GL categories were generated for each of them.

Other outcome measures

Through a survey applied both to the caregiver and the child or adolescent, information was collected on sex (male/female), age (months), family history (father, mother or grandparents) of diabetes (yes/no), hypertension (yes/no), dyslipidemia (yes/no), obesity (yes/no) and level of physical activity (inactive/active), classified according to the physical activity guidelines by the Ministry of Education of Spain.²¹

Ethics

The study was approved by the Ethics and Research Committee of the National Institute for Children’s Health (1338-CEI-INSN-2014) and Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (CEI-559-05). Written consent and assent were obtained; the database was anonymous and confidentiality of each case was kept. After the interview, patients received a nutritional treatment plan.

Data analysis

A double-entry database was generated and then analyzed using the STATA statistical

software, v13.0. Categorical outcome measures were described using absolute and relative frequencies. Numerical outcome measures did not have a normal distribution after being verified using the Shapiro-Wilk test; therefore, they were reported as median values and interquartile ranges (IQR). The association between categorical outcome measures and the presence of MS was assessed using a chi² test or Fisher’s exact test, as applicable; for the case of numerical outcome measures, significant rank-sum test was used.

Lastly, in order to assess the association between GL in tertiles, using the lower tertile as reference (total and per meal) and the presence of MS, the PR and 95% CI were calculated using crude Poisson regression models with crude, robust variance and adjusted by age, sex, physical activity, family history of diabetes, dyslipidemia, obesity and hypertension, and total intake of carbohydrates in tertiles. The selection of these adjustment outcome measures followed an epidemiological model, since in the bivariate analysis no outcome measure showed a statistically significant relationship ($p < 0.05$).

FIGURE 1. Flowchart of the study

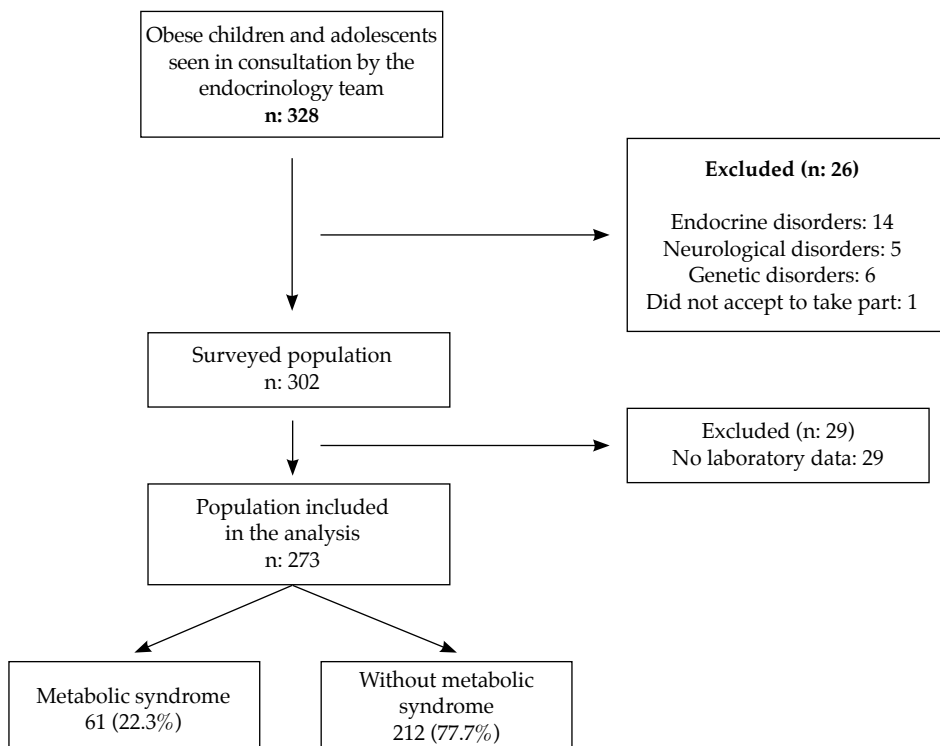


TABLE 1. Characteristics of obese children and adolescents under pediatric care in Lima, Peru

Outcome measures	n= 273	(%)
Sex		
Male	143	(52.4)
Age (months)*	134	(30.0)
Physical activity		
Inactive	259	(94.9)
Family history		
Diabetes	146	(53.5)
Hypertension	160	(58.6)
Dyslipidemia	123	(45.1)
Obesity	195	(71.4)
Metabolic disorders (IDF)		
Abdominal obesity	223	(81.7)
Low HDL	174	(63.7)
Hypertriglyceridemia	81	(29.7)
Abnormal baseline glycemia	16	(5.9)
High blood pressure	14	(5.1)
Syndrome components		
None	13	(4.8)
One	77	(28.2)
Two	122	(44.7)
Three	57	(20.9)
Four	4	(1.5)
Metabolic syndrome		
Yes	61	(22.3)

* Median and interquartile range.

IDF: International Diabetes Federation;

HDL: high density lipoprotein.

RESULTS

Of the 328 obese children and adolescents treated at the Department of Endocrinology, 26 were not surveyed due to exclusion criteria. Three hundred and two (302) of them were surveyed, and 29 of them did not have laboratory data. Therefore, 273 patients were included in the final analysis (Figure 1). No differences were found between excluded and included patients as regards age, BMI and sex ($p > 0.05$).

The median age of the population was 11 years and 2 months (p 25-p 75: 124.5-154.5); 52.4% were male and 94.9% were physically inactive. The average BMI was 27.2 kg/m². In relation to family history, the most significant was obesity (71.2%), followed by hypertension (58.6%). MS prevalence was 22.3%; only 4.8% of patients did not have an MS component. The most prevalent components were abdominal obesity (81.7%) and a low HDL value (63.7%) (Table 1). Finally, in the bivariate analysis no association was found between the demographic or history outcome measures and MS ($p > 0.05$, Table 2).

The median daily intake of energy was 2275 kcal (p 25-p 75: 1851.05-3024) and carbohydrates accounted for 62% of the daily caloric intake.

TABLE 2. Characteristics of obese children and adolescents with and without metabolic syndrome

	With MS (n= 61)		Without MS (n= 212)		p**
	n	(%)	n	(%)	
Age*	137	(26.5)	133.5	(30.0)	0.161
Sex					
Male	28	(19.6)	115	(80.4)	0.250
Female	33	(25.4)	97	(74.6)	
Physical activity†					
Inactive	59	(22.8)	200	(77.2)	0.742
Active	2	(14.3)	12	(85.7)	
Family history					
Diabetes					
Yes	32	(21.9)	114	(77.2)	0.856
No	29	(22.8)	98	(78.1)	
Hypertension					
Yes	38	(23.8)	122	(76.2)	0.507
No	23	(20.4)	90	(79.6)	
Dyslipidemia					
Yes	28	(22.8)	95	(77.2)	0.880
No	33	(22.0)	117	(78.0)	
Obesity					
Yes	45	(23.1)	150	(76.9)	0.646
No	16	(20.5)	62	(79.5)	

* Median (interquartile range), Wilcoxon rank-sum test.

** Chi².

† Fisher's exact test.

MS: Metabolic syndrome.

GL median was 213.3 (p 25- p 75: 164.8-287.35), which was high (≥ 120) in 90.8% of studied patients. The higher GL was observed after lunch (71.9), followed by dinner (47.0) and breakfast (36.8). No differences were found between participants with and without MS with respect to outcome measures related to food consumption (carbohydrates, proteins and fat) (Table 3), except for the GL consumed during lunch ($p=0.033$).

The study also evaluated the association between total GL and meal times with MS, comparing the upper and medium GL tertiles with the lower tertile. After adjusting by demographic outcome measures, history and amount of carbohydrates, it was observed that those with higher total GL consumption were more likely to develop MS (PR: 4.5; 95% CI: 1.3-15.31), compared to those with lower GL consumption. A similar trend was found in relation to lunch (PR 1.68; 95% CI: 0.86-3.26), but not for other meal times (Table 4).

DISCUSSION

Glycemic load and metabolic syndrome

Obese children and adolescents with consumption of food with a high GL are at a higher risk of developing MS. No previous studies have been found concerning this association; however, there are studies that are looking into its association with low HDL levels.²² It is important to note that the model became significant after adjusting by the amount

of consumed carbohydrates, which means that the result is more affected by the quality of the carbohydrate than by its quantity.

It has been shown that consuming foods with a high GL is related to the development of stroke and heart disease.²³ The prolonged intake of food with a high GL is related to insulin resistance, whether due to the loss of pancreatic function, or the excessive production of insulin, or to the glucotoxicity of beta cells.⁸ Therefore, it is important to assess the consumption of carbohydrates in the diet of children and adolescents, considering their quantity and quality, with the aim of preventing future problems, such as MS, and a potential chronic disease.

Metabolic syndrome and its components

This research found a prevalence of 22.3% of MS in obese children and adolescents, according to IDF criteria. A metanalysis shows prevalences between 23.2% and 30.2% of MS in obese children and adolescents from different geographical areas, such as Europe, America (North, Central and South), Middle East (including Tunisia, Turkey and Iran) and the Far East (including India, South Korea and China).⁴ A previous study conducted in Peru found a prevalence of 22.9%.¹² While prevalences are relatively similar to our findings, the population of obese children is steadily increasing, which means that the number of MS cases will increase in the adult population.²⁴

While MS studies use different diagnostic

TABLE 3. Association between food consumption, glycemic load and the presence of metabolic syndrome

	Total (n= 273)		With MS (n= 61)		Without MS (n= 212)		p
	Median	(IQR)	Median	(IQR)	Median	(IQR)	
Glycemic load							
Total	213.3	(122.6)	247.1	(119.7)	211.3	(122.2)	0.190
Breakfast	36.8	(29.1)	41.8	(37.7)	35.7	(27.0)	0.298
Mid-morning	31.6	(36.0)	36.4	(36.5)	30.4	(34.7)	0.220
Lunch	71.9	(47.6)	81.5	(43.8)	68.4	(48.3)	0.033
Afternoon	14.8	(24.9)	15.5	(26.8)	14.4	(24.9)	0.995
Dinner	47.0	(37.2)	45.4	(38.9)	47.3	(36.9)	0.942
Total macronutrients							
Energy (kcal)	2275.0	(1172.9)	2394.6	(1289.4)	2243.4	(1096.9)	0.302
Carbohydrates (g)	352.9	(189.0)	387.2	(177.1)	350.0	(188.9)	0.280
Protein (g)	86.4	(39.5)	88.5	(45.9)	86.2	(38.6)	0.745
Fat (g)	58.4	(38.7)	61.4	(40.4)	57.9	(37.6)	0.191
Percentage of daily intake							
Carbohydrates (%)	62.0	(10.0)	63.0	(9.0)	62	(10.0)	0.755
Proteins (%)	15.0	(4.0)	14.0	(3.0)	15	(4.0)	0.170
Fat (%)	23.0	(11.0)	24.0	(10.0)	23	(10.0)	0.401

MS: metabolic syndrome, IQR: interquartile range.

criteria –contributing to the variability of prevalences–,⁴ there are also ethnic and dietetic factors. For example, the Peruvian diet consists of a high-carbohydrate content,¹ and MS usually has certain characteristics in the adult Peruvian population. The most important ones are a higher frequency of abdominal obesity and low HDL levels,^{24,25} which, in our study, were present in 81.7% and 63.7% of cases, respectively. These findings should be studied in the future to elucidate if the presence of these MS components in the Peruvian population is related to a diet or a genetic component, or both. These characteristics may be considered in the assessment of children at risk of developing MS, since they are the first to be present.

High glycemic load and meal times

The median value for the total GL consumed in a day was 213.3, which is almost twice as much of what is considered a high GL in a diet (≥ 120).²⁰ Lunch was the meal with a higher GL intake, with a median of 71.9. In children

between 6 and 7 years of age in Hong Kong, at different meal times, the highest percentage of GL was consumed at lunch, and white rice was accountable for almost half of the GL in this meal time.²⁶ Considering the evidence above mentioned, it is observed that the meal time with the highest GL content is lunch, which is mainly related to the consumption of rice and cereals.²⁷

The only study similar to ours was conducted in Australia, where it was found that a high GL at breakfast was related to MS only in female adolescents (OR 1.15; 95% CI: 1.04-1.27) while not in male adolescents (OR 0.83, 95% CI: 0.64-1.07). However, this population was not characterized by being obese, as was the case in our study.⁸ The association found was modest, but supported our findings of an association between GL and MS.

Limitations

Since this was a cross-sectional study, it is not possible to show causality nor temporality. Longitudinal studies would allow for corroboration of the findings in this study. The

TABLE 4. Association between glycemic load and the presence of metabolic syndrome

	MS		Crude model		Adjusted model	
	n	(%)	PR	(95% CI)	PR	(95% CI)
Total glycemic load						
High (> 262.4)	26	(28.6)	1.53	(0.89-2.62)	4.50	(1.33-15.31)
Medium (184.5-262.4)	18	(19.8)	1.05	(0.58-1.92)	1.35	(0.53-3.42)
Low (\leq 184.5)	17	(18.7)	1.00	Reference	1.00	Reference
Glycemic load after breakfast						
High (> 46.6)	25	(27.5)	1.25	(0.75-2.09)	1.15	(0.65-2.02)
Medium (27.9-46.6)	16	(17.6)	0.80	(0.44-1.44)	0.77	(0.42-1.41)
Low (\leq 27.9)	20	(22.0)	1.00	Reference	1.00	Reference
Glycemic load at mid-morning						
High (> 42.5)	27	(29.7)	1.50	(0.89-2.53)	1.46	(0.81-2.64)
Medium (22.5-42.5)	16	(17.6)	0.89	(0.48-1.63)	0.80	(0.43-1.50)
Low (< 22.5)	18	(19.8)	1.00	Reference	1.00	Reference
Glycemic load at lunch						
High (> 85.1)	25	(27.5)	1.67	(0.94-2.95)	1.68	(0.86-3.26)
Medium (56.2-85.1)	21	(23.1)	1.40	(0.77-2.54)	1.43	(0.81-2.55)
Low (< 56.2)	15	(16.5)	1.00	Reference	1.00	Reference
Glycemic load in the afternoon						
High (> 23.5)	19	(20.9)	1.19	(0.65-2.16)	1.17	(0.63-2.18)
Medium (8.1-23.5)	26	(28.6)	1.63	(0.94-2.82)	1.56	(0.90-2.76)
Low (< 8.1)	16	(17.6)	1.00	Reference	1.00	Reference
Glycemic load at dinner						
High (> 58.1)	21	(23.1)	1.11	(0.64-1.91)	1.10	(0.57-2.05)
Medium (35.4-58.1)	21	(23.1)	1.11	(0.64-1.91)	1.15	(0.66-2.02)
Low (< 35.4)	19	(20.9)	1.00	Reference	1.00	Reference

Crude Model: Poisson regression with robust variance.

Adjusted Model: Adjusted by age, sex and physical activity, family history of diabetes, dyslipidemia, obesity and hypertension and total consumption of carbohydrates in tertiles.

MS: Metabolic syndrome; CI: Confidence interval; PR: Prevalence ratio.

study population has specific characteristics (obese children and adolescents treated at an endocrinology office in a hospital); therefore, results cannot be extrapolated to other settings. Studies in non-obese populations should help confirm these findings.

Twenty-four hour recall could only be administered once, and the ideal approach is to use it two or three times. Nevertheless, the recall method is still a better tool than the survey to assess food frequency.²² Moreover, the pubertal development was not considered, which may influence the MS although values were adjusted by age.²⁸ Patients with a previous diagnosis of diabetes were excluded because they were already under nutritional treatment, which modified their GL. It should also be noted that the GL of a determined food may vary depending on how it is prepared (e.g. potatoes vs. mashed potatoes); however, these differences based on the combination of different foods are not significant to affect the glycemic response and, likewise, the GL.²⁹

Implications

It is important not only to assess the quantity of carbohydrates consumed but also their quality. This may contribute to the development of better diet plans for these population groups. It may be possible to initially change the quality of carbohydrates, to afterwards gradually reduce their volume. This would improve adherence, and it is an approach that warrants further research.³⁰

Our findings support the significance of using GI and GL for the management of noncommunicable diseases through diet.⁷

CONCLUSIONS

At least one out of five children and adolescents who seek consultation in relation to obesity at the national pediatric referral hospital in Peru suffers from MS, which is associated to a high GL consumption. To choose an adequate diet plan for these groups, it is important to consider not only the quantity of carbohydrates, but also their quality, based on the GL. ■

REFERENCES

- Liria R. Consecuencias de la obesidad en el niño y el adolescente: un problema que requiere atención. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2012;29(3):357-60.
- Romero-Velarde E, Campollo-Rivas O, Castro-Hernández JF, et al. Hábitos de alimentación e ingestión de calorías en un grupo de niños y adolescentes obesos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006;63(3):187-95.
- Pedrozo W, Castillo Rascón M, Bonneau G, et al. Síndrome metabólico y factores de riesgo asociados con el estilo de vida de adolescentes de una ciudad de Argentina, 2005. *Rev Panam Salud Pública* 2008;24(3):149-60.
- Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 2013;11(2):71-80.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, et al. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(10):3120-7.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
- Nicholl A, De Heaume M, Mori TA, et al. Higher breakfast glycaemic load is associated with increased metabolic syndrome risk, including lower HDL-cholesterol concentrations and increased TAG concentrations, in adolescent girls. *Br J Nutr* 2014;112(12):1974-83.
- Arteaga Llona A. El índice glicémico: una controversia actual. *Nutr Hosp* 2006;21(2):56-60.
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):5-56.
- World Health Organization, et al. WHO AnthroPlus for personal computers manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO; 2009. [Accessed on: January 17, 2017.] Available at: http://www.who.int/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf.
- Pajuelo J, Bernui I, Nolberto V, et al. Síndrome metabólico en adolescentes con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med (Lima)* 2007;68(2):143-9.
- Lohman TG, Roche F, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books; 1988.
- Fernández, JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145(4):439-44.
- Iniciativa Panamericana sobre la Hipertensión. Reunión de trabajo sobre la medición de la presión arterial: recomendaciones para estudios de población. *Rev Panam Salud Pública* 2003;14(5):303-5.
- Baranowski T. 24-Hour dietary recall and food record methods. In Willet W. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. Pages.49-69.
- Reyes García M, Gómez-Sánchez Prieto I, Espinoza Barrientos C, et al. Tablas peruanas de composición de alimentos. 8.ª ed. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2009. [Accessed on: January 17, 2017.] Available at: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Tabla%20de%20Alimentos.pdf>.
- Bejarano E, Bravo M, Huamán M, et al. Tabla de composición de alimentos industrializados. Lima: Centro Nacional de Alimentación y Nutrición, Instituto Nacional de Salud; 2002. [Accessed on: January 17, 2017.] Available at: <http://www.um.es/lafem/Nutricion/DiscoLibro/03-Alimentos/Complementario/TablaComposicionalimentosIndustrializados.pdf>.
- Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008;31(12):2281-3.
- Goluch-Koniuszy Z, Bonczek M. Glycemic index and glycemic load of thirteen year old children whose waist

- circumference (WC) \geq 90 percentile dependent on BMI. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2011;10(2):245-65.
21. Aznar Laín S, Webster T. Actividad física y salud en la infancia y la adolescencia. Guía para todas las personas que participan en su educación. Madrid: Ministerio de Educación; 2006.
 22. Denova-Gutiérrez E, Huitrón-Bravo G, Talavera JO, et al. Dietary glyceemic index, dietary glyceemic load, blood lipids, and coronary heart disease. *J Nutr Metab* 2010;2010:170680.
 23. Matía Martín P, Lecumberri Pascual E, Calle Pascual AL. Nutrición y síndrome metabólico. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81(5):489-505.
 24. Cárdenas Quintana H, Sánchez Abanto J, Roldán Arbieta L, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en personas a partir de 20 años de edad: Perú, 2005. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83(2):257-65.
 25. Rosas A, Lama G, Llanos-Zavalaga F, et al. Prevalencia de obesidad e hipercolesterolemia en trabajadores de una institución estatal de Lima-Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2002;19(2):87-92.
 26. Hui LL, Nelson EA. Meal glycaemic load of normal-weight and overweight Hong Kong children. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(2):220-7.
 27. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Consumo per cápita de los principales alimentos 2008-2009. Lima: INEI; 2012. [Accessed on: January 17, 2017.] Available at: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1028/index.html.
 28. Burrows R, Leiva L, Weistaub G, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chile* 2007;135(2):174-81.
 29. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, et al. The glyceemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991;54(5):846-54.
 30. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, et al. Glyceemic index, glyceemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1793-801.

Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos

Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children

Dra. Natalia A. Petriz^a, Dr. Claudio A. S. Parisi^{a,e}, Dr. Julio N. Busaniche^b,
Dra. Patricia Evangelista^c, Dra. Romina Mehaudy^d y Dra. Marina Orsi^d

RESUMEN

Introducción. La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría. El subtipo de las mediadas por inmunoglobulina E (IgE) presenta mayor riesgo de vida y peor pronóstico.

Objetivos. Describir la evolución de la alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE y los factores de riesgo asociados a la persistencia de la enfermedad.

Pacientes y método. Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes que consultaron a la sección de Alergia Pediátrica del Hospital Italiano entre junio de 2006 y junio de 2012 con diagnóstico de alergia a la leche de vaca mediada por IgE.

Resultados: Se hallaron 72 pacientes con alergia a la leche de vaca mediada por IgE, 39 (54%) de sexo masculino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de $5,19 \pm 3,7$ meses; los síntomas de presentación más frecuentes fueron urticaria y vómitos. La rinitis y el asma fueron las enfermedades atópicas concomitantes más frecuentemente observadas. En el período de estudio, el 54,5% adquirieron tolerancia a la edad promedio de 32 meses. La presencia de pápulas mayores de 8mm en el *prick test* y de sensibilización a la caseína se asoció con la persistencia de la enfermedad.

Conclusión. El 54,5% de los pacientes desarrolló tolerancia a los 32 meses de vida.

Se encontró una asociación significativa entre el tamaño de la pápula al momento del diagnóstico y la sensibilización a la caseína con la persistencia de la enfermedad.

Palabras clave: alergia, leche, inmunoglobulina E, historia natural.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.331>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.331>

- Sección de Alergia Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Práctica privada.
- Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Grupo de Trabajo Alérgico Alimentario ILSI Argentina.

Correspondencia:

Dra. Natalia Petriz:
natalia.petriz@
hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2016

Aceptado: 17-1-2017

INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) se define como una reacción adversa reproducible de naturaleza inmunológica inducida por la proteína de la leche de vaca. Puede ser clasificada en mediada por inmunoglobulina E (IgE), no mediada por IgE o mixta, de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico involucrado.¹

La APLV es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría. La prevalencia en niños menores de 2 años es de entre el 1,8% y el 7,5% en diferentes series. El amplio rango de prevalencia se debe a diferencias en criterios diagnósticos, factores genéticos y ambientales. Esta multiplicidad de factores que actúan conjuntamente muestra un incremento de dicha patología.^{1,2}

La mayoría de los estudios demostraron que la adquisición de la tolerancia a la leche de vaca en la alergia mediada por IgE se producía alrededor de los 3 años de edad. Un estudio argentino describió, en 55 niños, que el desarrollo de tolerancia se alcanzaba a los 2 años de vida.³

Otros encontraron resultados menos optimistas con persistencia de la APLV mediada por IgE a la edad de 8,6 años.⁴

El objetivo de este estudio fue describir la historia natural de la APLV mediada por IgE y establecer la existencia de factores de riesgo asociados a la persistencia de la enfermedad.

Cómo citar: Petriz NA, Parisi CAS, Busaniche JN, et al. Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):331-335.

PACIENTES Y MÉTODO

Diseño: estudio descriptivo, retrospectivo. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Institucional.

Población: pacientes con diagnóstico de APLV mediada por IgE que consultaron a la sección de Alergia Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre junio de 2006 y junio de 2012. De los pacientes atendidos en ese Servicio durante ese período, hubo un grupo que había participado de una investigación ya publicada en la que se había realizado la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo.³ Los pacientes que se incluyeron en este estudio fueron aquellos en los que no se había realizado dicha prueba.

Criterio de inclusión: pacientes con APLV mediada por IgE.

Variables

- *Edad de diagnóstico en meses*
- *Sexo*
- *Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico:* presencia de anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, dificultad respiratoria, cólicos, dermatitis, paro cardiorrespiratorio, reflujo gastroesofágico, rinoconjuntivitis, constipación, hematoquecia, diarrea, esteatorrea, falla de medro, urticaria y/o vómitos.
- *Antecedentes personales de alergia:* se consideraron positivos en los pacientes que refirieron asma, rinitis, dermatitis atópica, alergia al huevo. Se dicotomizó la variable en antecedentes positivos y negativos.
- *Alimentación indicada ante la sospecha diagnóstica:* pecho materno, aminoácidos, fórmula extensamente hidrolizada, fórmula parcialmente hidrolizada.
- *Dosaje de IgE específica:* las concentraciones séricas de IgE específica para proteína de leche de vaca fueron obtenidas de muestras de suero. Se realizó mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés), método de ensayo de captura con alérgeno líquido de Radim (*Capture Assay Radim Liquid Allergens*; CARLA, por sus siglas en inglés).
- *Prueba cutánea por puntura de lectura inmediata (PC-prick test):* realizadas todas por el mismo operador en la piel de la región interescapular. Se utilizaron extractos alergénicos de leche (Laboratorio Alergo Pharma Argentina), alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína

(Laboratorio Q Alergia, Argentina) y con leche fresca descremada. Para la puntura, se utilizaron lancetas metálicas (DIATER Laboratorios). Después de la limpieza con algodón y alcohol, se utilizó un marcador para señalar los sitios donde se colocaron los extractos (una gota) o una gota de leche, separados por una distancia de más de 2 centímetros. Luego se realizó una punción superficial sobre cada sustancia. Se utilizaron también un control positivo (histamina, 10 mg/ml) y uno negativo (solución salina glicerizada). El test se leyó con regla milimetrada a los 20 minutos de la realización y se informó en milímetros que correspondían al promedio del diámetro de la pápula.

Definiciones

- *APLV mediada por IgE:* el diagnóstico de APLV mediada por IgE se basó en la historia clínica (síntomas de alergia inmediatos relacionados con la ingesta de proteínas de leche de vaca) y en el resultado de la PC y el ELISA para determinar la presencia de IgE específica.
- *IgE específica aumentada:* mayor de 0,35 UI/ml.
- *PC positiva:* diámetro igual a 3mm o mayor con respecto al control negativo.
- *Test de provocación controlada (TPC):* se realizó el test de provocación abierto a aquellos niños con PC negativa e IgE específica negativa con la finalidad de evaluar la tolerancia.

El test consistió en la administración de leche en forma progresiva y con aumento logarítmico del volumen cada 20 minutos con controles de examen físico y signos vitales de manera de determinar la presencia de síntomas, como lo indicaban las guías de diagnóstico y tratamiento de la alergia a la leche de vaca (*Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy*; DRACMA, por sus siglas en inglés).⁵ La prueba fue considerada positiva si el paciente presentaba síntomas de hipersensibilidad inmediata en cualquier momento después de comenzado el procedimiento y negativa si el paciente toleraba el alimento.

Todas las pruebas se realizaron en forma intrahospitalaria por personal sanitario especializado, bajo estrecha vigilancia médica y contando con la cobertura técnica adecuada.⁵

- *Tolerancia:* se denominó tolerancia a la ausencia de síntomas ante el contacto con el alérgeno. Para comprobar su presencia, se realizaron TPC, y los individuos tolerantes fueron aquellos en los cuales el test fue negativo. Se

consideró este el momento de adquisición de la tolerancia.

- *Seguimiento del paciente*: se llevó a cabo mediante la realización de PC con leche y sus proteínas y/o ELISA para IgE específica según el criterio médico cada 3-6 meses.

Análisis estadístico

Se procedió al almacenamiento de los datos en formato magnético (Excel) y se evaluó la consistencia de los datos, así como la distribución de las variables independientes.

Se trabajó con *software* estadístico SPSS. Se describieron las variables a través de estimaciones de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la medición, y se expresaron sus resultados en medias y desviaciones estándar.

Se analizaron las diferencias de proporciones entre los tolerantes y los no tolerantes mediante el test de chi cuadrado para las variables cuantitativas y el test t de Student para las variables continuas.

Se aplicó el test de Kaplan-Meier para evaluar la duración de la afección y su diferencia entre los tolerantes y no tolerantes.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 0,05.

RESULTADOS

De la revisión de historias clínicas, sobre un total de 116 pacientes con APLV que no participaron del estudio anterior por no aceptar la prueba de provocación con leche, se seleccionaron

72 pacientes con APLV mediada por IgE, de los cuales 6 no volvieron a la consulta, por lo que quedaron incorporados a este estudio 66 pacientes, 39 (54%) de sexo masculino.

La mediana de edad de la población al momento de referir el primer síntoma fue de 5 meses, con un rango de 1 a 24 meses (Tabla 1).

El síntoma que motivó la consulta más frecuentemente fue la urticaria (54,2%) y, en segundo término, la presencia de vómitos inmediatos (30,6%) (Figura 1). Estas manifestaciones clínicas ocurrieron ante la incorporación de leches modificadas o lácteos en el 89% de los pacientes y en el 11% en pacientes con lactancia materna.

Con respecto a las fórmulas indicadas ante la sospecha de APLV, 30% de los pacientes recibió fórmulas con proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada; 25%, leche de soja; 16,7%, pecho materno; y 15%, fórmula con aminoácidos.

De los 66 pacientes en seguimiento, 36 niños (54,5%) toleraron el alimento y 30 (45,5%) continuaron presentando IgE específica por alguno de los dos métodos utilizados.

Un 59,7% de los niños presentaban afecciones concomitantes; las más frecuentemente encontradas fueron asma, eccema y alergia al huevo.

En referencia a los tests diagnósticos, la PC fue positiva en el 84,7% de los pacientes. El ELISA fue realizado al 91,6% de los pacientes y resultó positivo en el 68,2%.

TABLA 1. Datos de la población en estudio

Variable	Todos (66)	Tolerantes (36)	No tolerantes (30)
Edad al momento del diagnóstico en meses; mediana (rango)	5 (de 1 a 24)	5 (de 1 a 24)	6 (de 1 a 18)
Duración de la ALV en meses; media \pm desvío estándar	41,1 \pm 31,1	28,0 \pm 17,0	56,9 \pm 36,7
Duración de la ALV en meses; mediana (rango)	30 (de 3 a 143)	25 (de 3 a 98)	40,5 (de 14 a 143)
Sexo masculino; % (n)	50,0 (33)	44,4 (16)	56,6 (17)
Signos/síntomas iniciales (n):			
Urticaria	53,0% (35)	58,3% (21)	46,6% (14)
Vómitos	30,3% (20)	27,8% (10)	33,3% (10)
Hematoquecia	9,0% (6)	8,3% (3)	10,0% (3)
Diarrea	16,6% (11)	13,9% (5)	20,0% (6)
Afecciones concomitantes (n):			
Asma	28,7% (19)	19,4% (7)	38,7% (12)
Rinitis	6,0% (4)	0,0% (0)	12,9% (4)
Otras afecciones alérgicas	28,7% (19)	25,0% (9)	35,5% (10)
Prueba cutánea + (n)	84,4% (56)	75,0% (27)	96,8% (29)
RAST + (n)	60,6% (40)	55,5% (20)	77,8% (20)

ALV: alergia a la leche de vaca; RAST: prueba de radioalergoabsorbencia.

Las pápulas mayores de 8mm en la PC y la sensibilización a la caseína en el momento del diagnóstico se asociaron con la persistencia de la enfermedad ($p=0,01$).

No se encontró correlación entre el nivel de IgE sérica específica e IgE total al momento del diagnóstico con el desarrollo de la tolerancia.

La edad promedio de los niños al momento de realizar el TPC con resultado negativo fue de $31,6 \pm 18,7$ meses y la de los que persistieron sensibilizados fue de $62,2 \pm 37,3$ meses.

El tiempo promedio entre el diagnóstico de APLV por PC y su resolución (TPC negativo) fue de $41,2 \pm 31,1$ meses (Tabla 1).

DISCUSIÓN

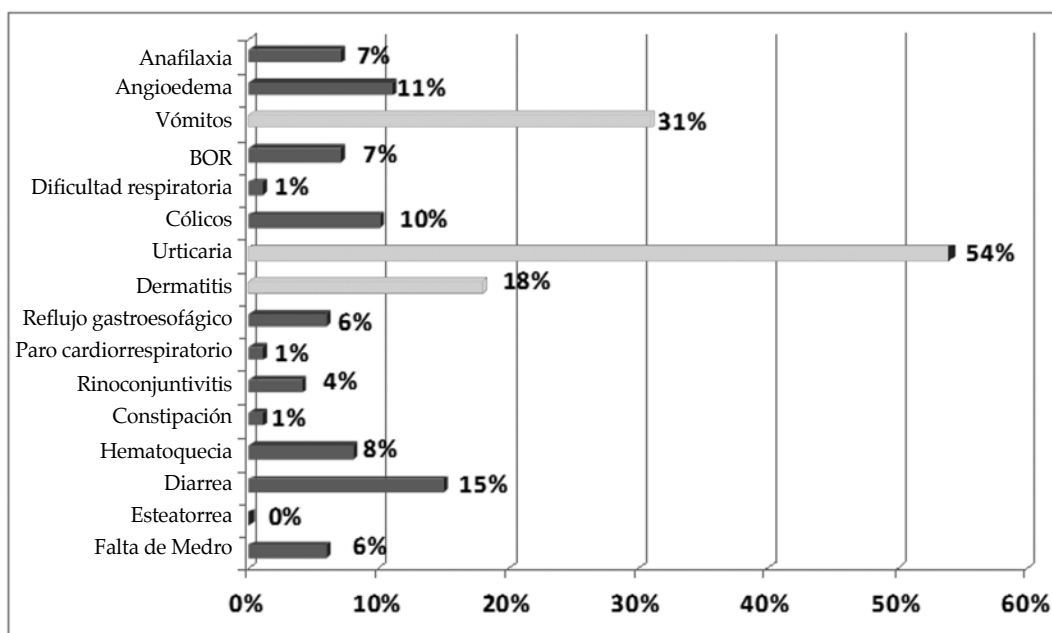
En nuestra población de niños con APLV mediada por IgE, el desarrollo de la tolerancia se estableció a una edad levemente superior a la del estudio realizado por Bozzola et al., en el que se evidenció una resolución espontánea, en promedio, a los 23,14 meses. Esta diferencia puede deberse a la metodología diagnóstica empleada y a la población de pacientes, que incluyó todos los subtipos de APLV (mediadas por IgE, por células y mecanismos mixtos). En otros trabajos nórdicos, como los de Skripak et al.,⁴ el porcentaje de resolución fue menos optimista: del 42% a los 8 años. La posible explicación es

que el seguimiento de los pacientes esté sesgado por el centro de atención. Centros de mayor complejidad o de referencia nacional suelen tener una población más compleja y peor evolución.

Puede incidir también la variación en las regiones en las que se realizaron los estudios respecto de los hábitos dietéticos según diferentes culturas (lactancia materna, incorporación de fórmulas modificadas, introducción de semisólidos, cocción de los alimentos), como así también otros factores medioambientales (exposición y sensibilización a aeroalérgenos, infecciones, etc.),⁶⁻⁸ diferencias genéticas y del microbioma intestinal.⁹

Las guías internacionales indican que el *gold standard* diagnóstico de alergias alimentarias es el test de provocación doble ciego controlada con placebo. El no haber realizado este test en nuestros pacientes podría ser una debilidad del trabajo. Sin embargo, la realización de este tipo de procedimientos comporta cierto riesgo de reacciones anafilácticas. De acuerdo con los datos de las guías de DRACMA para el diagnóstico y el tratamiento de la alergia a la leche de vaca,⁵ en pacientes con una alta probabilidad pretest de acuerdo con la historia clínica ($>80\%$), con resultados positivos en la PC (pápula $>3\text{mm}$) y ELISA ($>0,35\text{ UI/ml}$), el riesgo de ser falsamente clasificados como alérgicos es del 1%.⁵

FIGURA 1. Presentación clínica



Existe, además, la posibilidad de que algunos pacientes hayan alcanzado la tolerancia antes de la negativización de los tests para IgE específica y que se haya realizado, de esta manera, una sobreestimación de la persistencia de la enfermedad.

El tamaño de la pápula en la PC, mayor de 8 mm en nuestro estudio, fue un factor asociado a la persistencia de la alergia a la leche de vaca, al igual que en otros estudios publicados con anterioridad.^{6,10-12}

La asociación entre persistencia de la APLV y la sensibilización a la caseína que se ha observado en nuestro trabajo también se observó en trabajos anteriores.¹³

Con respecto al nivel de IgE específica para leche de vaca, no fue un factor asociado a la persistencia de la enfermedad (datos similares a los publicados por Fiocchi et al.).⁶ En oposición, esta correlación sí se observó en otros trabajos.^{4,10,11,14} Esto podría deberse a la utilización de métodos de ELISA diferentes al utilizado en este estudio.

El 11% de los pacientes que presentaron síntomas de APLV se alimentaban con leche materna, lo que resultó en una prevalencia mucho mayor que en otros estudios realizados, donde se observaron reacciones alérgicas con leche materna en el 0,5% de los casos.¹⁵

CONCLUSIÓN

En la población estudiada, se observó tolerancia a los 32 meses de edad en el 54,5% de los pacientes. La sensibilización a la caseína y las pápulas mayores de 8mm en la PC se asociaron con la persistencia de la enfermedad. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa colaboración del enfermero Alejandro Fabián Álvarez.

REFERENCIAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for diagnosis and management of good allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
2. Orsi M, Fernández A, Follett F, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):459-70.
3. Bozzola M, Marchetti P, Cosentino M, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Evaluación de su resolución espontánea por medio de desafíos doble ciego placebo controlados. *Arch Alerg Immunol Clin* 2015;46(2):44-8.
4. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7.
5. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3(4):57-161.
6. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):166-73.
7. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical Course of cow's milk protein allergy / intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl15):23-8.
8. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869-75.
9. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-72.
10. Vanto T, Helppö S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144(2):218-22.
11. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12.
12. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012;161(3):482-7.
13. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz Pena JM, et al. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34(6):866-70.
14. Ahrens B, Lopes de Olivera LC, Grabenhenrich L, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42(11):1630-7.
15. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):33-7.

Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children

Natalia A. Petriz,^a M.D., Claudio A. S. Parisi M.D.,^{a,e} Julio N. Busaniche, M.D.,^b Patricia Evangelista, M.D.,^c Romina Mehaudy, M.D.^d and Marina Orsi, M.D.^d

ABSTRACT

Introduction. Cow's milk protein allergy is the most common allergy in pediatrics. Immunoglobulin E (IgE)-mediated cow's milk allergy poses a higher risk for life and a worse prognosis.

Objectives. To describe the course of IgE-mediated cow's milk protein allergy and risk factors associated with disease persistence.

Patients and methods. This was a descriptive, retrospective study conducted in patients seen at the Division of Pediatric Allergy of Hospital Italiano between June 2006 and June 2012 who had been diagnosed with IgE-mediated cow's milk allergy.

Results. Out of the 72 patients with IgE-mediated cow's milk allergy, 39 (54%) were boys. Patients' average age at the time of diagnosis was 5.19 ± 3.7 months old; the most common symptoms were urticaria and vomiting. Rhinitis and asthma were the most commonly observed concomitant atopic diseases. In the study period, 54.5% of patients developed tolerance at an average age of 32 months old. An 8-mm papule in the skin prick test and casein sensitization were associated with disease persistence.

Conclusion. Overall, 54.5% of patients developed tolerance at 32 months old. A significant association was observed between papule size at the time of diagnosis and casein sensitization and disease persistence.

Key words: allergy, milk, immunoglobulin E, natural history.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.331>

To cite: Petriz NA, Parisi CAS, Busaniche JN, et al. Natural history of immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):331-335.

INTRODUCTION

Cow's milk protein allergy (CMPA) is defined as a reproducible adverse reaction of immune nature induced by cow's milk protein. It may be classified into immunoglobulin E (IgE)-mediated, non-IgE-mediated or mixed allergy, depending on the pathophysiological mechanism involved.¹

CMPA is the most common food allergy in pediatrics. CMPA prevalence among children younger than 2 years old has been 1.8-7.5% as per different series. This broad prevalence range is the result of different diagnostic criteria, genetic and environmental factors. Such multiple factors interacting with one another lead to an increased prevalence.^{1,2}

Most studies have shown that tolerance to cow's milk in the case of IgE-mediated allergy occurs around 3 years old. A study conducted in Argentina described that, in 55 children, tolerance developed around 2 years old.³ Other studies found less optimistic results in relation to IgE-mediated CMPA, with disease persistence until 8.6 years old.⁴

The objective of this study was to describe the natural history of IgE-mediated CMPA and establish if there were risk factors associated with disease persistence.

PATIENTS AND METHOD

Design: Descriptive, retrospective study. The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

Population: Patients diagnosed with IgE-mediated CMPA who sought care at the Division of Pediatric Allergy of Hospital Italiano de Buenos Aires between June 2006 and June 2012. Among patients seen here during the study period, a group had participated in a study that has already been published and had a double blind placebo controlled food challenge test.³ Patients were included in this study if they had not been subjected to that test.

- Division of Pediatric Allergy, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Department of Clinical Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Private office.
- Department of Pediatric Gastroenterology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Natalia Petriz, M.D.:
natalia.petriz@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-26-2016
Accepted: 1-17-2017

Inclusion criterion: patients with IgE-mediated CMPA.

Outcome measures

- *Age at diagnosis in months old.*
- *Sex.*
- *Clinical signs at the time of diagnosis:* Presence of anaphylaxis, angioedema, bronchospasm, respiratory distress, abdominal cramps, dermatitis, cardiorespiratory arrest, gastroesophageal reflux, rhinoconjunctivitis, constipation, hematochezia, diarrhea, steatorrhea, failure to thrive, urticaria and/or vomiting.
- *Personal history of allergy:* Patients were considered to have a positive history if they reported asthma, rhinitis, atopic dermatitis, egg allergy. This outcome measure was dichotomized into positive and negative history.
- *Recommended feeding when diagnosis is suspected:* Breast milk, amino-acid based formula, extensively hydrolyzed formula, partially hydrolyzed formula.
- *Specific IgE titer:* Specific IgE serum levels for cow's milk protein were obtained from serum samples. Measurement was made by means of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or a Capture Assay Radim Liquid Allergens (CARLA).
- *Skin prick/puncture test with immediate reading (SPT):* The same person performed all skin tests on the interscapular region. The following allergenic extracts were used: milk (Alergo Pharma, Argentina), alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, casein (Q Alergia, Argentina), and fresh skim milk. Metal lancets were used for the prick test (DIATER Laboratorios). The area was cleaned with a cotton swab dipped in alcohol; a marker was used to point out the place where the extracts (1 drop) or milk (1 drop) were applied, at a distance of more than 2 cm from one another. A superficial puncture was made on each substance. A positive control (histamine, 10 mg/mL) and a negative control (glycerinated saline solution) were also used. A millimeter graduated ruler was used to read the test 20 minutes later, and the measurement corresponding to the average papule diameter was reported in millimeters.

Definitions

- *IgE-mediated CMPA:* The diagnosis of IgE-mediated CMPA was based on medical history

(immediate allergy symptoms related to cow's milk protein intake), together with the SPT and ELISA results to establish the presence of specific IgE.

- *Increased specific IgE:* Value above 0.35 IU/mL.
- *Positive SPT:* Diameter equal to or higher than 3 mm from the negative control.
- *Controlled food challenge (CFC) test:* An open food challenge test was done in all infants with a negative SPT and negative specific IgE to assess tolerance.

For the test, milk was administered progressively with a logarithmic volume increase every 20 minutes accompanied by a physical exam and vital signs monitoring to establish the presence of symptoms, as indicated in the Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines.⁵ The test was considered positive if the patient had immediate hypersensitivity symptoms at any time after procedure initiation, or negative if the patient showed food tolerance.

All tests were done in the hospital by specialized health care staff under strict medical surveillance and using an adequate technique.⁵

- *Tolerance:* Tolerance was defined as the absence of symptoms following contact with the allergen. To confirm tolerance, CFC tests were done; tolerant individuals were those with a negative result. This was considered the time of tolerance acquisition.
- *Patient follow-up:* Follow-up was provided every 3-6 months, at the physician's discretion, by making an SPT with milk and milk protein and/or an ELISA test for specific IgE.

Statistical analysis

Data were stored in magnetic format (Excel), and data consistency and independent outcome measure distribution were assessed.

The SPSS statistical software was used. Outcome measures were described using central tendency and dispersion estimates based on measurements, and results were described as means and standard deviations.

Differences in proportions between tolerant and intolerant patients were analyzed using the χ^2 test for quantitative outcome measures and Student's t test for continuous ones.

The Kaplan-Meier test was used to assess the duration of disease and the difference between tolerant and intolerant patients.

A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Based on the review of medical records, out of 116 patients with CMPA who did not participate in the previous study because they did not agree to undergo milk challenge, 72 patients with IgE-mediated CMPA were selected. Among these, 6 failed to return for their appointment, so 66 patients were included in this study; 39 (54%) were boys.

The population's median age at the time of their first symptom was 5 months old, with a range of 1 to 24 months old (Table 1).

The most common symptom for consultation was urticaria (54.2%), followed by immediate vomiting (30.6%) (Figure 1). These clinical manifestations occurred once modified milk or dairy products were introduced in 89% of patients, and while breastfeeding in 11%.

In relation to the formulas recommended once CMPA was suspected, 30% of patients received extensively hydrolyzed formula with cow's milk protein; 25%, soy milk; 16.7%, breast milk; and 15%, amino acid-based formula.

Out of the 66 patients being followed-up, 36 children (54.5%) tolerated food and 30 (45.5%) continued with specific IgE as measured by any of the two methods used in this study.

Concomitant diseases were observed in 59.7% of children; the most common were asthma, eczema, and egg allergy.

In relation to diagnostic tests, the SPT was positive in 84.7% of patients. The ELISA test was done in 91.6% of patients and was positive in 68.2%.

Papules with a diameter larger than 8 mm in the SPT and casein sensitization at the time of diagnosis were associated with disease persistence ($p= 0.01$).

No correlation was found between the specific serum IgE and the total IgE at the time of diagnosis and tolerance acquisition.

The average age of children at the time of the negative CFC test was 31.6 ± 18.7 months old, and that of those who remained sensitive was 62.2 ± 37.3 months old.

The average time between CMPA diagnosis by SPT and CMPA resolution (negative CFC test) was 41.2 ± 31.1 months old (Table 1).

DISCUSSION

In our population of children with IgE-mediated CMPA, tolerance acquisition occurred at a slightly older age than that observed in the study conducted by Bozzola et al., where spontaneous resolution occurred at an average of 23.14 months old. Such difference may be because of the diagnostic methodology used and the patient population, which included all CMPA subtypes (IgE-mediated, cell-mediated, and mixed mechanisms). In other Nordic studies, such as the one conducted by Skripak et al.,⁴ the percentage of resolution was less optimistic: 42% at 8 years old. A possible explanation may be that patient follow-up may be biased by the health care facility. Tertiary care or national referral hospitals usually care for a more complex population with a worse clinical course.

TABLE 1. Study population information

Outcome measure	All (66)	Tolerant children (36)	Intolerant children (30)
Age at the time of diagnosis in months old; median (range)	5 (1 to 24)	5 (1 to 24)	6 (1 to 18)
CMA duration in months; mean \pm standard deviation	41.1 \pm 31.1	28.0 \pm 17.0	56.9 \pm 36.7
CMA duration in months; median (range)	30 (3 to 143)	25 (3 to 98)	40.5 (14 to 143)
Male sex; % (n)	50.0 (33)	44.4 (16)	56.6 (17)
Baseline signs/symptoms (n):			
Urticaria	53.0% (35)	58.3% (21)	46.6% (14)
Vomiting	30.3% (20)	27.8% (10)	33.3% (10)
Hematochezia	9.0% (6)	8.3% (3)	10.0% (3)
Diarrhea	16.6% (11)	13.9% (5)	20.0% (6)
Concomitant conditions (n):			
Asthma	28.7% (19)	19.4% (7)	38.7% (12)
Rhinitis	6.0% (4)	0.0% (0)	12.9% (4)
Other allergies	28.7% (19)	25.0% (9)	35.5% (10)
Positive skin prick test (n)	84.4% (56)	75.0% (27)	96.8% (29)
RAST + (n)	60.6% (40)	55.5% (20)	77.8% (20)

CMA: cow's milk allergy; RAST: radioallergosorbent test.

The variation in the regions where the studies were done may have come into play in terms of cultural eating habits (breastfeeding, modified formula introduction, semi-solid food introduction, cooking techniques), as well as other environmental factors (exposure and sensitization to aeroallergens, infections, etc.),⁶⁻⁸ genetic and gut microbiome differences.⁹

As per international guidelines, the double blind placebo controlled food challenge test is the gold standard for the diagnosis of food allergies. The fact that this test was not done in our patients may be a weakness of this study. However, this type of procedure poses certain risks for an anaphylactic reaction. As per the DRACMA guidelines for the diagnosis and treatment of cow's milk allergy,⁵ patients with a high pretest probability based on their clinical history (>80%), positive SPT (papule > 3 mm) and positive ELISA test (> 0.35 IU/mL), the risk of being falsely classified as allergic is 1%.⁵

In addition, it is possible that some patients may have acquired tolerance before showing up negative in the specific IgE test, thus overestimating disease persistence.

Papule size in the SPT, larger than 8 mm in our study, resulted in a factor associated with cow's milk allergy persistence, as in other previously published studies.^{6,10-12}

The association between CMPA persistence and casein sensitization observed in our study was also seen in previous studies.¹³

The specific IgE titer for cow's milk was not a factor associated with disease persistence (data were similar to those published by Fiocchi et al.).⁶ On the contrary, such correlation was observed in other studies.^{4,10,11,14} This may be because a different ELISA method was used in our study.

Also, 11% of patients with CMPA symptoms were breastfed, a much higher prevalence than that observed in other studies, where allergic reactions to breast milk were seen in 0.5% of cases.¹⁵

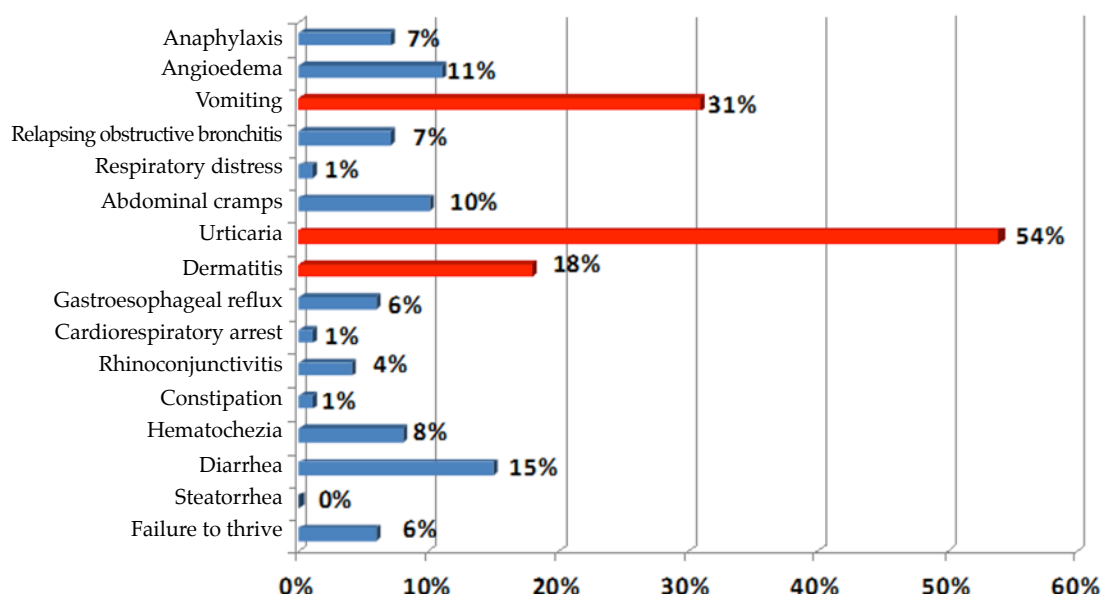
CONCLUSION

In the studied population, cow's milk tolerance was observed at 32 months old in 54.5% of patients. Casein sensitization and papules larger than 8 mm in the SPT were associated with disease persistence. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank Alejandro Fabián Álvarez, nurse, for his valuable collaboration.

FIGURE 1. Clinical presentation



REFERENCES

1. Boyce JA, Assaad A, Burks AW, et al. Guidelines for diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
2. Orsi M, Fernández A, Follett F, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):459-70.
3. Bozzola M, Marchetti P, Cosentino M, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Evaluación de su resolución espontánea por medio de desafíos doble ciego placebo controlados. *Arch Alerg Immunol Clin* 2015;46(2):44-8.
4. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172-7.
5. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3(4):57-161.
6. Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(2):166-73.
7. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical Course of cow's milk protein allergy / intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl15):23-8.
8. Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):869-75.
9. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-72.
10. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144(2):218-22.
11. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):805-12.
12. Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012;161(3):482-7.
13. García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz Pena JM, et al. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34(6):866-70.
14. Ahrens B, Lopes de Olivera LC, Grabenhenrich L, et al. Individual cow's milk allergens as prognostic markers for tolerance development? *Clin Exp Allergy* 2012;42(11):1630-7.
15. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl 1):33-7.

Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar

Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients

Dra. Merve Havan^a, Prof. Asoc. Dr. Cem H. Razi^b, Dra. Ayse D. Bulus^c,
Dr. Ali O. Köksal^a y Prof. Asoc. Dra. Nesibe Andiran^c

RESUMEN

Objetivo. Determinar la concentración de vitamina D en pacientes de entre 6 y 18 años de edad sometidos a un seguimiento por asma y la relación entre la concentración de vitamina D y el control y la gravedad del asma.

Materiales y métodos. Se inscribió en el estudio a pacientes con asma y voluntarios sanos de entre 6 y 18 años de edad, asignados al grupo de pacientes y al grupo de referencia, respectivamente. Se registraron las características demográficas y los hallazgos clínicos de los pacientes, y se les realizó una prueba funcional respiratoria. Se estimaron el índice de masa corporal (IMC) y la concentración de 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D), calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, inmunoglobulina E total y eosinófilos de todos los pacientes. La gravedad del asma y las condiciones de control se determinaron según los criterios de la Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA).

Resultados. Se incluyó a 72 pacientes con asma y a 66 niños sanos. En comparación con el grupo de referencia, en el grupo de pacientes se detectó una menor concentración de vitamina D. En 38 (52,8%) niños del grupo de pacientes con asma se observó deficiencia de vitamina D; en este grupo, el control del asma era deficiente y la gravedad, significativamente mayor. No se observó una correlación significativa entre la concentración de vitamina D y el sexo, la obesidad, las pruebas funcionales respiratorias, las pruebas cutáneas, la concentración sérica de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) total.

Conclusión. La deficiencia y la insuficiencia de vitamina D fueron más frecuentes en los niños con asma, en comparación con los niños del grupo de referencia. Una menor concentración de vitamina D se asocia con un control deficiente del asma y una mayor gravedad de esta.

Palabras clave: asma, vitamina D, control del asma, gravedad del asma, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.336>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.336>

a. Departamento de
Pediatria.

b. Departamento
de Alergia e
Inmunología
Pediátricas.

c. Departamento de
Endocrinología
Pediátrica.

Hospital de Formación
e Investigación de
Keçiören, Ankara,
Turquía.

Correspondencia:
Dr. Ali O. Köksal:
koksals6623@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-7-2016
Aceptado: 23-1-2017

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica e inflamatoria del aparato respiratorio acompañada de hipersensibilidad de las vías respiratorias, sibilancias recurrentes, disnea y tos.¹ En los últimos 20 a 30 años, con el pico significativo del asma, el índice de niños y adolescentes con diagnóstico clínico de asma aumentó del 9% al 17%.² Los resultados del Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, ISAAC), llevado a cabo con la misma metodología en 56 países, demostró que la frecuencia del asma varía entre el 1,6% y el 36,8%.³

La deficiencia de vitamina D es un problema médico frecuente que afecta a aproximadamente un millón de niños y adolescentes en todo el mundo.⁴ Según los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES), solamente un cuarto de los adolescentes y adultos de los Estados Unidos tienen una concentración adecuada de vitamina D.⁵ Además de los efectos sobre el metabolismo del calcio y el desarrollo óseo, se cree que la vitamina D también regula intensamente el sistema inmunitario y tiene una función potencial en varias enfermedades alérgicas.⁶ El hecho de que haya receptores de vitamina D (RVD) en todas las células (cerebro, corazón, estómago, páncreas, pezones, gónadas, linfocitos T y B, monocitos, pulmones, etc.) excepto en los huesos indica que la vitamina D participa

Cómo citar: Havan M, Razi CH, Bulus AD, et al. Efectos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D sobre la gravedad y el control del asma en pacientes asmáticos en edad escolar. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):336-342.

en la función tisular y podría estar asociada con diversas enfermedades.⁷

Las infecciones virales son el principal factor de riesgo conocido en la aparición de una crisis asmática. Durante una infección viral, la vitamina D es responsable de la producción de catelicidina, un polipéptido antimicrobiano. Según las investigaciones, los suplementos de vitamina D reducen las infecciones de las vías respiratorias altas de forma significativa.^{8,9} La vitamina D regula la respuesta inflamatoria al inhibir la secreción de los mediadores, tales como la interleucina 2 (IL-2) y el interferón γ (IFN- γ) de los linfocitos T cooperadores 1 y la interleucina 4 (IL-4) de los linfocitos T cooperadores 2.¹⁰

El efecto de la vitamina D sobre el proceso inflamatorio también afecta la respuesta al tratamiento corticoesteroideo, relevante en el tratamiento del asma.¹¹

El objetivo de este estudio fue determinar si los pacientes de entre 6 y 18 años de edad sometidos a un seguimiento por asma presentaban deficiencia de vitamina D e investigar la relación entre la concentración de vitamina D y el control y la gravedad del asma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: ensayo transversal.

El grupo del estudio estuvo conformado por pacientes con asma acompañada de tos y sibilancias persistentes ingresados en el Departamento de Alergia Pediátrica del Hospital de Formación e Investigación de Keçiören entre abril y junio de 2014. Los criterios de inclusión eran tener entre 6 y 18 años de edad y tener diagnóstico actual de asma. El criterio de exclusión era tener una enfermedad crónica que no fuera asma (fibrosis quística, displasia broncopulmonar). El grupo de referencia estuvo conformado por niños sin antecedentes de enfermedad crónica, enfermedad de las vías respiratorias bajas ni sibilancias y de la misma edad y sexo que el grupo del estudio ingresados en el Departamento de Pediatría para un control de rutina.

Se administró una encuesta detallada en la que se incluían características demográficas, mediciones antropométricas, tratamiento previo con vitamina D, duración y propiedades de los síntomas del asma, situación actual de atopía, fármacos administrados para el tratamiento del asma, control del asma y gravedad en los últimos tres meses, crisis asmáticas en el año previo y todas las enfermedades diagnosticadas por un

médico; además se hizo una exploración física.

Se registraron la edad, el peso y la estatura de todos los pacientes. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la fórmula peso (kg)/estatura (m²) y se evaluó el percentilo del IMC según los estándares de Neyzi.¹² A todos los pacientes se les realizó una prueba funcional respiratoria (PFR). La PFR se midió con un espirómetro electrónico (calibrado) en la Policlínica de Alergia Pediátrica de acuerdo con los criterios de la Sociedad Torácica Estadounidense (*American Thoracic Society*, ATS).¹³ Un miembro del personal de enfermería de alergia pediátrica midió el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF) con gafas nasales. Se confirmó que los pacientes no hubieran usado broncodilatadores en las 6 horas previas al procedimiento. Se registraron las pruebas cutáneas y la situación de atopía de los pacientes sometidos a un seguimiento por asma.

También se registraron la gravedad de las crisis asmáticas y el tipo de control. La gravedad de las crisis asmáticas se clasificó en intermitente, leve persistente, moderada persistente y grave persistente con base en los síntomas y hallazgos especificados en los criterios de la Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA).¹

Según estos criterios, se clasificó el tipo de control del asma en tres grupos: adecuadamente controlada, parcialmente controlada y no controlada, según la frecuencia de los síntomas, la restricción de la actividad, los despertares nocturnos, el uso de agonistas β_2 , los valores de la PFR (flujo espiratorio máximo [FEM], VEF1) y el conteo de crisis asmáticas en el año previo.¹

Además, se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de todos los pacientes para determinar los parámetros séricos de calcio (Ca), fósforo (P) y fosfatasa alcalina (FA) que pueden afectar la 25-hidroxi vitamina D (25(OH) D), un hemograma completo (porcentaje de eosinófilos), la inmunoglobulina E (IgE) total y la concentración de vitamina D. Se transfirieron 2 mililitros de sangre venosa de los pacientes a 2 tubos de ensayo con EDTA; uno se usó para el hemograma fotométrico realizado con un equipo LH 780 de Beckman. Un conteo de eosinófilos por encima de 400 células/mm³ se consideró eosinofilia. Dos mililitros de sangre se transfirieron directamente a tubos de ensayo para bioquímica para la determinación de Ca, P, FA e IgE en suero. Las muestras de sangre transferidas a tubos de ensayo para bioquímica

se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Una vez coaguladas, se centrifugaron a 4500 rpm durante 5 minutos. Luego se congelaron a -80°C hasta el análisis de todas las muestras de suero. Antes del análisis, se dejaron reposar las muestras de un día para el otro a -20°C y luego se las descongeló a $+4^{\circ}\text{C}$.

A partir de las muestras, se midieron el Ca, el P y la FA con un método fotométrico con un equipo AU 680 de Beckman, mientras que la IgE total se midió con un método nefelométrico con un equipo Immage 800 de Beckman Coulter. Una concentración de IgE sérica por encima de 180 UI/ml se consideró elevada.

Se determinó la concentración sérica de vitamina D mediante la 25(OH)D. La 25(OH)D es la forma circulatoria más importante, tiene una vida media de 2 a 3 semanas e indica tanto la ingesta exógena de vitamina D como la producción endógena.¹⁴ El nivel circulatorio de la forma biológicamente activa 1,25-dihidróxi colecalciferol es una milésima de 25(OH)D y

tiene una vida media breve (de 4 a 6 horas), lo que no permite hacer mediciones. Se colocaron 2 mililitros de sangre venosa recolectada para la medición de vitamina D en tubos de ensayo con EDTA y se determinó la concentración de 25(OH)D con un equipo Liaison de DiaSorin mediante un ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia. Una concentración sérica de 25(OH)D por debajo de 15 ng/ml se consideró deficiencia de vitamina D; entre 15 y 20 ng/ml, insuficiencia de vitamina D; por encima de 20 ng/ml, normal; y por encima de 150 ng/ml, intoxicación por vitamina D.¹⁴

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario y de Investigación de Keçiören (núm.: B.10.4.İSM.4.06.68.49). Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de todos los participantes.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se hizo con el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) para el paquete Windows 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Las estadísticas de identificación de las variables con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar; las variables sin distribución normal, como mediana (mín.-máx.); y las variables nominales, como cantidad de casos y porcentajes.

En el caso de dos grupos, se analizó la significación de la diferencia entre los porcentajes de los grupos con la prueba t de Student, y la significación de la diferencia entre las medianas, con la prueba U de Mann Whitney Test. En el caso de más de dos grupos, se analizó la significación de la diferencia entre los porcentajes de los grupos con el análisis de la varianza (ANOVA), y la significación de la diferencia entre las medianas, con la prueba de Kruskal Wallis. Las variables nominales se evaluaron con la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Un resultado de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

TABLA 1. Características demográficas del grupo de pacientes y el grupo de referencia

	Grupo de pacientes con asma n= 72	Grupo de referencia n= 66	p
Sexo n, (%)			
Femenino	38 (52,8)	36 (54,5)	
Masculino	34 (47,2)	30 (45,5)	0,830
Edad*	10,28 \pm 2,70	10,81 \pm 2,69	0,198
IMC (kg/m ²)	18,92	19,07	0,460
IMC n, (%)			
> percentilo 95	8 (53,3)	7 (46,7)	
Percentilo 85-95	3 (25)	9 (75)	0,200
Percentilo 5-85	58 (54,2)	49 (45,8)	
< percentilo 5	3 (52,2)	1 (1,5)	
IgE total*	178 \pm 269,6	41,1 \pm 76,85	0,000
Eosinófilos*	224,2 \pm 170,9	152,1 \pm 171,3	0,003
Ca*	9,81 \pm 0,38	9,81 \pm 0,38	0,061
P*	4,35 \pm 0,544	4,2 \pm 0,62	0,551
FA*	204 \pm 84,9	198 \pm 69,8	0,946
VEF1*	84,84 \pm 12,25	96,15 \pm 9,82	0,000
VEF1/CVF*	110,22 \pm 5,69	112,77 \pm 5,010	0,001

*media \pm DE.

TABLA 2. Evaluación del grupo de pacientes y el grupo de referencia con base en la concentración de vitamina D

	Grupo de pacientes con asma n= 72	Grupo de referencia n= 66	p
Concentración de vitamina D (ng/ml)*	14,44 \pm 6,203	17,85 \pm 6,67	0,004
Concentración de vitamina D n, (%)			
Concentración normal de vitamina D (>20 ng/ml)	14 (19,4)	23 (34,8)	0,041
Insuficiencia/deficiencia de vitamina D (\leq 20 ng/ml)	58 (80,6)	43 (65,2)	

*media \pm DE.

RESULTADOS

Se inscribió en el estudio a 72 pacientes con asma y a 66 niños sanos en el grupo de pacientes y el grupo de referencia, respectivamente. La mediana de la edad de los niños con asma y de los controles sanos era $10,28 \pm 2,70$ años y $10,81 \pm 2,69$ años, respectivamente ($p = 0,198$) (Tabla 1). El sexo, la edad, la estatura, el peso y el IMC eran similares entre ambos grupos (Tabla 1).

En la Tabla 1, se presentan las mediciones de IgE total, Ca, P, FA, eosinófilos en suero, VEF1 y relación VEF1/CVF de los pacientes con asma y los participantes del grupo de referencia.

La prueba cutánea resultó positiva en 27 (37,5%) y negativa en 45 (62,5%) pacientes sometidos a seguimiento por asma.

En la Tabla 2, se presentan los datos relacionados con la concentración de vitamina D de los pacientes con asma y los participantes del grupo de referencia. Se observó una diferencia significativa en la concentración sérica de vitamina D entre ambos grupos. En un análisis detallado de los grupos del

estudio se observó que 38 (52,8%) pacientes del grupo con asma y 24 (38,4%) participantes del grupo de referencia tenían deficiencia de vitamina D. Además, 20 (27,8%) pacientes del grupo con asma y 19 (28,8%) participantes del grupo de referencia tenían insuficiencia de vitamina D.

No se observaron diferencias significativas en la concentración de vitamina D entre ambos grupos en función del sexo. La concentración sérica media de vitamina D en el grupo de pacientes con asma fue $14,20 \pm 6,74$ ng/ml en las niñas y $14,70 \pm 5,63$ ng/ml en los varones ($p = 0,062$). Sin embargo, en el grupo de referencia, no se observaron diferencias significativas en la concentración sérica media de vitamina D entre las niñas ($16,10 \pm 6,55$ ng/ml) y los niños ($19,96 \pm 6,28$ ng/ml) ($p = 0,026$). Al clasificar a los grupos en términos de deficiencia de vitamina D según la media de la edad de los participantes, no se hallaron diferencias significativas ($p = 0,152$). No se estableció una correlación entre los grupos en relación con la concentración de vitamina D y

TABLA 3. Sobre la base de la deficiencia de vitamina D, evaluación detallada del grupo de pacientes en relación con la gravedad y el control del asma

	Deficiencia de vitamina D (<15 ng/ml)	Insuficiencia de vitamina D (15-20 ng/ml)	Concentración normal de vitamina D (>20 ng/ml)	<i>p</i>
Gravedad del asma n (%)				
Asma intermitente	16 (44,4)	8 (22,2)	12 (33,3)	0,012
Asma leve persistente	22 (61,1)	12 (33,3)	2 (5,6)	
Control del asma (%)				
Adecuadamente controlada	9 (36)	6 (24)	10 (40)	0,007
Parcialmente controlada	23 (65,7)	8 (22,9)	4 (11,4)	
No controlada	6 (50)	6 (50)	0 (0)	

TABLA 4. Correlación entre la concentración de vitamina D y las principales variables de los pacientes

	Deficiencia de de vitamina D (<15 ng/ml)		Insuficiencia de vitamina D (15-20 ng/ml)		Concentración normal de vitamina D (>20 ng/ml)	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Sexo	0,820	0,130	0,699	0,243	0,377	0,187
Edad	0,389	0,114	0,343	0,331	0,519	0,100
IMC	0,924	0,228	0,551	0,149	0,874	0,056
IgE total	0,324	-0,650	0,265	-0,598	0,493	0,185
Eosinófilos	0,307	-0,743	0,298	-0,412	0,264	0,192
VEF1	0,471	0,122	0,172	0,136	0,507	0,167
VEF1/CVF	0,190	0,633	0,104	0,136	0,228	0,549
Gravedad del asma						
Asma intermitente	0,078	-0,576	0,123	-0,654	0,094	0,732
Asma leve persistente	0,015	-0,634	0,093	-0,745	0,132	0,672
Control del asma						
Adecuadamente controlada	0,436	-0,134	0,157	-0,402	0,284	0,094
Parcialmente controlada	0,076	-0,094	0,108	-0,603	0,704	-0,132
No controlada	0,011	-0,671	0,031	-0,517	0,107	0,343

la IgE total y el conteo de eosinófilos ($p > 0,05$). No se detectó una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el VEF1 y la relación VEF1/CVF en ningún participante del grupo de pacientes ni del grupo de referencia.

Se halló una diferencia significativa entre la gravedad del asma y la deficiencia de vitamina D ($p = 0,003$). A partir de la exploración de los pacientes sometidos a un seguimiento por asma para establecer si existía una correlación entre la deficiencia de vitamina D y el control del asma, se detectó una diferencia significativa entre la deficiencia de vitamina D y el control del asma ($p = 0,004$). El análisis detallado del grupo de pacientes con asma para establecer la gravedad y el control del asma en función de la deficiencia de vitamina D también mostró una diferencia significativa (Tabla 3).

Asimismo, se intentó determinar la relación entre la concentración de vitamina D y la edad, el sexo, el IMC, la IgE total, los eosinófilos, el VEF1, la relación VEF1/CVF, la gravedad y el control del asma (Tabla 4). No se observó una correlación entre la concentración de vitamina D y la edad, el sexo, el IMC, la IgE total, los eosinófilos, el VEF1 ni la relación VEF1/CVF. Se halló una correlación negativa y significativa entre la deficiencia de vitamina D y el asma leve persistente, el asma no controlada y el asma parcialmente controlada (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La prevalencia del asma y la deficiencia de vitamina D se han incrementado en todo el mundo. Un conjunto de evidencia cada vez mayor respalda los efectos pleotrópicos de la vitamina D sobre diversos trastornos crónicos, incluidos aquellos asociados con la función reguladora inmunitaria.¹⁴ Se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades crónicas graves en cuya patogenia intervienen mecanismos inflamatorios.¹⁵ En nuestro estudio, se planificó investigar el efecto de la concentración sérica de vitamina D y la deficiencia de vitamina D sobre el desarrollo, la gravedad y el control del asma.

La concentración de vitamina D se ve especialmente afectada por los cambios estacionales. En el estudio llevado a cabo por Freishtat y col. en pacientes afroamericanos asmáticos, se demostró que la concentración de vitamina D era estadística y significativamente inferior durante los meses del invierno en comparación con los meses del verano.¹⁶ Por lo

tanto, nuestro estudio se llevó a cabo durante los meses del invierno.

Se ha demostrado que la concentración de vitamina D es estadística y significativamente inferior en los niños asmáticos en comparación con los niños sanos en estudios realizados en países mediterráneos, como Italia, Chipre y Turquía, así como en países de Medio Oriente, como Irán y Qatar.^{7,15,16} En nuestro estudio, la concentración sérica promedio de vitamina D en el grupo de pacientes con asma fue significativamente inferior en comparación con el grupo de referencia ($p < 0,004$). Al comparar el grupo de pacientes con asma y el grupo de referencia en función de la deficiencia de vitamina D y la concentración normal de vitamina D, se observó que la cantidad de casos con una concentración disminuida de vitamina D era significativamente mayor que en el grupo de referencia ($p < 0,041$).

En los estudios epidemiológicos, se halló que la mayor cantidad de vitamina D recibida por las madres durante el embarazo estaba asociada con una disminución del riesgo de crisis de sibilancias recurrentes a los 3 años de edad.¹⁷ Devereux y col. informaron que una disminución de la ingesta de vitamina D durante el embarazo conducía a una respuesta significativamente menor a los broncodilatadores.¹⁸ En un estudio llevado a cabo en Nueva Zelanda, se demostró que una menor concentración de 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical aumentaba las infecciones respiratorias y las sibilancias durante la niñez.¹⁹ Un factor limitante de estos estudios fue que no se determinó con precisión la cantidad de ingesta de vitamina D con los alimentos y en forma de suplementos.

En estudios recientes, se investigó el efecto de la vitamina D sobre la función pulmonar.^{20,21} En un estudio realizado en América del Norte en 1024 niños con asma, se estableció una correlación positiva entre la deficiencia de vitamina D y la reducción del VEF1.²¹ Searing y col. hallaron una correlación positiva entre una concentración baja de vitamina D y el VEF1 y la relación VEF1/CVF.²² Tras estandarizar los datos conforme a la edad, el sexo, la raza, el IMC y los antecedentes de tabaquismo, la revisión de los datos del estudio NHANNES III llevado a cabo en los Estados Unidos por Black y col., se detectó una asociación potente entre la concentración de vitamina D y el VEF1 y la CVF.²¹ En un estudio transversal realizado en Italia en pacientes asmáticos, se observó una relación significativa

entre la reducción de la concentración de vitamina D y una baja CVF; sin embargo, no se detectó una asociación estadísticamente significativa entre el VEF1 y la relación VEF1/CVF.²³ En nuestro estudio, no se halló una relación estadística entre la deficiencia de vitamina D y el VEF1 y la relación VEF1/CVF.

El efecto de la vitamina D sobre el control y la gravedad del asma se describe como una mayor respuesta a los corticoesteroides y un menor riesgo de exacerbación del asma. Los corticoesteroides inhalados son medicamentos que se usan con una respuesta adecuada en el tratamiento del asma que reducen los síntomas y las exacerbaciones graves del asma, mejoran la función respiratoria y aumentan la calidad de vida de los pacientes con asma.¹¹

En la población general, en los estudios de la asociación entre la vitamina D y el asma hasta la actualidad, se observó una relación inversa entre la concentración suficiente de vitamina D y el uso de medicamentos para el asma y los indicadores de gravedad del asma, tales como la exacerbación y la hospitalización en los niños con asma.^{16,24}

En un estudio realizado por Searing y col. en 100 niños con asma, se encontró una asociación entre una concentración baja de vitamina D y el uso de corticoesteroides en dosis altas y resultados bajos en las pruebas funcionales respiratorias.²² En el mismo estudio, cuando se administró dexametasona y vitamina D de manera concomitante, la concentración de ARNm de MPK-1 e IL-10 aumentó significativamente más que en los pacientes que recibieron dexametasona sola.

En nuestro estudio, 36 pacientes tenían asma intermitente y 36, asma leve persistente. Dado que la cantidad de pacientes con asma moderada o grave persistente que asistieron al Departamento de Alergia Pediátrica era baja, no se incluyó a estos pacientes en el estudio. En 24 (66,7%) de los 36 pacientes con asma intermitente y en 34 (94,4%) de los 36 con asma leve persistente, se detectó deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) ($p= 0,003$). La comparación de los pacientes en función de la concentración de vitamina D y la cantidad de crisis asmáticas demostró que los pacientes con una concentración baja de vitamina D tuvieron más crisis durante el año previo ($p= 0,048$, $r= -0,234$).

En nuestro estudio, no se halló una diferencia significativa entre la prueba cutánea y la concentración de 25(OH)D ($p= 0,360$). Estos resultados son similares a los hallazgos del estudio de Tamašauskienė y col.²⁵

En nuestro estudio, se encontró una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la concentración sérica de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, aunque no fue estadísticamente significativa.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra es relativamente pequeño, lo que reduce la potencia del estudio. Las asociaciones estadísticamente insignificantes podrían cobrar significación en estudios futuros con tamaños de muestras más grandes. El estudio se llevó a cabo en un solo centro y no fue posible evaluar con precisión otros factores que afectan la concentración de vitamina D (alimentación, efectos del sol y estilo de vestimenta). Se desconocía la concentración de vitamina D de la madre durante el embarazo, no se utilizaron encuestas sobre la frecuencia alimentaria, no se investigaron las variantes genéticas de los RVD en las muestras de sangre y no se realizó un seguimiento estacional de los pacientes. Hasta donde sabemos, este estudio es el primero diseñado para controlar la concentración de vitamina D y la gravedad y el control del asma en pacientes en edad escolar de Turquía.

Debido al tamaño pequeño de las muestras de los ensayos incluidos en los análisis agrupados, las estimaciones del efecto son poco precisas, y esto no nos permitió realizar análisis de sensibilidad. Asimismo, dado que se cree que la vitamina D optimiza la respuesta a los corticoesteroides y tiene una función en la regulación del sistema inmunitario, hubiera sido relevante realizar análisis de subgrupos en los ensayos en los que se administró vitamina D como adyuvante para mejorar la eficacia clínica de otras formas de tratamiento del asma. Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible hacer estos análisis, y la estimación del efecto obtenida de los ensayos combinados, ya sea que hubieran usado vitamina D sola o como adyuvante (con corticoesteroides o inmunoterapia) podría enmascarar este efecto de interacción biológica. Ya que no existen suficientes ensayos para realizar comparaciones directas de intervenciones similares sobre variables estandarizadas y clínicamente relevantes, se vio limitada nuestra capacidad para detectar un efecto causal de una intervención específica.

A modo de conclusión, la deficiencia y la insuficiencia de vitamina D fueron más frecuentes en los niños con asma, en comparación con los niños del grupo de referencia. Por lo tanto, se sugiere que una menor concentración de vitamina D se asocia con un control deficiente del asma y una mayor gravedad de esta. ■

REFERENCIAS

- Horak F, Doberer D, Eber E, et al. Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(15-16):541-54.
- Önes U, Akçay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61(12):1448-53.
- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
- Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(2):73-5.
- Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):860-8.
- Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):137-45.
- Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):202-7.
- Asilsoy S. Vitamin D and allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9:1-7.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116(1):146-55.
- Della Giustina A, Landi M, Bellini F, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):27.
- National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Bethesda: National Institutes of Health; 2007.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51(1):1-14.
- Giner J. The American Thoracic Society/European Respiratory Society acceptability criteria for spirometry: asking too much or not enough?--Reply. *Respir Care* 2015;60(5):e114.
- Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(1):26-36.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
- Doğru M, Kırmızıbekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, et al. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164(4):319-25.
- Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(4):362-70.
- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):853-9.
- Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Vitamin D status of newborns in New Zealand. *Br J Nutr* 2010;104(7):1051-7.
- Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxy vitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. *Clin Exp Allergy* 2016;46(2):337-46.
- Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):52-8.
- Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum Vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):995-1000.
- Burns JS, Dockery DW, Neas LM, et al. Low dietary nutrient intakes and respiratory health in adolescents. *Chest* 2007;132(1):238-45.
- Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(2):140-6.
- Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)* 2015;51(6):321-7.

Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients

Merve Havan, M.D.^a, Cem H. Razi, M.D., Assoc. Prof.^b, Ayşe D. Bulus, M.D.^c,
Ali O. Köksal, M.D.^a and Nesibe Andıran, M.D., Assoc. Prof.^c

ABSTRACT

Background. The objective was to determine vitamin D levels in patients between the ages 6 and 18 years, followed for asthma, and the relation between vitamin D levels and asthma control and severity.

Materials and Methods. Patients with asthma and healthy volunteers between the ages 6 and 18 years were enrolled into the study as patient and control groups, respectively. Patient demographic information and clinical findings were recorded; a respiratory function test was performed. Body mass index (BMI), 25(OH) D, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, total IgE and eosinophil levels were determined for all patients. Asthma severity and control conditions were established based on GINA (Global Initiative for Asthma) criteria.

Results. Seventy two patients with asthma and 66 healthy children were included. Compared to the control group, decreased serum vitamin D levels were detected in patient group. Thirty eight (52.8%) patients in asthma patient group had vitamin D deficiency; in this group, asthma control was poor and asthma severity was significantly higher. No significant correlation was found between vitamin D levels and gender, obesity, respiratory functions, skin test, serum eosinophil and total IgE levels.

Conclusion. The frequency of vitamin D deficiency and insufficiency was higher in children with asthma, compared to the controls. Lower levels of vitamin D are associated with poor asthma control and increased asthma severity.

Key words: asthma, vitamin D, asthma control, asthma severity, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.336>

To cite: Havan M, Razi CH, Bulus AD, et al. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):336-342.

INTRODUCTION

Asthma is a chronic, inflammatory, respiratory tract disease accompanied by hypersensitivity of airways, recurring wheezing episodes, respiratory distress and coughing.¹ In the last 20-30 years, with the significant surge in asthma, the rate of clinically diagnosed asthma in children and adolescents has increased from 9% to 17%.² The results of ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) study conducted in 56 countries using the same methods, exhibit an asthma frequency varying between 1.6% - 36.8%.³

Vitamin D deficiency is a common health problem affecting approximately one million children and adolescents around the world.⁴ According to the data from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) only a quarter of the adolescents and adults in United States have sufficient levels of Vitamin D.⁵ In addition to its effects on calcium metabolism and bone development, it is also believed to be a potent immune system regulator having a potential role in various allergic diseases.⁶ The fact that Vitamin D receptors (VDR) are present in all cells (brain, heart, stomach, pancreas, mamilla, gonads, T and B lymphocytes, monocytes, lungs, etc.) except bones suggests vitamin D plays a role in the functions of tissues and that it could be associated with a variety of diseases.⁷

Viral infections are a known primary risk factor in the onset of asthma attack. During a viral infection, vitamin D is responsible from the production of *cathelicidin*, an antimicrobial polypeptide.

a. Pediatrics
b. Pediatric Allergy and Immunology
c. Pediatric Endocrinology
Keçiören Research and Educational Hospital, Ankara, Turkey.

E-mail address:
Ali O. Köksal, M.D.:
koksal6623@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-4-2016
Accepted: 1-23-2017

Research exhibits vitamin D supplements reduce upper respiratory tract infection significantly.^{8,9} vitamin D regulates inflammatory response by inhibiting the secretion of mediators such as interleukin 2 (IL-2) and interferon γ (IFN- γ) from T helper 1 cells and interleukin 4 (IL-4) from T helper 2 cells.¹⁰

The effect of vitamin D in inflammatory process also influences the response to steroid treatment, which has an important role in asthma treatment.¹¹

The aim of this study was to determine whether patients between the ages 6 and 18 years, followed for asthma, are vitamin D deficient and to investigate the relation between vitamin D levels and asthma control and severity.

MATERIALS AND METHODS

Design: cross-sectional trial.

The study group consisted of asthma patients with persistent wheezing and coughing admitted to the Department of Pediatric Allergy, of Keciören Training and Research Hospital, between April, and June 2014. Inclusion criteria were; being between 6 and 18 years old, having been diagnosed with current asthma. Exclusion criteria were; chronic disease, other than asthma (cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia.). The control group had no history of chronic disease, lower respiratory tract disease or wheezing, and the age and sex were consistent with the study group who had been admitted to the pediatric department for routine control.

A detailed survey was administered including demographic information, anthropometric measurements, prior vitamin D treatment, length and properties of asthma symptoms, current atopy status, drugs administered for asthma treatment, asthma management and severity for the last three months, asthma attacks within the previous year, all additional physician diagnosed diseases; physical examination was performed.

Ages, body weight, and height of all patients were recorded. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m²) and BMI percentile range was evaluated using Neyzi standards.¹² Pulmonary function test (PFT) was performed all patients. PFT was measured with an electronic spirometer (calibrated) at the Pediatric Allergy Polyclinic according to American Thoracic Society (ATS) criteria.¹³ A pediatric allergy nurse measured FEV1 and FVC by affixing a pin to subjects' noses. It was ensured that the patients had not used bronchodilators

within 6 hours, prior to procedure. Skin tests and atopy status of patients being followed for asthma diagnosis were recorded.

Severity of asthma attacks and control status were registered. Severity of attacks was categorized as intermittent, mild persistent, moderate persistent and serious persistent based on the symptoms and findings specified in GINA criteria.¹

Based on GINA criteria; asthma control status was categorized into three groups as well-controlled, partly- controlled, uncontrolled according to symptom frequency, activity restriction, waking up in the night, β 2 agonist use, PFT values (PEF, FEV1) and attack count in the previous year.¹

Additionally, peripheral venous blood samples from all patients were obtained to determine serum parameters calcium, phosphorus, alkaline phosphatase levels that can affect 25(OH)D, complete blood count (eosinophile percent), total IgE and vitamin D levels. Two milliliters of the venous blood samples taken from patients were transferred into two tubes with EDTA and one of them was used for hemogram analysis by using photometric method with a Beckman brand LH 780 equipment. Eosinophil count over 400 cells/mm³ was considered eosinophilia. Two milliliters of blood was directly taken into biochemistry tubes for the determination of serum Ca, P, ALP, and IgE. Blood samples placed in biochemistry tubes were rested in room temperature for 10 minutes. Following complete coagulation samples were centrifuged for 5 minutes at 4,500 rpm. Then they were frozen at -80 °C until all serum samples can be analyzed. Prior to analyses, samples were rested overnight at -20 °C and then thawed at + 4 °C.

From the samples; Ca, P, and ALP was measured using photometric method with a Beckman AU 680 brand equipment, and Total IgE was measured using nephelometric method with a Beckman Coulter Immage 800 brand equipment. IgE serum levels above 180 (international unit) IU/ml were considered elevated values.

Serum vitamin D levels were determined with 25(OH)D levels. 25(OH)D is the major circulatory form with a 2-3 weeks half-life that shows both the exogenous vitamin D intake and the endogenous production.¹⁴ Circulatory level of biologically active form 1,25(OH)₂D is one thousandth of 25(OH)D and has a short half-life (4-6 hours) that makes it unsuitable for ideal measurements. Two

milliliters of venous blood samples obtained for vitamin D measurements were placed into tubes with EDTA and 25(OH)D levels were determined with DiasoninLiasan brand equipment using chemiluminescenceimmunometric assay. Serum 25(OH)D levels below 15 ng/ml were considered vitamin D deficiency, levels between 15 and 20 ng/ml vitamin D insufficiency, level above 20 ng/ml normal and levels over 150 ng/ml were considered vitamin D intoxication.¹⁴

Ethical aspects

Our study was approved by the Keciören Training and Research Hospital Ethical Committee (No: B.10.4.İSM.4.06.68.49). Informed consent forms were obtained from the parents of all participants.

Statistical analysis

Data analysis was performed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 package program (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA). Identifying statistics for variables with normal distribution are given as mean \pm standard deviation, variables with non-normal distribution as median values (min – max), and nominal variables are presented as number of cases and percentages.

When the number of groups was two, the significance of differences among averages between the groups was analyzed with Student test and significance of difference between median values was determined with Mann Whitney Test. When the number of groups were more than two, the significance of differences among averages between the groups were determined with ANOVA variance analysis and significance of difference between median values were analyzed with Kruskal Wallis test. Nominal variables were evaluated with Pearson chi square or Fischer exact test. A result of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Seventy-two patients with asthma and 66 healthy children were enrolled into the study as patient and control groups, respectively. The median ages of the asthmatic and healthy control children were 10.28 ± 2.70 years and 10.81 ± 2.69 years, respectively ($p = 0.198$) (Table 1). Gender, age, height, weight and BMI were similar between the patients and control groups (Table 1).

Serum total IgE, Ca, P, ALP, eosinophil, FEV1 and FEV1/FVC levels measured for patients with asthma and control groups are presented in Table 1.

Skin test results were positive for 27 (37.5%) and negative for 45 (62.5%) patients followed for asthma.

Data related to vitamin D levels for asthma patients and control groups are presented in Table 2. A significant difference was found when serum vitamin D levels between asthma patients and control groups compared. Detailed investigation of our study groups' revealed 38 (52.8%) patients in asthma patient group and

TABLE 1. Demographic information of patient and control groups

	Asthma patient group n= 72	Control group n= 66	p
Gender n, (%)			
Female	38 (52.8)	36 (54.5)	
Male	34 (47.2)	30 (45.5)	0.830
Age*	10.28 ± 2.70	10.81 ± 2.69	0.198
BMI (kg/m ²)	18.92	19.07	0.460
BMI n, (%)			
> 95 percentile	8 (53.3)	7 (46.7)	
85-95 percentile	3 (25)	9 (75)	0.200
5-85 percentile	58 (54.2)	49 (45.8)	
< 5 percentile	3 (52.2)	1 (1.5)	
Total IgE*	178 ± 269.6	41.1 ± 76.85	0.000
Eosinophil*	224.2 ± 170.9	152.1 ± 171.3	0.003
Ca*	9.81 ± 0.38	9.81 ± 0.38	0.061
P*	4.35 ± 0.544	4.2 ± 0.62	0.551
ALP*	204 ± 84.9	198 ± 69.8	0.946
FEV1*	84.84 ± 12.25	96.15 ± 9.82	0.000
FEV1/FVC*	110.22 ± 5.69	112.77 ± 5.010	0.001

*mean \pm SD.

TABLE 2. Evaluation of asthma patient and control groups based on Vitamin D levels.

	Asthma patient group n= 72	Control group n= 66	p
Vitamin D level (ng/ml)*	14.44 ± 6.203	17.85 ± 6.67	0.004
Vitamin D level n, (%)			
Normal vitamin D level (>20 ng/ml)	14 (19.4)	23 (34.8)	0.041
Vitamin D insufficiency/deficiency (≤ 20 ng/ml)	58 (80.6)	43 (65.2)	

*mean \pm SD.

24 (38.4%) subjects in control group had vitamin D deficiency. Twenty (27.8%) patients in asthma patients group and 19 (28.8%) had vitamin D insufficiency.

Comparison of vitamin D levels according to the gender; there was no significant difference between two groups. Mean serum vitamin D levels in the asthma patient group were detected as 14.20 ± 6.74 ng/ml and 14.70 ± 5.63 ng/ml for females and males, respectively ($p=0.062$). In the control group, however, no significant difference between average serum vitamin D levels between females (16.10 ± 6.55 ng/ml) and males (19.96 ± 6.28 ng/ml) ($p=0.026$). When groups were classified in terms of vitamin D deficiency based on mean ages, no significant difference was found ($p=0.152$). No correlation was present between the groups in terms of vitamin D levels and Total IgE level and eosinophil count ($p > 0.05$). No significant association between vitamin D deficiency and FEV1 and FEV1/FVC was detected in neither patient nor control groups.

A significant difference was found between severity of asthma and vitamin D deficiency ($p=0.003$). Examining patients being followed for asthma for correlation between vitamin D deficiency and asthma control a significant difference between vitamin D deficiency and asthma management was detected ($p=0.004$). Detailed analysis of asthma patient group for asthma severity and asthma control status according to vitamin D deficiency also resulted in a significant difference (Table 3).

We also tried to determine the relationship between vitamin D level and age, gender, BMI, total IgE, eosinophil, FEV1, FEV1/FVC, asthma severity and control (Table 4). There were no correlation between vitamin D level and age, gender, BMI, total IgE, eosinophil, FEV1, FEV1/FVC. We found significant negative correlation between vitamin D deficiency and mild persistent asthma, uncontrolled asthma and partly controlled asthma (Table 4).

TABLE 3. According to vitamin D deficiency, detailed evaluation of patient group for asthma severity and control status

	Vitamin D deficiency (<15 ng/ml)	Vitamin D insufficiency (15-20 ng/ml)	Normal vitamin D level (>20 ng/ml)	<i>p</i>
Asthma severity n (%)				
Intermittent asthma	16 (44.4)	8 (22.2)	12 (33.3)	0.012
Mild persistent asthma	22 (61.1)	12 (33.3)	2 (5.6)	
Asthma control (%)				
Well-controlled	9 (36)	6 (24)	10 (40)	0.007
Partly controlled	23 (65.7)	8 (22.9)	4 (11.4)	
Uncontrolled	6 (50)	6 (50)	0 (0)	

TABLE 4. Correlation between vitamin D levels and patients variables

	Vitamin D deficiency (<15 ng/ml)		Vitamin D insufficiency (15-20 ng/ml)		Normal Vitamin D Level (>20 ng/ml)	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Gender	0.820	0.130	0.699	0.243	0.377	0.187
Age	0.389	0.114	0.343	0.331	0.519	0.100
BMI	0.924	0.228	0.551	0.149	0.874	0.056
Total Ig E	0.324	-0.650	0.265	-0.598	0.493	0.185
Eosinophil	0.307	-0.743	0.298	-0.412	0.264	0.192
FEV1	0.471	0.122	0.172	0.136	0.507	0.167
FEV1/FVC	0.190	0.633	0.104	0.136	0.228	0.549
Asthma Severity						
Intermittent asthma	0.078	-0.576	0.123	-0.654	0.094	0.732
Mild persistent asthma	0.015	-0.634	0.093	-0.745	0.132	0.672
Asthma control						
Well-controlled	0.436	-0.134	0.157	-0.402	0.284	0.094
Partly controlled	0.076	-0.094	0.108	-0.603	0.704	-0.132
uncontrolled	0.011	-0.671	0.031	-0.517	0.107	0.343

DISCUSSION

Asthma prevalence and vitamin D deficiency rates have been increasing worldwide. An increasing body of evidence supports the pleiotropic effects of vitamin D on various chronic disorders including those associated with immune regulatory function.¹⁴ Vitamin D deficiency has been shown to be a risk factor in the development of serious chronic diseases where inflammatory mechanisms play a role in the pathogenesis.¹⁵ In our study, we planned to investigate the effect of serum vitamin D levels and deficiency on the development, severity, and control of asthma.

Vitamin D levels are especially affected by seasonal changes. In the study by Freishtat et al. compared to summer months, in African-American asthma patients, vitamin D levels were shown to be statistically significantly lower in winter months.¹⁶ Therefore, our study was conducted in winter months.

Vitamin D levels have been shown to be statistically significantly lower in asthmatic children compared to the healthy children in studies of Mediterranean countries such as Italy, Cyprus, and Turkey, as well as Middle Eastern countries such as Iran and Qatar.^{7,15,16} In our study; the average serum vitamin D levels in the asthma patient group was found to be significantly lower compared to the control group ($p < 0.004$). When asthma patient group and control group was compared according to vitamin D deficiency and normal vitamin D levels, the number of cases with decreased vitamin D levels in the patient was found to be significantly higher than the control group ($p < 0.041$).

In the epidemiological studies; the increased amount vitamin D taken by mothers during pregnancy was found to be associated with reduced risk for recurring wheezing attacks at the age of three.¹⁷ Devereux et al reported decreased vitamin D intake during pregnancy resulted in significantly lower response to bronchodilator.¹⁸ In a study conducted in New Zealand, reduced 25(OH)D levels in cord blood was shown to increase respiratory tract infection and childhood wheezing.¹⁹ The limiting factor in these studies was failure to determine precisely the amount of vitamin D intake through nutrition and as supplement.

In recent studies, the effect of vitamin D on pulmonary functions was investigated.^{20,21} In a study conducted in North America on 1024 children with asthma, a positive correlation was

found between vitamin D deficiency and reduced FEV1.²¹ Searing et al. found a positive correlation between low vitamin D levels and FEV1 and FEV/FVC ratio.²² Following standardization according to age, gender, race, BMI and smoking history, the data review of the NHANNES III study conducted in United States of America by Black et al, a strong association was detected between serum vitamin D levels and FEV1 and FVC.²¹ In a cross sectional study conducted in Italy on asthma patients, a meaningful relation between reduced vitamin D levels and reduced FVC levels was found, however a statistically significant association between FEV1 and FEV1/FVC was not detected.²³ In our study a statistically relation between vitamin D deficiency and FEV1 and FEV1/FVC was not found.

The effect of vitamin D on asthma control and severity; appears as increased response to corticosteroids and reduced asthma exacerbation risk. Inhaled corticosteroids are medicines used with good response in asthma treatment that reduce symptoms and serious asthma exacerbation, improves respiratory functions and increase quality of life in asthma patients.¹¹

In the general population, the association of vitamin D with asthma thus far, there is an inverse relationship between sufficient levels of vitamin D and asthma medication use, and asthma severity indicators such as exacerbation and hospitalization in children with asthma.^{16,24}

In the study conducted on 100 children with asthma Searing et al. found an association between low serum vitamin D levels and high dose corticosteroid use and low respiratory function tests.²² In the same study, when dexamethasone and vitamin D was administered concurrently, MPK-1 and IL10 mRNA levels increased significantly more than the cases administered only dexamethasone.

In our study, there were 36 patients with intermittent and 36 mild persistent asthma. Since the number of patients with moderate or severe persistent asthma visiting Pediatric Allergy Department was low, these patients were not included in the study. In 24 (66.7%) of the 36 patients with intermittent asthma and 34 (94.4%) of the 36 mild persistent asthma patients, vitamin D deficiency (< 20 ng/ml) was detected ($p = 0.003$). Comparison of patients based on vitamin D level and number of attacks showed patients with low vitamin D levels had more attacks within the previous year ($p = 0.048$, $r = -0.234$).

In our study, a significant difference between skin test and 25(OH)D level was not found ($p=0.360$). These results are similar with the finding of the Tamašauskienė et al study.²⁵

In our study, correlation between Vitamin D deficiency and serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase was investigated but no statistically significant relationship was found.

There are some limitations in this study. First of all, the sample size is relatively small, which decreases the power of the study. Statistically insignificant associations might become significant in future studies with larger sample sizes. The study was conducted in a single center and out of the factors affecting Vitamin D levels (nutrition, sun effects and dressing style) could not be precisely evaluated. Vitamin D levels of the mother during pregnancy was unknown, eating frequency surveys were not utilized, VDR genetic variants were not investigated in blood samples, patients were not followed for seasonal evaluation. After supplemental vitamin use, Vitamin D deficient patients were not reevaluated. To the best of our knowledge, this study is the first trial to control design study both vitamin D level and severity and asthma control in school age patients in Turkey.

The small sample sizes of trials included in pooled analyses resulted in poor precision of effect estimates and prevented us from conducting sensitivity. Further, because vitamin D is thought to enhance the response to steroids and to play a role in the regulation of immune function, it would have been relevant to perform sub-group analyses on trials in which vitamin D was given as an adjunct to improve the clinical efficacy of other forms of asthma treatment. However, we could not perform such analyses and the effect estimates obtained from combining trials with vitamin D given alone or as an adjunct (to steroids and/or immunotherapy) may mask this biological interaction effect. In the absence of a sufficient number of trials that would allow direct comparisons of similar interventions on standardized and clinically important outcomes, our ability to detect a causal effect for a defined intervention was limited.

In conclusion, the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency was higher in children with asthma, compared to the controls. Therefore, we suggest that lower levels of vitamin D are associated with poor asthma control and increased asthma severity. ■

REFERENCES

- Horak F, Doberer D, Eber E, et al. Diagnosis and management of asthma - Statement on the 2015 GINA Guidelines. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(15-16):541-54.
- Önes U, Akçay A, Tamay Z, et al. Rising trend of asthma prevalence among Turkish schoolchildren (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006;61(12):1448-53.
- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
- Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(2):73-5.
- Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):860-8.
- Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):137-45.
- Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):202-7.
- Asilsoy S. Vitamin D and allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9:1-7.
- Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006;116(1):146-55.
- Della Gustina A, Landi M, Bellini F, et al. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):27.
- National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report 2007. Bethesda: National Institutes of Health; 2007.
- Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51(1):1-14.
- Giner J. The American Thoracic Society/European Respiratory Society acceptability criteria for spirometry: asking too much or not enough?--Reply. *Respir Care* 2015;60(5):e114.
- Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(1):26-36.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
- Doğru M, Kırmızıbekmez H, Yesiltepe Mutlu RG, et al. Clinical effects of vitamin D in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164(4):319-25.
- Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(4):362-70.
- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):853-9.
- Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Vitamin D status of newborns in New Zealand. *Br J Nutr* 2010;104(7):1051-7.
- Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, et al. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. *Clin Exp Allergy* 2016;46(2):337-46.
- Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum

- Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma and Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(1):52-8.
22. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum Vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):995-1000.
 23. Burns JS, Dockery DW, Neas LM, et al. Low dietary nutrient intakes and respiratory health in adolescents. *Chest* 2007;132(1):238-45.
 24. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(2):140-6.
 25. Tamašauskienė L, Gasiūnienė E, Lavinskienė S, et al. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)* 2015;51(6):321-7.

Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014

Neonatal mortality in Argentina. Situation analysis from 2005 to 2014

Dra. Juliana Z. Finkelstein^a, Dra. Mariana Duhau^{a,b}, Dra. María L. Fasola^b y
Lic. Paola Escobar^b

RESUMEN

Introducción. La mortalidad neonatal (MN) comprende las defunciones ocurridas los primeros 27 días de vida. Es el componente de la mortalidad infantil que disminuyó menos en los últimos 50 años. El objetivo fue analizar la evolución y las características de la MN en Argentina.

Población y métodos. Estudio descriptivo, ecológico de MN en Argentina entre 2005 y 2014, en el que se analizaron la evolución, las causas y la importancia de la prematuridad y el bajo peso al nacer. Se utilizaron registros de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación.

Resultados. La tasa de mortalidad neonatal descendió 19,2% (2005: 8,9‰; 2014: 7,2‰); su componente precoz (de 0 a 6 días), 20% (2005: 6,5‰; 2014: 5,2‰); y el tardío (de 7 a 27 días), 13% (2005: 2,3‰; 2014: 2‰). Las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas fueron la causa de más del 95% de las defunciones neonatales en el período. El peso relativo de las primeras disminuyó; el de las segundas aumentó. Los nacidos vivos pretérmino y con bajo peso presentaron mayor riesgo de muerte neonatal. Se observó menor descenso de la tasa de mortalidad neonatal específica cuanto menor era la edad gestacional y el peso al nacer.

Conclusión. En los últimos 10 años, se observó un importante descenso en la MN. Las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas fueron la causa de casi todas las defunciones en este grupo etario. La MN estuvo asociada al bajo peso al nacer y la prematuridad.

Palabras clave: mortalidad neonatal, recién nacido de bajo peso, prematuro, causas de mortalidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.343>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.343>

Cómo citar: Finkelstein JZ, Duhau M, Fasola ML, et al, Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):343-349.

INTRODUCCIÓN

La mortalidad neonatal comprende las defunciones ocurridas los primeros 27 días de vida. Es el componente de la mortalidad infantil más difícil de disminuir y, por ello, es denominado "mortalidad dura".¹

En Argentina, en los últimos 50 años, se constató un descenso en la tasa de mortalidad infantil (TMI) de 81,4%, mientras la tasa de mortalidad neonatal (TMN) descendió 71,8%^{1,2} (Figura 1). Un alto porcentaje de las defunciones neonatales continúan siendo reducibles.^{1,3}

La prematuridad y el bajo peso al nacer han sido relacionados con las defunciones neonatales, así como con una importante carga de enfermedad, con alta prevalencia de complicaciones a largo plazo.^{4,5}

El desarrollo de los servicios de neonatología en Argentina a partir de la década del ochenta, junto con los adelantos científicos y tecnológicos, que incluyeron la incorporación de los respiradores de alta frecuencia y del surfactante, contribuyeron al descenso de la mortalidad neonatal.³

Actualmente, los centros de alta complejidad en Argentina disponen de los recursos para diagnosticar y tratar la mayoría de los problemas de salud de los nacidos vivos. Sin embargo, aún se asisten partos en efectores de salud que no cuentan con las condiciones mínimas para atender una eventual complicación relacionada con el nacimiento.⁶

El objetivo de este trabajo fue analizar la evolución en los últimos 10 años y las características de la mortalidad neonatal en Argentina.

- a. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
b. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia, Ministerio de Salud de la Nación.

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

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016
Aceptado: 12-1-2017

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo ecológico de la mortalidad neonatal en Argentina sobre la base de los *Anuarios de Estadísticas Vitales*, que publicó la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). La última publicación disponible correspondió al año 2014.

Se analizaron datos de todos los nacidos vivos y todas las defunciones neonatales (subdivididas en dos componentes: precoces y tardías) ocurridas en Argentina.

La mortalidad neonatal comprendió las defunciones hasta los 27 días de vida. La tasa de mortalidad neonatal (TMN) relacionó las defunciones neonatales durante un año con el número de nacidos vivos registrados en el transcurso del mismo año y se expresó por 1000 nacidos vivos.⁴

La mortalidad neonatal estuvo compuesta por la mortalidad neonatal precoz (entre el nacimiento y los primeros 6 días de vida) y la neonatal tardía (entre los 7 y los 27 días de vida).

La tasa de mortalidad neonatal precoz (TMNp) y la tasa de mortalidad neonatal tardía (TMNt) se calcularon relacionando las defunciones de cada grupo de edad con los nacidos vivos y se expresaron por 1000 nacidos vivos.

Se analizó la evolución entre 2005 y 2014 de la TMN y sus componentes y la estructura de causas de la mortalidad neonatal. De los principales grupos de causas, se analizó el porcentaje de cada

causa desagregada. Se analizó la evolución de los porcentajes de nacimientos y defunciones según la edad gestacional al nacer (EGN) y según el peso al nacer (PN) y el riesgo específico de muerte en cada grupo.

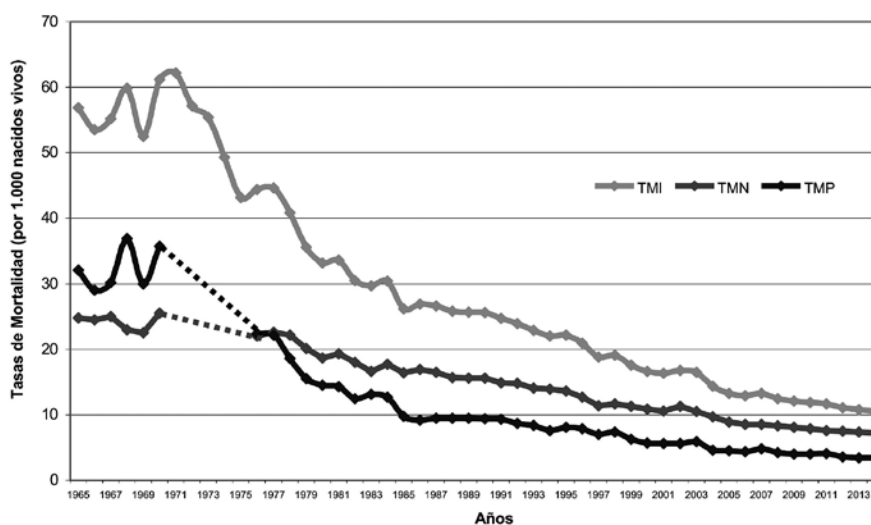
Se consideraron *nacidos vivos de término* aquellos con 37 semanas o más de EGN; *pretérmino*, cuando presentaban menos de 37 semanas de EGN; y *nacidos vivos muy prematuros y prematuros extremos* (MPyPE), aquellos con menos de 32 semanas de EGN.⁷ El riesgo de muerte en cada grupo de EGN se midió como TMN específica, relacionando las defunciones según la EGN con los nacidos vivos con la misma EGN, expresada por 1000 nacidos vivos.

Se consideraron *nacidos vivos de peso suficiente al nacer* aquellos cuyo PN fue 2500 g o más; *bajo peso al nacer* (BPN), cuando el peso fue menor a 2500 g; y *nacidos vivos con muy bajo peso al nacer* (MBPN), aquellos con menos de 1500 g.

El riesgo de muerte según el PN se midió como TMN específica, relacionando las defunciones según el PN con los nacidos vivos con el mismo PN, expresada por 1000 nacidos vivos.

Respecto de las consideraciones éticas, este trabajo tomó los datos de una fuente secundaria (*Estadísticas Vitales. Información básica*); su procesamiento por parte de la DEIS resguardó el secreto estadístico, por lo cual, para la realización de este estudio, no se requirió consentimiento.

FIGURA 1. Evolución de la tasa de mortalidad infantil y según componentes. República Argentina. Años 1965-2014



Fuente: DEIS. MSAL. Año 2014.

TMI: tasa de mortalidad infantil; TMN: tasa de mortalidad neonatal; TMP: Tasas de mortalidad pos-neonatal (por 1000 nacidos vivos).

RESULTADOS

En el año 2014, se registraron en Argentina, 777 012 nacidos vivos. De ellos, 8202 fallecieron antes de cumplir un año; 5576 muertes ocurrieron durante el período neonatal; 4019 fueron neonatales precoces, y el resto, tardías.

Durante los últimos 10 años, la TMI descendió 20,3%, mientras la TMN descendió 19,2% (2005: 8,9‰; 2014: 7,2‰).^{1,2} La TMNp disminuyó 20% (2005: 6,5‰; 2014: 5,2‰) y la TMNt disminuyó 13% (2005: 2,3‰; 2014: 2‰).

En el año 2014, la primera causa de muertes neonatales fueron las afecciones originadas en el período perinatal (68,3%), seguidas por las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (28,1%) y el resto de las causas (3,6%).

En la mortalidad neonatal precoz, la primera causa fueron las afecciones originadas en el período perinatal (69,4%), seguidas por las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (28,7%) y otras causas (1,9%). Y, en el caso de la mortalidad neonatal tardía, la primera causa también fueron las afecciones originadas en el período perinatal (65,4%), seguidas por las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (26,7%) y otras causas (7,9%).

En los últimos 10 años, se observó una disminución del peso relativo en la mortalidad neonatal de las afecciones perinatales

(2005: 72,9%; 2014: 68,3%), mientras aumentaba el de las malformaciones congénitas (2005: 23,1%; 2014: 28,1%).

En el año 2014, las afecciones perinatales fueron la causa de 3807 defunciones neonatales (68,3%). Dentro de este grupo de causas, se observaron, en primer lugar, los trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (28,5%), seguidos por la dificultad respiratoria del recién nacido (20,3%), otras afecciones respiratorias (12,1%) y la sepsis bacteriana del recién nacido (12%).

En la mortalidad neonatal precoz, se observaron, también en primer lugar, los trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (31,6%), seguidos por dificultad respiratoria del recién nacido (22,3%), otras afecciones respiratorias (12,8%) y la sepsis bacteriana del recién nacido (8%).

En el período neonatal tardío, en primer lugar, se observó la sepsis bacteriana del recién nacido (22,7%), luego los trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (20%), la dificultad respiratoria del recién nacido (15%) y otras afecciones respiratorias (9,9%) (Tabla 1).

En el año 2005, dentro de las defunciones neonatales por afecciones perinatales, la primera causa había sido la dificultad respiratoria del recién nacido (28,5%), luego otras afecciones respiratorias (12,2%), los trastornos relacionados

TABLA 1. Defunciones neonatales y sus componentes por afecciones perinatales. República Argentina. Año 2014

Causas de mortalidad	Total		Neonatales		Tardías	
	N	%	N	%	N	%
Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	3807	100	2788	100	1019	100
Recién nacido afectado por factores maternos y complicaciones del embarazo, trabajo de parto y parto	135	3,5	114	4,1	21	2,1
Trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal	1084	28,5	880	31,6	204	20,0
Traumatismo del nacimiento	3	0,1	2	0,1	1	0,1
Hipoxia intrauterina y asfixia del nacimiento	176	4,6	146	5,2	30	2,9
Dificultad respiratoria del recién nacido	775	20,4	622	22,3	153	15,0
Neumonía congénita	46	1,2	32	1,1	14	1,4
Otras afecciones respiratorias del recién nacido	459	12,1	358	12,8	101	9,9
Sepsis bacteriana del recién nacido	455	12,0	224	8,0	231	22,7
Onfalitis del recién nacido con o sin hemorragia leve	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Trastornos hemorrágicos y hematológicos del recién nacido	199	5,2	114	4,1	85	8,3
Resto de las afecciones perinatales	475	12,5	296	10,6	179	17,6

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2014.

con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (23,5%), seguidos por la sepsis bacteriana del recién nacido (10%).

El segundo grupo de causas de muerte neonatal en 2014 fueron las malformaciones congénitas, responsables de 1570 defunciones (28,1%). Las malformaciones cardíacas presentaron el mayor peso relativo, independientemente del intervalo de edad considerado (25,4% de las defunciones neonatales, 18% de las neonatales precoces y 45,9% de las neonatales tardías)^{1,3,4} (Tabla 2).

En el año 2005, las malformaciones congénitas habían sido la causa de 1460 defunciones neonatales. Las malformaciones cardíacas representaron 24,9% de las defunciones neonatales, 18,4% de las neonatales precoces y 41,1% de las neonatales tardías.

En el año 2014, en Argentina, los nacidos vivos pretérmino representaron 8,4% de los nacimientos y 64,7% de las defunciones neonatales; y los nacidos vivos MPyPE representaron 1,2% de los nacimientos y 46,4% de las defunciones neonatales. El 1,3% de los informes estadísticos de nacido vivo (IENV) y 13,7% de los informes estadísticos de defunción (IED) neonatales no tenían registro del dato de EGN. El riesgo de muerte neonatal de los nacidos vivos MPyPE fue 5 veces mayor que en los prematuros y 164,8 veces mayor que en los nacidos vivos de término (Tabla 3).

Debe señalarse que estas tasas específicas solo deben ser interpretadas como una aproximación, debido al elevado porcentaje de defunciones neonatales sin registro de EGN en los IED, que podría alterar significativamente la TMN específica según la EGN.

TABLA 2. Defunciones neonatales y sus componentes por malformaciones congénitas. República Argentina. Año 2014

Causas de mortalidad	Total		Neonatales Precoces		Tardías	
	N	%	N	%	N	%
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	1570	100	1154	100	416	100
Hidrocefalo congénito y espina bífida	55	3,5	46	4,0	9	2,2
Otras malformaciones congénitas del sistema nervioso	170	10,8	156	13,5	14	3,4
Malformaciones congénitas del corazón	399	25,4	208	18,0	191	45,9
Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio	80	5,1	36	3,1	44	10,6
Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas	97	6,2	69	6,0	28	6,7
Otras causas	769	49,0	639	55,4	130	31,3

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2014.

TABLA 3. Comparación del riesgo de muerte neonatal según intervalos de edad gestacional. Nacidos vivos, defunciones neonatales y tasas de mortalidad neonatal específica según intervalos de edad gestacional. República Argentina. Años 2005 y 2014

		2005	2014	Variación porcentual
Total	Nacidos vivos	712 220	777 012	9,1%
	Defunciones	6307	5576	-11,6%
	TMN (por 1000 NV)	8,9	7,2	-19,1%
< 32 semanas de edad gestacional	Nacidos vivos	7319	9240	26,2%
	Defunciones	2131	2589	21,5%
	TMNesp (por 1000 NV)	291,2	280,2	-3,8%
< 37 semanas de edad gestacional	Nacidos vivos	54 635	65 083	19,1%
	Defunciones	3099	3609	16,5%
	TMNesp (por 1000 NV)	56,7	55,5	-2,1%
≥ 37 semanas de edad gestacional	Nacidos vivos	635 616	702 022	10,4%
	Defunciones	1146	1204	5,1%
	TMNesp (por 1000 NV)	1,8	1,7	-5,6%
Sin especificar	Nacidos vivos	21 969	9907	-54,9%
	Defunciones	2062	763	-63,0%

TMN: tasa de mortalidad neonatal; NV: nacidos vivos; TMNesp: TMN específica.

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2014.

En los últimos 10 años, el número de nacidos vivos prematuros aumentó 19,1%; el de MPyPE se incrementó 26,2%; mientras la ausencia de registro de dato disminuyó 54,9%. Las defunciones neonatales de nacidos vivos pretérmino se incrementaron 16,5%; de MPyPE aumentaron 21,9%; mientras que la ausencia de registro de dato disminuyó 63% (Tabla 3).

Entre 2005 y 2014, la TMN específica en MPyPE disminuyó 3,8%; la TMN específica para los prematuros disminuyó 2,1%; mientras la TMN específica en los nacidos vivos de término disminuyó 5,6% (Tabla 3).

Con respecto al PN, en el año 2014, los nacidos vivos en Argentina con BPN representaron 7,1% de los nacimientos y 66,3% de las defunciones neonatales; y los nacidos vivos de MBPN representaron 1,1% de los nacimientos y 48,5% de las defunciones neonatales. En el mismo año, no hubo registro del PN en 0,9% de los IENV y en 11,4% de los IED neonatales. El riesgo de muerte neonatal de los nacidos vivos con MBPN fue 4,6 veces mayor que en los BPN y 182,6 veces mayor que en los nacidos vivos con peso suficiente (Tabla 4). Debe recordarse que estos valores deben ser interpretados como aproximaciones.

En cuanto a la evolución de los nacidos vivos según el PN en los últimos 10 años, el número de nacidos vivos con BPN aumentó 8,1%; el de nacidos vivos con MBPN aumentó 11,8%; mientras la ausencia de registro de ese dato disminuyó 20,6%.

Respecto a la evolución de las defunciones neonatales de nacidos vivos con BPN, se observó que disminuyeron 9,4%; la mortalidad de los nacidos vivos con MBPN disminuyó 5,4%; mientras la ausencia de registro del dato disminuyó 14% (Tabla 4).

Entre 2005 y 2014, la TMN específica para MBPN registró un descenso de 15,2%; la TMN específica para BPN, 16,3%; y la TMN específica para nacidos vivos con peso suficiente, 26,1% (Tabla 4).

El 59% de las defunciones neonatales de 2014 pudieron haberse reducido: 28,3% mediante el tratamiento adecuado y oportuno del recién nacido, 26,6% mediante el cuidado continuo durante todo el período perinatal y el resto (4,1%) correspondió a otras categorías de reducibilidad.^{1,3}

No puede realizarse el análisis de la evolución de la mortalidad neonatal según los criterios de reducibilidad, ya que la clasificación fue revisada en el año 2011 en función de los adelantos en el conocimiento médico y la disponibilidad de tecnologías. La clasificación vigente entre los años 2005 y 2010 no permite comparaciones con la actual.

DISCUSIÓN

Durante los últimos 10 años, la TMI descendió 20,3%; la TMN, 19,2%; la TMN_p, 20%; y la TMN_t, 13%. Las afecciones perinatales y las malformaciones congénitas fueron la causa de, aproximadamente, 95% de las defunciones. El peso relativo de las primeras disminuyó mientras aumentaba el de las segundas. En la evolución de las TMN específicas

Tabla 4. Comparación del riesgo de muerte neonatal según intervalos de peso al nacer. Nacidos vivos, defunciones neonatales y tasas de mortalidad neonatal específica según intervalos de peso al nacer. República Argentina. Años 2005 y 2014

		2005	2014	Variación porcentual
Total	Nacidos vivos	712 220	777 012	9,1%
	Defunciones	6307	5576	-11,6%
	TMN (por 1000 NV)	8,9	7,2	-19,1%
< 1500 gramos	Nacidos vivos	7793	8714	11,8%
	Defunciones	2852	2705	-5,2%
	TMNesp (por 1000 NV)	366	310,4	-15,2%
< 2500 gramos	Nacidos vivos	51 024	55 182	8,1%
	Defunciones	4083	3698	-9,4%
	TMNesp (por 1000 NV)	80	67	-16,3%
≥ 2500 gramos	Nacidos vivos	661 196	714 547	8,1%
	Defunciones	1488	1245	-16,3%
	TMNesp (por 1000 NV)	2,3	1,7	-26,1%
Sin especificar	Nacidos vivos	9173	7283	-20,6%
	Defunciones	736	633	-14,0%

TMN: tasa de mortalidad neonatal; NV: nacidos vivos; TMNesp: TMN específica.

Fuente: DEIS. MSAL. Año 2014.

según el PN y la EGN, se observó un descenso menor cuanto menor era la EGN y el PN.

El hecho de que la TMN haya disminuido en los últimos 10 años menos que la TMI se tradujo en el aumento de su peso relativo dentro de la mortalidad infantil, que acompañó la tendencia mundial.⁴

La estructura de causas de la mortalidad neonatal en Argentina fue similar a las causas de muerte durante el primer mes de vida en el mundo, donde se destacaron las afecciones perinatales, luego, las causas infecciosas (en Argentina, representaron un porcentaje marginal) y, en tercer lugar, las malformaciones congénitas.⁸

La dificultad en el descenso del riesgo de muerte, particularmente, entre los MPyPE y los de MBPN, parece dar cuenta de la dificultad de modificar este núcleo duro de la mortalidad neonatal, pero seguramente también resulte influida por la mejora de la calidad de los registros.

Argentina presenta porcentajes de prematuridad y BPN similares a los países desarrollados, sin embargo, los resultados del cuidado neonatal son diferentes.

En el mundo, 11% de los nacidos vivos nace con BPN.⁹ En muchos países en desarrollo, se constatan altos porcentajes de nacidos vivos no pesados al nacer¹⁰ y, a pesar de ello, se encuentran países con 16% de BPN.

En el año 2014, en Argentina, nacieron 7,1% de los nacidos vivos con BPN. Esta situación es similar a la de los países desarrollados con los registros más bajos de BPN⁹ (Francia: 7%; Italia: 7%; y Reino Unido: 7%). Sin embargo, la TMN es mayor en Argentina que en estos países¹¹ (Francia: 2‰; Italia: 2‰; y Reino Unido: 2‰). Hay 5 países que tienen un porcentaje menor de BPN: Australia (6%), Chile (6%), Canadá (6%), Irlanda (5%) y Finlandia (4%), y todos tienen TMN menor que Argentina.

El 11% de los nacidos vivos en todo el mundo es pretérmino, con un rango entre 5% y 18% en los distintos países.⁷ En 2014, en Argentina, este porcentaje fue 8,4%. Esta situación es similar a la de los países desarrollados (8,6%).¹²

En el mundo, 73% de los nacimientos son atendidos en instituciones de salud.¹³ En Argentina, el 99,4% de los partos son institucionales, sin embargo, las condiciones para afrontar las eventuales complicaciones de un parto no son homogéneas en las distintas instituciones.

La Organización Mundial de la Salud

estableció los requisitos mínimos con los que deben contar las maternidades, denominados "condiciones obstétricas y neonatales esenciales" (CONE). En Argentina, en el año 2004, 38% de las maternidades públicas cumplían las CONE y, en el año 2009, las cumplían 44%.¹⁴

El Ministerio de Salud de la Nación, junto con UNICEF, identificaron incumplimientos en los servicios de neonatología en la planta física (48,2%), del equipamiento e instrumental (39,7%) y del recurso humano: médicos (44,1%) y enfermería (78,3%).¹⁵

El cuidado del embarazo debe ser complementado con la mejora en la identificación de riesgo; todas las maternidades deben disponer de las CONE y deben fortalecerse las redes de atención para garantizar los cuidados necesarios. El equipamiento, la disponibilidad de recursos humanos, particularmente de enfermería, resultan insumos esenciales a la hora de garantizar la calidad del cuidado neonatal.

En el año 2008, Argentina creó el Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas para dar respuesta a la primera causa de defunciones neonatales por malformaciones congénitas. Sin embargo, tanto en términos absolutos como relativos, las muertes por esta causa no han disminuido, lo cual debe estudiarse con mayor profundidad en un estudio específico que dé cuenta de los resultados y el impacto del Programa. La mejora de la calidad de los cuidados pre- y posquirúrgicos de los neonatos resulta indispensable para contribuir a la disminución de la mortalidad por esta causa.

Entre las debilidades de este trabajo, debe señalarse que se analizaron datos publicados por la DEIS, provenientes del Sistema de Estadísticas Vitales, basados en los IENV e IED, y que el subregistro del evento (nacimiento o defunción) o la incorrecta identificación de la causa de muerte en los IED podrían afectar los resultados del análisis. La falta de registro de datos en los IENV y en los IED descritos, así como la inconsistencia de algunos datos que pudiera presentarse (principalmente, entre EG y PN), constituyen, además, debilidades propias de las fuentes utilizadas.

Es importante entender la relevancia del llenado adecuado y completo de todos los registros médicos, que incluyen los IENV y los IED, que son fundamentales para la definición de políticas sanitarias.

Finalmente, entre las fortalezas del estudio, puede señalarse que, debido a que más del

99% de los nacimientos en nuestro país son institucionales y que la confección simultánea de los IED y el certificado de defunción son obligatorios para la inhumación de los cuerpos, se cuenta con una muy buena cobertura de registro de estos eventos.

CONCLUSIÓN

En los últimos 10 años, en Argentina, se constató un descenso de la TMN de 19,2% a expensas, principalmente, de la TMNp. Las causas de la mortalidad neonatal en más del 95% de los casos fueron las *afecciones perinatales* (sobre todo, las afecciones respiratorias) y las *malformaciones congénitas*. La prematuridad y el BPN estuvieron fuertemente relacionados con las defunciones en el período neonatal. ■

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. Año 2014. Buenos Aires: Diciembre 2015;5(58). [Acceso: 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro58.pdf>.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad, infancia y Adolescencia. Salud Materno Infantil. Diagnóstico de situación República Argentina, 2005-2014. Buenos Aires, 2016. [Acceso: 5 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000787cnt-lecturas-del-anuario-2014.pdf>.
3. Finkelstein JZ, Duhau M, Abeyá Gilardon E, et al. Mortalidad infantil en Argentina. 3.ª revisión de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):352-8.
4. Finkelstein JZ, Duhau M, Speranza A, et al. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):216-22.
5. Gomella T, Cunningham M, Eyal F, et al. Retardo de crecimiento intraútero (lactante pequeño para la edad gestacional). En: Gomella TL, Eyal F, Zenk K. *Neonatología*. 4.ª ed. Madrid: Panamericana; 2002. Págs.524-31.
6. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil. República Argentina, 2003-2012. Buenos Aires, 2014. [Acceso: 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf.
7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72.
8. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117-71.
9. Banco Mundial. World Development Indicators: Nutrition intake and supplements. [Acceso: 1 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://wdi.worldbank.org/table/2.19>.
10. UNICEF. Tracking Progress on Chile and Maternal Nutrition. A survival and development priority 2009. New York; 2009. [Acceso: 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.unicef.org/publications/files/Tracking_Progress_on_Child_and_Maternal_Nutrition_EN_110309.pdf.
11. Banco Mundial. World Development Indicators: Mortality. [Acceso: 1 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://wdi.worldbank.org/table/2.21>.
12. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (eds). World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: March of Dimes - PMNCH - Save the Children - WHO; 2012. [Acceso: 6 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntooosoon-report.pdf.
13. UNICEF. The State of the World's Children 2016. A fair chance for every child. Junio, 2016. [Acceso: 12 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.unicef.org/publications/files/UNICEF_SOWC_2016.pdf.
14. Speranza A, Lomuto C, Santa María C, et al. Evaluación de maternidades públicas argentinas, 2010-2011. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(9):43-7.
15. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Estudio de las Muertes de Menores de 5 años en la Argentina. Buenos Aires, 2007. [Acceso: 3 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000273cnt-s15-documento-final-emma-2007-1.pdf>.

Neonatal mortality in Argentina. Situation analysis from 2005 to 2014

Juliana Z. Finkelstein, M.D.^a, Mariana Duhau, M.D.^{ab}, María L. Fasola, M.D.^b and Paola Escobar, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. Neonatal mortality (NM) refers to deaths occurring between birth and 27 days of life. This component of infant mortality has shown the least reduction over the past 50 years. The objective of this study was to analyze the course and characteristics of NM in Argentina.

Population and methods. This was a descriptive, ecological study of NM in Argentina conducted between 2005 and 2014 to analyze its course, causes, and the relevance of prematurity and a low birth weight. Records of the Health Statistics and Information Department of the Ministry of Health of Argentina were used.

Results. The neonatal mortality rate reduced by 19.2% (2005: 8.9‰; 2014: 7.2‰); the early component (between birth and 6 days of life), by 20% (2005: 6.5‰; 2014: 5.2‰); and the late component (between 7 and 27 days of life), by 13% (2005: 2.3‰; 2014: 2‰). Disorders originating in the perinatal period and congenital malformations were the cause of more than 95% of neonatal deaths in this period. The relative significance of disorders originating in the perinatal period reduced, but that of congenital malformations increased. Preterm and low birth weight live births had the greatest risk of neonatal death. A younger gestational age and a lower birth weight resulted in a lower reduction of specific neonatal mortality rate.

Conclusion. In the past 10 years, NM has reduced significantly. Disorders originating in the perinatal period and congenital malformations were the cause of almost all deaths in this age group. NM was associated with a low birth weight and prematurity.

Key words: neonatal mortality, low birth weight infant, preterm infant, mortality causes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.343>

To cite: Finkelstein JZ, Duhau M, Fasola ML, et al. Neonatal mortality in Argentina. Situation analysis from 2005 to 2014. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):343-349.

- a. Department of Public Health, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires.
- b. National Board of Maternity, Childhood, and Adolescence, Ministry of Health of Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, MSAL).

E-mail address:

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

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-13-2016
Accepted: 1-12-2017

INTRODUCTION

Neonatal mortality includes deaths occurred in the first 27 days of life. It is the component of infant mortality that is harder to reduce, so it is also called "hard mortality."¹

In the past 50 years, in Argentina, infant mortality rate (IMR) has reduced by 81.4% whereas neonatal mortality rate (NMR) reduced by 71.8%^{1,2} (Figure 1). A high percentage of neonatal deaths could still be reduced.^{1,3}

Prematurity and a low birth weight have been associated with neonatal deaths, as well as with a high burden of disease and a high prevalence of long-term complications.^{4,5}

The development of neonatology services in Argentina as of the 1980s, together with scientific and technological advances –including the use of high-frequency ventilators and surfactants–, have contributed to the reduction of neonatal mortality.³

At present, tertiary care facilities in Argentina have the resources to diagnose and treat most health issues observed in live births. However, still some births take place in health facilities that lack the minimal resources to respond in case of delivery complications.⁶

The objective of this study was to analyze the course of neonatal mortality in the past 10 years and its characteristics in Argentina.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, ecological study of neonatal mortality conducted in Argentina based on the vital statistics annual reports published by the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadísticas e Información de Salud, DEIS). The latest publication corresponded to 2014.

Data regarding all live births and all neonatal deaths (sub-divided into two components: early and late) occurred in Argentina were analyzed.

Neonatal mortality included deaths occurring between birth and 27 days of life. Neonatal mortality rate (NMR) established a relationship between neonatal deaths occurred over a 1-year period and the number of recorded live births over that same year, and was expressed per 1000 live births.⁴

Neonatal mortality included early neonatal mortality (deaths occurring between birth and 6 days of life) and late neonatal mortality (those occurring between 7 and 27 days of life).

Early neonatal mortality rate (ENMR) and late neonatal mortality rate (LNMR) were estimated by establishing a relationship between deaths in each age group and live births, and were expressed per 1000 live births.

The course of NMR between 2005 and 2014, together with its components and the structure of neonatal mortality causes, was analyzed. The percentage of each disaggregated cause was analyzed for the main groups of causes. The course of birth and death percentages was analyzed by gestational age at birth (GAB) and birth weight (BW), and the specific risk of death in each group.

Full-term live births were those infants born at a gestational age (GA) of 37 weeks or more; *preterm live births*, those born at a GA of less than 37 weeks; and *very preterm and extremely preterm*

(VP&EP) live births, those born at a GA of less than 32 weeks.⁷ The risk of death in each GAB group was measured as specific NMR by relating deaths by GAB to live births with the same GAB, expressed per 1000 live births.

Adequate birth weight live births were those born with 2500 g or more; *low birth weight* (LBW) live births, those born with less than 2500 g; and *very low birth weight* (VLBW) live births, those born with less than 1500 g.

The risk of death by BW was measured as specific NMR by relating deaths by BW to live births with the same BW, expressed per 1000 live births.

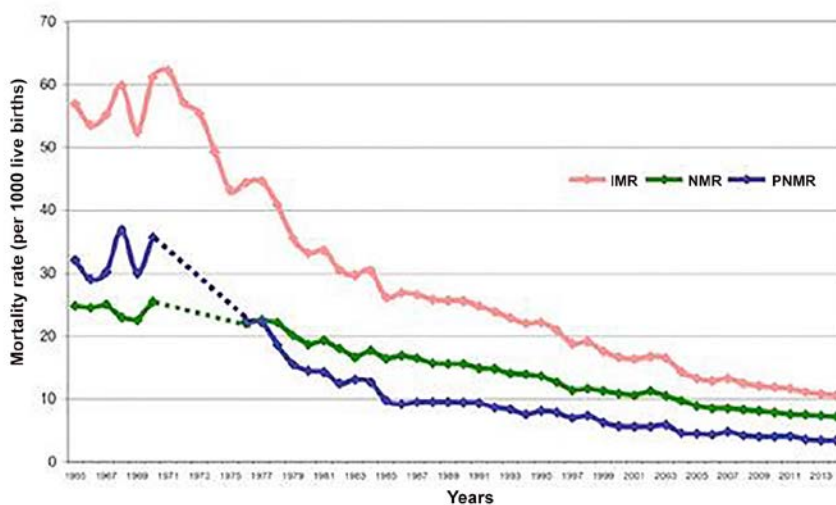
Regarding ethical considerations, it should be noted that data used in this study were obtained from a secondary source (Vital Statistics - Basic information). Data processing by the DEIS protects statistical secrecy, so no consent was required for this study.

RESULTS

In 2014, 777 012 live births were recorded in Argentina. Of these, 8202 infants died before turning 1 year old; 5576 deaths occurred in the neonatal period; 4019 corresponded to early neonatal deaths and the rest, to late neonatal deaths.

Over the past 10 years, IMR reduced by 20.3% whereas NMR decreased by 19.2% (2005: 8.9‰; 2014: 7.2‰).^{1,2} ENMR reduced by 20% (2005:

FIGURE 1. Course of neonatal mortality rate and by component. Argentina. Years 1965-2014



Source: DEIS. MSAL. Year 2014.

IMR: infant mortality rate; NMR: neonatal mortality rate; PNMR: post-neonatal mortality rate (per 1000 live births).

6.5‰; 2014: 5.2‰) and LNMR, by 13% (2005: 2.3‰; 2014: 2‰).

In 2014, the leading cause of neonatal death were disorders originating in the perinatal period (68.3%), followed by congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (28.1%), and other causes (3.6%).

Regarding early neonatal mortality, the leading cause of neonatal death were disorders originating in the perinatal period (69.4%), followed by congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (28.7%), and other causes (1.9%). In term of late neonatal mortality, the leading cause of neonatal death were disorders originating in the perinatal period (65.4%), followed by congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (26.7%), and other causes (7.9%).

Over the past 10 years, the relative significance of disorders originating in the perinatal period in neonatal mortality has decreased (2005: 72.9%; 2014: 68.3%) whereas that of congenital malformations increased (2005: 23.1%; 2014: 28.1%).

In 2014, disorders originating in the perinatal period were the cause of 3807 neonatal deaths (68.3%). This group of causes was led by disorders of newborn related to length of gestation and fetal growth (28.5%), followed by respiratory distress of newborn (20.3%), other respiratory distress of newborn (12.1%), and bacterial sepsis of newborn (12%).

In the group of early neonatal mortality, the leading cause were also disorders of newborn related to length of gestation and fetal growth (31.6%), followed by respiratory distress of newborn (22.3%), other respiratory distress of newborn (12.8%), and bacterial sepsis of newborn (8%).

In the group of late neonatal mortality, the leading cause was bacterial sepsis of newborn (22.7%), followed by disorders of newborn related to length of gestation and fetal growth (20%), respiratory distress of newborn (15%), and other respiratory distress of newborn (9.9%) (Table 1).

In 2005, within neonatal deaths caused by disorders originating in the perinatal period, the leading cause was respiratory distress of newborn (28.5%), followed by other respiratory distress of newborn (12.2%), disorders of newborn related to length of gestation and fetal growth (23.5%), and bacterial sepsis of newborn (10%).

The second group of causes of neonatal mortality in 2014 corresponded to congenital malformations, which accounted for 1570 deaths (28.1%). The greatest relative significance in this group corresponded to heart malformations, regardless of age range (25.4% of neonatal deaths, 18% of early neonatal deaths, and 45.9% of late neonatal deaths)^{1,3,4} (Table 2).

In 2005, congenital malformations were the cause of 1460 neonatal deaths. Heart malformations accounted for 24.9% of neonatal

TABLE 1. Neonatal deaths and neonatal mortality components by perinatal condition. Argentina. Year 2014

Mortality causes	Total		Neonatal Early		Late	
	N	%	N	%	N	%
Certain conditions originating in the perinatal period	3807	100	2788	100	1019	100
Neonborn affected by maternal factors and by complications related to pregnancy, labor and delivery	135	3.5	114	4.1	21	2.1
Disorders of newborn related to length of gestation and fetal growth	1084	28.5	880	31.6	204	20.0
Birth trauma	3	0.1	2	0.1	1	0.1
Intrauterine hypoxia and birth asphyxia	176	4.6	146	5.2	30	2.9
Respiratory distress of newborn	775	20.4	622	22.3	153	15.0
Congenital pneumonia	46	1.2	32	1.1	14	1.4
Other respiratory distress of newborn	459	12.1	358	12.8	101	9.9
Bacterial sepsis of newborn	455	12.0	224	8.0	231	22.7
Omphalitis of newborn, with or without mild hemorrhage	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hemorrhagic and hematological disorders of newborn	199	5.2	114	4.1	85	8.3
Other disorders originating in the perinatal period	475	12.5	296	10.6	179	17.6

Source: DEIS. MSAL. Year 2014.

deaths, 18.4% of early neonatal deaths, and 41.1% of late neonatal deaths.

In 2014, in Argentina, preterm live births accounted for 8.4% of all births, and for 64.7% of neonatal deaths, whereas VP&EP live births corresponded to 1.2% of all live births and 46.4% of neonatal deaths. Besides, 1.3% of live birth statistical reports (LBSRs) and 13.7% of neonatal death statistical reports (DSRs) failed to record GAB. The risk of neonatal death among VP&EP live births was 5 times higher than among preterm live births, and 164.8 times higher than among full-term live births (Table 3).

It is worth noting that these specific rates should only be interpreted as an approximation because there is a high percentage of neonatal DSRs that fail to record GAB, and this may significantly affect specific NMR by GAB.

Over the past 10 years, the number of preterm live births increased by 19.1%; that of VP&EP live births, by 26.2%; and failure to record data reduced by 54.9%. Neonatal deaths of preterm live births increased by 16.5%; that of VP&EP live births, by 21.9%; and failure to record data reduced by 63% (Table 3).

Between 2005 and 2014, specific NMR among VP&EP live births decreased by 3.8%; among preterm live births, by 2.1%; and among full-term live births, by 5.6% (Table 3).

Regarding BW, in 2014 in Argentina, preterm live births with LBW accounted for 7.1% of all births, and for 66.3% of neonatal deaths, whereas VLBW live births corresponded to 1.1% of all live births, and 48.5% of neonatal deaths. That same year, 0.9% of LBSRs and 11.4% of neonatal DSRs failed to record BW data. The risk of neonatal

TABLE 2. Neonatal deaths and neonatal mortality components by congenital malformations. Argentina. Year 2014

Mortality causes	Total		Neonatal Early		Late	
	N	%	N	%	N	%
Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities	1570	100	1154	100	416	100
Congenital hydrocephalus and spina bifida	55	3.5	46	4.0	9	2.2
Other congenital malformations of the nervous system	170	10.8	156	13.5	14	3.4
Congenital malformations of heart	399	25.4	208	18.0	191	45.9
Other congenital malformations of circulatory system	80	5.1	36	3.1	44	10.6
Down's syndrome and other chromosomal abnormalities	97	6.2	69	6.0	28	6.7
Other causes	769	49.0	639	55.4	130	31.3

Source: DEIS. MSAL. Year 2014.

TABLE 3. Comparison of neonatal mortality risk by gestational age range. Live births, neonatal deaths, and specific neonatal mortality rates by gestational age range. Argentina. Years 2005 and 2014

		2005	2014	Percent variation
Total	Live births	712 220	777 012	9.1%
	Deaths	6307	5576	-11.6%
	NMR (per 1000 LBs)	8.9	7.2	-19.1%
< 32 weeks of gestational age	Live births	7319	9240	26.2%
	Deaths	2131	2589	21.5%
	Specific NMR (per 1000 LBs)	291.2	280.2	-3.8%
< 37 weeks of gestational age	Live births	54 635	65 083	19.1%
	Deaths	3099	3609	16.5%
	Specific NMR (per 1000 LBs)	56.7	55.5	-2.1%
≥ 37 weeks of gestational age	Live births	635 616	702 022	10.4%
	Deaths	1146	1204	5.1%
	Specific NMR (per 1000 LBs)	1.8	1.7	-5.6%
Unspecified	Live births	21 969	9907	-54.9%
	Defunciones	2062	763	-63.0%

NMR: neonatal mortality rate; LBs: live births.

Source: DEIS. MSAL. Year 2014.

death among VLBW live births was 4.6 times higher than among those born with LBW, and 182.6 times higher than among those born with an adequate weight (Table 4). Once again, it is worth noting that these values should be interpreted as approximations.

Regarding the course of live births by BW in the past 10 years, the number of live births with LBW increased by 8.1%; that of live births with VLBW, by 11.8%; and failure to record data reduced by 20.6%.

In relation to the course of neonatal deaths among live births with LBW, these reduced by 9.4%; mortality among live births with VLBW, by 5.4%; and failure to record data reduced by 14% (Table 4).

Between 2005 and 2014, specific NMR among live births with VLBW decreased by 15.2%; among live births with LBW, by 16.3%; and among live births with an adequate weight, by 26.1% (Table 4).

In 2014, 59% of neonatal deaths could have been reduced: 28.3% by means of an adequate and timely treatment for the infant, and 26.6% by continuous care during the perinatal period; the rest (4.1%) corresponded to other reducibility categories.^{1,3}

It was not possible to analyze the course of neonatal mortality by reducibility criteria because the classification was reviewed in 2011 based on medical advances and technology availability. A comparison between the classification that was valid between 2005 and 2010 and the present classification was not feasible.

DISCUSSION

Over the past 10 years, IMR decreased by 20.3%; NMR, by 19.2%; ENMR, by 20%; and LNMR, by 13%. Disorders originating in the perinatal period and congenital malformations were the cause of approximately 95% of neonatal deaths. The relative significance of disorders originating in the perinatal period reduced, but that of congenital malformations increased. In terms of specific NMR by BW and GAB, a younger GAB and a lower BW resulted in a lower reduction of specific NMR.

The fact that the reduction in NMR over the past 10 years has been smaller than the reduction in IMR translated in an increase of its relative significance in infant mortality, which is consistent with worldwide trends.⁴

The structure of neonatal mortality causes in Argentina was similar to the causes of death in the first month of life worldwide, with disorders originating in the perinatal period as the leading cause, followed by infections (in Argentina, these accounted for a marginal percentage) and, congenital malformations in the third place.⁸

The trouble observed in relation to reducing the risk of death, particularly among VP&EP and VLBW live births, appears to reflect the difficulty to modify the hard core of neonatal mortality, although it is also certainly the result of the improvements in record quality.

The percentage of preterm and LBW infants in Argentina is similar to that of developed countries; however, neonatal care outcomes differ.

TABLE 4. Comparison of neonatal mortality risk by birth weight range. Live births, neonatal deaths, and specific neonatal mortality rates by birth weight range. Argentina. Years 2005 and 2014

		2005	2014	Percent variation
Total	Live births	712 220	777 012	9.1%
	Deaths	6307	5576	-11.6%
	NMR (per 1000 LBs)	8.9	7.2	-19.1%
< 1500 grams	Live births	7793	8714	11.8%
	Deaths	2852	2705	-5.2%
	Specific NMR (per 1000 LBs)	366	310.4	-15.2%
< 2500 grams	Live births	51 024	55 182	8.1%
	Deaths	4083	3698	-9.4%
	Specific NMR (per 1000 LBs)	80	67	-16.3%
≥ 2500 grams	Live births	661 196	714 547	8.1%
	Deaths	1488	1245	-16.3%
	Specific NMR (per 1000 LBs)	2.3	1.7	-26.1%
Unspecified	Live births	9173	7283	-20.6%
	Deaths	736	633	-14.0%

NMR: neonatal mortality rate; LBs: live births.

Source: DEIS. MSAL. Year 2014.

Worldwide, 11% of live births have a LBW.⁹ Many developing countries fail to record the birth weight of a high percentage of live births¹⁰ and, in spite of this, some countries have described a 16% of LBW infants.

In 2014, in Argentina, 7.1% of live births had a LBW. This is similar to what has been observed in developed countries with the lowest LBW percentage⁹ (France: 7%; Italy: 7%; and the United Kingdom: 7%). However, NMR in Argentina is higher compared to these countries¹¹ (France: 2‰; Italy: 2‰; and the United Kingdom: 2‰). Five countries have a lower LBW percentage: Australia (6%), Chile (6%), Canada (6%), Ireland (5%), and Finland (4%), and in all NMR is lower than in Argentina.

Worldwide, 11% of all live births are born preterm; and depending on the country, this ranges between 5% and 18%.⁷ In 2014, in Argentina, preterm live births accounted for 8.4%. This is similar to the percentage in developed countries (8.6%).¹²

Worldwide, 73% of births take place in health facilities.¹³

In Argentina, 99.4% of births take place in health facilities, but the conditions to solve eventual delivery complications are heterogeneous across the different facilities.

The World Health Organization established minimum requirements for maternity centers, called essential obstetric and newborn care (EONC). In 2004, in Argentina, 38% of public maternity centers met the essential obstetric and newborn care requirements, and by 2009, 44% did.¹⁴

The Ministry of Health of Argentina, together with the UNICEF, identified that neonatology services did not comply with requirements related to infrastructure (48.2%), equipment and instrumentation (39.7%), and human resources: physicians (44.1%) and nurses (78.3%).¹⁵

Antenatal care should be supplemented with an improvement in risk identification; every maternity center should comply with essential obstetric and newborn care, and health care networks should be strengthened to warrant proper care. Equipment and human resource availability, especially nurses, are fundamental to assure high-quality neonatal care.

In 2008, Argentina created the National Heart Disease Program in response to the leading cause of neonatal deaths due to congenital malformations. However, in absolute and relative terms, deaths due to this cause have not

reduced, and this should be further investigated in a specific study on the program's impact and outcomes. Improving pre- and post-operative care for the newborn is essential for the reduction in deaths due to this cause.

This study has some weaknesses, such as having analyzed data published by the DEIS, obtained from the Vital Statistics System and based on LBSRs and DSRs, and the fact that event under-recording (birth or death) or an incorrect identification of the cause of death in DSRs may affect analysis results. Failure to record data in LBSRs and DSRs, as described here, and data inconsistency (mainly in relation to GA and BW) are also weaknesses of the sources used in this study.

It is important to understand the relevance of proper and complete filling out of medical records, including LBSRs and DSRs, which are critical for the definition of health policies.

Finally, it is worth pointing out some of the strengths of this study, e.g., given that more than 99% of births in Argentina take place in health facilities and that a mandatory requirement for burial implies the concurrent recording of death certificates and DSRs, there is wide coverage and recording of these events.

CONCLUSION

Over the past 10 years, in Argentina, NMR reduced by 19.2%, mainly at the expense of ENMR. The causes of more than 95% of neonatal deaths were *disorders originating in the perinatal period* (especially respiratory disorders) and *congenital malformations*. Prematurity and LBW were strongly associated with neonatal mortality. ■

REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos, Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica. Año 2014. Buenos Aires: Diciembre 2015;5(58). [Accessed on: September 6th, 2016]. Available at: <http://deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro58.pdf>.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad, infancia y Adolescencia. Salud Materno Infantil. Diagnóstico de situación República Argentina, 2005-2014. Buenos Aires, 2016. [Accessed on: September 5th, 2016]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000787cnt-lecturas-del-anuario-2014.pdf>.
3. Finkelstein JZ, Duhau M, Abeyá Gilardon E, et al. Mortalidad infantil en Argentina. 3.^a revisión de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):352-8.
4. Finkelstein JZ, Duhau M, Speranza A, et al. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*

- 2016;114(3):216-22.
5. Gomella T, Cunningham M, Eyal F, et al. Retardo de crecimiento intraútero (lactante pequeño para la edad gestacional). In: Gomella TL, Eyal F, Zenk K. *Neonatología*. 4.ta ed. Madrid: Panamericana; 2002. Págs.524-31.
 6. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil. República Argentina, 2003-2012. Buenos Aires, 2014. [Accessed on: September 6th, 2016]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf.
 7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162- 72.
 8. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117-71.
 9. Banco Mundial. World Development Indicators: Nutrition intake and supplements. [Accessed on: September 1st, 2016]. Available at: <http://wdi.worldbank.org/table/2.19>.
 10. UNICEF. Tracking Progress on Chile and Maternal Nutrition. A survival and development priority 2009. New York; 2009. [Accessed on: September 6th, 2016]. Available at: http://www.unicef.org/publications/files/Tracking_Progress_on_Child_and_Maternal_Nutrition_EN_110309.pdf.
 11. Banco Mundial. World Development Indicators: Mortality. [Accessed on: September 1st, 2016]. Available at: <http://wdi.worldbank.org/table/2.21>.
 12. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (eds). World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: March of Dimes - PMNCH - Save the Children - WHO; 2012. [Accessed on: September 6th, 2016]. Available at: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf.
 13. UNICEF. The State of the World's Children 2016. A fair chance for every child. Junio, 2016. [Accessed on: September 12th, 2016]. Available at: http://www.unicef.org/publications/files/UNICEF_SOWC_2016.pdf.
 14. Speranza A, Lomuto C, Santa María C, et al. Evaluación de maternidades públicas argentinas, 2010-2011. *Rev Argent Salud Pública* 2011;2(9):43-7.
 15. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Estudio de las Muertes de Menores de 5 años en la Argentina. Buenos Aires, 2007. [Accessed on: October 3rd, 2016]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000273cnt-s15-documento-final-emma-2007-1.pdf>.

Tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en niños en Argentina, 2005-2013

Trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in infants in Argentina, 2005-2013

Mgr. Juan I. Degiuseppe^a

RESUMEN

Introducción. La diarrea aguda es uno de los problemas de salud pública más serios en los países en desarrollo por asociarse, generalmente, a condiciones de vida desfavorables. El objetivo de este trabajo es analizar la tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales de los menores de 5 años en establecimientos oficiales del subsector público de Argentina en el período 2005-2013.

Población y métodos. Se realizó un estudio ecológico de series temporales con datos provenientes de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud, a nivel nacional y regional. Se calcularon las tasas de egresos específicas y se analizó el comportamiento estacional y la tendencia del evento.

Resultados. En Argentina, se registraron 2521 729 egresos en menores de 5 años, de los cuales el 9,0% presentó diagnóstico de enfermedad infecciosa intestinal. Los menores de 1 año representaron la tercera parte de las internaciones y el análisis de estacionalidad reveló dos picos anuales (verano e invierno). Globalmente, se observó una tendencia de tipo decreciente, con un leve aumento en el período 2007-2009. Las regiones del Noroeste y Noreste Argentino presentaron tasas de hasta 3-4 veces mayores que la región Pampeana.

Conclusiones. Los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en el subsector público representan alrededor del 10% del total de los egresos en los menores de 5 años. Este evento presenta un patrón estacional, con una tendencia levemente decreciente en los últimos años, a pesar de no distribuirse en forma homogénea en las diversas regiones.

Palabras clave: diarrea, Argentina, hospitalización, niños.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.350>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.350>

a. Laboratorio de Gastroenteritis Virales. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Mgr. Juan I. Degiuseppe:
jdeguseppe@anlis.gov.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 23-9-2016
Aceptado: 23-1-2017

Cómo citar: Degiuseppe JI. Tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en niños en Argentina, 2005-2013. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):350-356.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda es una de las principales causas de morbimortalidad en menores de 5 años en todo el mundo. Junto con la neumonía, representan las enfermedades infecciosas con mayor impacto para este grupo etario, luego de las afecciones perinatales.^{1,2} Además, el impacto de la morbilidad y mortalidad asociado a esta enfermedad se distribuye en forma heterogénea de acuerdo con el grado de desarrollo económico, social y cultural de los distintos países.² Los casos graves (que requieren hospitalización) y fatales asociados a la enfermedad diarreica están, generalmente, relacionados con diversos factores: inadecuadas condiciones higiénico-sanitarias, falta de educación e información preventiva por parte de los padres y dificultades en el acceso a los servicios de salud para un tratamiento adecuado y oportuno.^{3,4}

En América Latina, se estima que este evento produce alrededor de 248 millones de episodios agudos y 11 000 muertes anuales en menores de 5 años.² En Argentina, se reportan de 1 a 1,2 millones de casos de diarrea aguda anualmente, de los cuales alrededor del 50% corresponde a menores de 5 años.⁵ Esta enfermedad provoca 100 muertes promedio al año; el 1,2% de ellas, en este grupo etario.^{6,7}

En nuestro país, la tendencia en las tasas de mortalidad asociadas a este evento mostró una reducción significativa a partir de la década del ochenta, después de la introducción de la terapia con sales de rehidratación oral.⁸ Además, no se cuenta con

información actualizada acerca de los egresos hospitalarios por esta causa.

El objetivo de este trabajo fue analizar la tendencia de los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales de los menores de 5 años en establecimientos oficiales del subsector público de Argentina en el período 2005-2013.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo a través de un abordaje descriptivo de tipo mixto, ecológico-tendencia temporal. Las unidades de análisis estudiadas fueron las 24 jurisdicciones del territorio de la República Argentina. Para el análisis regional, se agruparon los datos de acuerdo con las 5 regiones económicas del país: Cuyo, Noreste Argentino (NEA), Noroeste Argentino (NOA), Pampeana y Patagónica.⁹

Egresos hospitalarios

El concepto de internaciones se operacionalizó mediante la cantidad total de egresos hospitalarios de menores de 5 años y, específicamente, la cantidad de egresos para el mismo grupo etario por el grupo de diagnóstico *ciertas enfermedades infecciosas intestinales* como causa principal (código A00-A09 de la décima revisión de la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud*) (10) del informe anual de *Egresos de Establecimientos Oficiales por Diagnóstico* de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS). Esta publicación presenta la información sobre los egresos registrados en todos los establecimientos asistenciales con internación del subsector oficial (dependencia nacional,

provincial y municipal). Fueron considerados los egresos producidos en establecimientos del subsector público ocurridos entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2013, desagregados en forma mensual. No se incluyeron los egresos que se hubieran registrado en otro país o en una provincia no especificada.

En primer lugar, se calcularon las tasas de egresos hospitalarios, con diagnósticos incluidos en *Ciertas enfermedades infecciosas intestinales*, en menores de 5 años, para cada provincia, mediante el cociente entre el número de egresos con ese diagnóstico como causa principal y la población para ese grupo etario para cada año. Esta información fue, posteriormente, desagregada en tasas de egreso específicas para los rangos etarios menores de 1 año y de 1 a 4 años. Para el primer grupo, como denominador, se utilizó la cantidad de nacidos vivos y, para el segundo, la población de niños de 1 a 4 años. Los datos poblacionales se obtuvieron de los informes anuales de *Estadísticas Vitales* que elabora la DEIS (6, 7, 11-17). Los datos provinciales se agruparon para llevar a cabo los análisis a nivel regional y estos, a su vez, se asociaron para el estudio nacional.

El análisis estadístico de las variaciones en la tendencia se realizó mediante la prueba de Mann-Kendall, utilizando el complemento XLSTAT 2016.07 de Microsoft Office Excel. Se consideró como hipótesis alternativa (presencia de tendencia negativa en la serie) un valor de $p < 0,05$ (nivel de significación).

Estudio de la estacionalidad

Se consideró la cantidad total de egresos hospitalarios con diagnóstico de *Ciertas*

TABLA 1. Distribución de los egresos hospitalarios con causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años. Argentina, 2005-2013

Año	Egresos totales m5a ^a	EHDm5a ^b	EHDm5a/egresos totales m5a (%)
2005	286 062	27 606	9,7
2006	291 618	22 043	7,6
2007	295 432	24 995	8,5
2008	276 378	26 461	9,6
2009	273 687	27 518	10,1
2010	277 645	26 513	9,5
2011	269 012	24 607	9,1
2012	267 015	24 358	9,1
2013	284 880	26 539	9,3
TOTAL	2 521 729	230 640	9,2

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

^a m5a: menores de 5 años.

^b EHDm5a: egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años.

enfermedades infecciosas intestinales, para cada provincia de los años 2005-2013, desagregada en forma mensual. A los fines de la estandarización, se tomó el mes en el que se produjo el egreso.

Aspectos éticos

El estudio utilizó datos provenientes de fuentes secundarias, por lo que no fue necesario obtener consentimiento informado alguno. Asimismo, los datos fueron tratados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales (Ley Nacional N.º 25326).

RESULTADOS

Descripción global del evento

Al momento de la consolidación de las bases de datos, se observaron las consideraciones que la DEIS tuvo acerca de la falta de información o de problemas en la cobertura por parte de algunas jurisdicciones. Globalmente, se estima que los datos anuales disponibles para el análisis nacional y regional representan una cobertura mayor del 75%.

Durante el período 2005-2013, en Argentina, se registraron 2521 729 egresos de establecimientos del subsector público en menores de 5 años, de los cuales 230 640 (9,2%) presentaron un diagnóstico de enfermedad infecciosa intestinal (Tabla 1). La mayor cantidad de egresos a causa de enfermedades infecciosas intestinales en el grupo estudiado se produjo en el año 2005 (27 606 internaciones). Globalmente, los egresos por esta causa oscilaron entre 22 000 y 28 000, de manera aproximada, con una media aritmética de 25 627 egresos y una mediana de 26 461 (año 2008).

La proporción global de los egresos a causa de enfermedades infecciosas intestinales no se reflejó de igual modo al momento de desagregar la información a nivel regional. Para el NOA, el NEA y Cuyo, las enfermedades infecciosas intestinales fueron la causa del 12% al 14% de los egresos en los menores de 5 años. En contraste, en las regiones Pampeana y Patagónica, este evento representó, aproximadamente, el 7%.

Con respecto a la distribución por grupo etario, el 36,0% de los egresos se produjo en el grupo de menores de 1 año, proporción que se observó a lo largo de toda la serie. Analizando con mayor profundidad el rango de 1 a 4 años, se observó que, durante todo el período, el grupo de 1 año de edad constituyó alrededor del 60% de estos egresos.

Tendencias

Globalmente, se observó una tendencia en la tasa de egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en los menores de 5 años (TEHDm5a) de tipo decreciente, con un leve aumento en el período 2007-2009 (Tabla 2). Asimismo, hacia el final del estudio, las TEHDm5a retornaron a los menores valores de la serie. A comienzos del período, la TEHDm5a era de 9,0/1000 menores de 5 años. En el año 2013, esta se redujo un 21,1%, hasta ubicarse en 7,1/1000 menores de 5 años. Además, el valor estadístico de p fue 0,227, por lo que no se pudo rechazar la hipótesis nula (no existía tendencia en la serie analizada).

Al momento de desagregar la información según las tasas en las subpoblaciones de menores de 1 año y de niños de 1 a 4 años, se advirtió el mismo comportamiento de la tendencia global, a pesar de que, en menores de 1 año, fueron mayores que las de los niños de 1 a 4 años durante todo el período estudiado (Figura 1).

En la región del NOA, las TEHDm5a fueron las más elevadas del país. Se observó la misma tendencia decreciente que a nivel nacional. La menor tasa se registró en el año 2012, con posterior ascenso al año siguiente (Figura 2). En el NEA, la menor tasa se notó en el año 2006 (10,2/1000 menores de 5 años), pero, luego de un período de relativa estabilidad (2007-2012), se mostró un ascenso hacia el final del período. En la región Pampeana, la menor tasa observada correspondió a 2013. La tendencia global en esa región fue descendente, pero de baja magnitud. En Cuyo, el valor mínimo de la tendencia se observó en 2006, pero, sorprendentemente,

TABLA 2. Tasa de egresos hospitalarios por causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años. Argentina, 2005-2013

	TEHDm5a ^a	Variación interanual
2005	9,0	
2006	7,1	-21,1%
2007	7,7	+8,4%
2008	8,0	+3,9%
2009	8,4	+5,0%
2010	7,8	-7,1%
2011	7,6	-2,6%
2012	7,5	-1,3%
2013	7,1	-5,3%

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

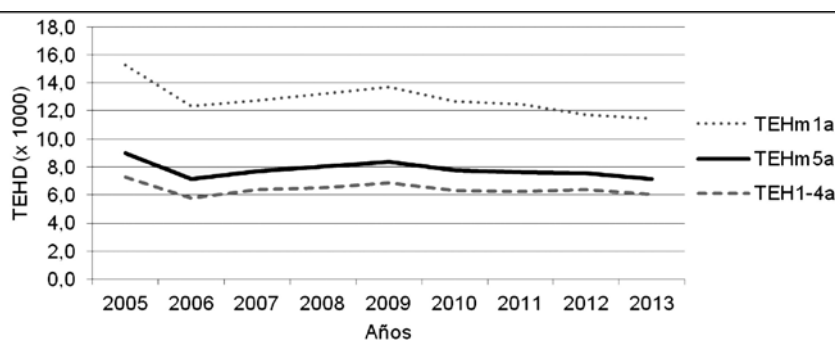
^a TEHDm5a: tasa de egresos hospitalarios por causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años.

hubo un importante incremento en el año 2008 (15,7/1000 menores de 5 años). Luego de este marcado ascenso, se advirtió una tendencia descendente otra vez. En la región Patagónica, las menores tasas se observaron en 2005 y 2006, con posterior tendencia ascendente hasta 2009, en que superó el valor inicial. En los últimos dos años de estudio, se contempló nuevamente una tendencia descendente. Es importante mencionar que, en todas las regiones, se observó que las tasas en los menores de 1 año fueron mayores que en el grupo de niños de 1 a 4 años (datos no mostrados).

Para analizar el riesgo relativo interregional, se calculó el cociente entre las TEHDm5a y la región Pampeana, que se tomó como referencia por presentar el menor valor (Figura 2). Las regiones del NOA y del NEA presentaron relaciones de hasta entre 2,5 y 3 veces más durante todo el período. La región Patagónica fue la que más se asemejó a la región de referencia.

Asimismo, se observó que, a excepción de la región de Cuyo, los riesgos relativos de cada región se mantuvieron relativamente constantes.

FIGURA 1. Tendencia de la tasa de egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en los menores de 5 años, menores de 1 año y de niños de 1 a 4 años (por 1000 menores de 5 años, nacidos vivos y niños de 1 a 4 años, respectivamente). Argentina, 2005-2013



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

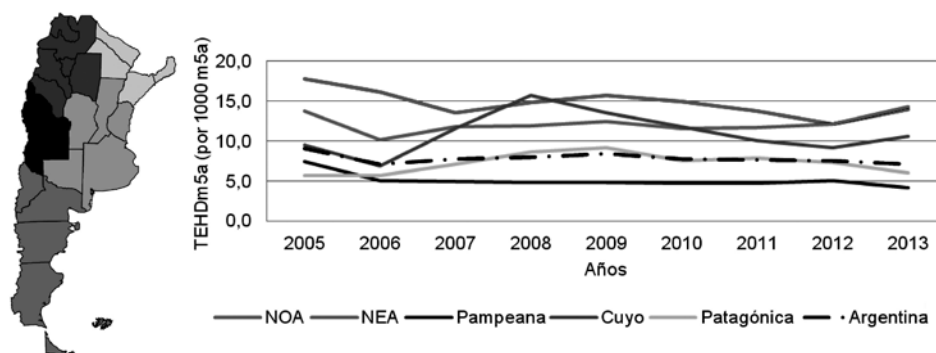
TEHD: tasa de egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal.

TEHDm5a: tasa de egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años.

TEHDm1a: tasa de egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 1 año.

TEHD1-4a: tasa de egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal en niños de 1 a 4 años.

FIGURA 2. Tendencia de las tasas de egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales en los menores de 5 años (por 1000 menores de 5 años). Regiones argentinas, 2005-2013



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

TEHDm5a: tasa de egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años;

m5a: menores de 5 años; NOA: Noroeste Argentino; NEA: Noreste Argentino.

Estacionalidad

El análisis reveló un comportamiento estacional. En forma global, se observaron dos picos en cada año: uno, entre los meses de noviembre y febrero, y el segundo, en los meses de junio a agosto (Figura 3). Asimismo, estos picos no presentaron la misma magnitud durante todo el período estudiado. Esto solo se observó en los años 2006 y 2008. En el año 2005, el pico en los meses correspondientes al verano fue mayor que el de los del invierno. Hacia el final del período (2009-2013), el pico en los meses fríos fue mayor que el observado en los primeros meses del año. En general, no se observaron diferencias sustanciales en el patrón estacional entre los grupos de menores de 1 año y de niños de 1 a 4 años.

DISCUSIÓN

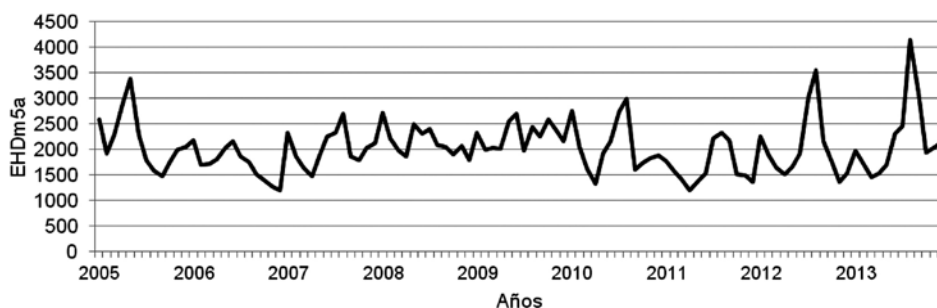
La diarrea aguda es uno de los problemas de salud pública más serios en los países en desarrollo por asociarse, generalmente, a condiciones de vida desfavorables. En Argentina, los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales representaron el 9% del total de egresos en los menores de 5 años. Asimismo, para este evento, la mayor carga se observó en los menores de 2 años (alrededor del 75% de los egresos). La TEHDm5a presentó una tendencia levemente decreciente, pero sin significación estadística. Las tendencias regionales reprodujeron el mismo comportamiento que el observado a nivel nacional, aunque en distintas magnitudes y con oscilaciones específicas. Las regiones del NOA y NEA presentaron tasas de hasta 3-4 veces mayores que la región Pampeana. Por lo tanto, no se observó una distribución

homogénea en los egresos por enfermedades infecciosas intestinales en nuestro país. La mayor variación se produjo en la región de Cuyo. A partir de la mera observación de los datos, no parece posible explicar este fenómeno. Si bien la tendencia de aumento podría validarse por la observación del mismo comportamiento en la mayoría de las regiones, llama la atención la magnitud del ascenso. Considerando, además, que, durante ese período, no hubo importantes limitaciones con respecto a la cobertura de los datos, resta hipotetizar un brote propio de la región o fenómenos relacionados con la notificación.

Desde el punto de vista de la estacionalidad, se observaron dos picos anuales: uno, en los meses del verano (diciembre-marzo), y, el segundo, en los meses fríos del año (junio-agosto). Es importante destacar que se advirtió un cambio en la relación de los picos estacionales. Este fenómeno se puede relacionar con factores vinculados con la etiología del cuadro diarreico y con las mejoras en las condiciones higiénico-sanitarias, tanto a nivel individual como comunitario. Debido a que las diarreas bacterianas se producen, más frecuentemente, durante el verano, las condiciones más saludables en la población provocan un descenso en este tipo de patología. Además, como estas mejoras no impactan de manera sustancial en la disminución de las internaciones y muertes asociadas a los virus, frecuentes en los meses fríos, cabe esperar que se sostenga en el tiempo el pico en esa época del año.¹⁸

La observación global de la tendencia en los egresos hospitalarios por enfermedades infecciosas intestinales se asemeja a los análisis

FIGURA 3. Cantidad de egresos hospitalarios mensuales por enfermedades infecciosas intestinales. Argentina, 2005-2013



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud.
EHDm5a: egresos hospitalarios a causa de enfermedad infecciosa intestinal en menores de 5 años.

de mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales que realizaron Bossio y cols.⁸ Por lo tanto, este estudio permitiría otorgarles validez a los resultados observados y, de algún modo, proporcionar un indicio de que ambos eventos (internaciones y muertes), si bien no provienen de las mismas fuentes de datos, se encuentran vinculados por la misma enfermedad y pueden utilizarse indistintamente para monitorear las tendencias de los casos graves.

En América Latina, este tipo de estudios que evalúan las tendencias de las formas graves de los cuadros de diarrea aguda se incrementó a causa de la evaluación del impacto que produjo incorporar la vacuna antirrotavirus en los programas nacionales de inmunización.¹⁹⁻²² En todas las investigaciones, se han observado resultados similares: tendencias con descensos significativos (alrededor de un 40%) y, notablemente, en los meses fríos del año.²³ Considerando que, en nuestro país, la vacuna antirrotavirus se ha incorporado al Programa Nacional de Inmunizaciones a principios del año 2015, este estudio representa el escenario prevacunal para este evento. Posteriores investigaciones permitirán evaluar si el impacto de esta intervención ha sido similar que en otros países de la región.

Si bien el uso de datos secundarios permite el bajo costo y la viabilidad de una investigación, se considera de suma importancia reflexionar acerca de las limitaciones que presenta este estudio. En primer lugar, debido a la imperfección del instrumento, es posible especular la presencia de sesgos relacionados con la clasificación de las causas principales de egresos hospitalarios. Además, el uso de un mismo sistema de codificación permite la comparación de los datos a nivel local, nacional e internacional. En segundo lugar, en algunas jurisdicciones, se observó una baja cobertura de los datos o, incluso, su ausencia en determinados años. Por lo tanto, es prioritario mencionar que la totalidad de los análisis de esta investigación se realizaron bajo la suposición de que la subcobertura era aleatoria y no sesgada. Además, así como se observa heterogeneidad en los riesgos de internarse por enfermedades infecciosas intestinales en las distintas regiones del país, es muy probable encontrar diferencias entre las prácticas clínicas hospitalarias y las políticas de admisión de las instituciones. Por lo tanto, en un contexto en que los establecimientos oficiales representan alrededor del 45-50% del sector salud,²⁴ se considera cauteloso no estimar la

carga de enfermedad del evento en forma global porque sería asumir que el subsector semipúblico y privado se comportaría de igual modo.

Las internaciones y las muertes por diarrea aguda constituyen un problema complejo, atravesado por múltiples determinantes, a nivel individual y comunitario, y su prevención y control continúa representando un desafío para los actores involucrados en la toma de decisiones. En el presente trabajo, si bien se observa una disminución en los egresos hospitalarios por esta causa, la magnitud es aún limitada. Monitorear las TEHDm5a no solo retrata la problemática de la diarrea aguda grave en nuestro país. Al considerar este evento como evitable, también es útil como medida indirecta de la calidad y accesibilidad de la estrategia de atención primaria de la salud (APS).²⁵ Por lo tanto, los equipos de los centros de atención primaria tienen un rol crucial en la articulación de actividades de control y prevención del evento, entre la comunidad y el nivel municipal. Estas actividades precisan del respaldo de macropolíticas que procuren la oportuna actuación del primer nivel de atención, junto con una adecuada nutrición, inmunización y condiciones higiénico-sanitarias, principalmente, en los menores de 2 años.

CONCLUSIONES

En Argentina, los egresos hospitalarios, registrados en el subsector público, por enfermedades infecciosas intestinales representan alrededor del 10% del total en los menores de 5 años. Este evento presenta un patrón estacional, con una tendencia levemente decreciente en los últimos años, a pesar de no distribuirse en forma homogénea en las diversas regiones. ■

Agradecimientos

A Juan Andrés Stupka y Adrián Santoro por los valiosos aportes a este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Liu L, Johnson H, Cousens S, et al. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832):2151-61.
2. Walker C, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381(9875):1405-16.
3. Fondos de las Naciones Unidas para la Infancia/ Organización Mundial de la Salud. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. Nueva York; 2009 [Consulta: 10 de marzo de 2016]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf?ua=1.
4. Afazani A, Beltramino D, Bruno M, et al. Diarrea aguda en

- la infancia. Actualización sobre criterios de diagnóstico y tratamiento [Consenso nacional]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2004 [Consulta: 10 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/diarreagu.pdf>.
5. Ministerio de Salud. Situación epidemiológica actual de las diarreas en Argentina. *Boletín integrado de vigilancia* 2012;128(SE 28):10-24. [Consulta: 24 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/boletines-online/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N128-SE28/.
 6. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2012 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2013. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro56.pdf>.
 7. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2013 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2014. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro57.pdf>.
 8. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni". Mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales en menores de 5 años: Argentina - Actualización 2014 [Internet]. Santa Fe; 2016. [Consulta: 10 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Boletin-Actualizacion-Mortalidad-por-Diarrea-en-Menores-de-5-ano-2014.pdf>.
 9. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 [Internet]. Buenos Aires; 2011. [Consulta: 10 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135.
 10. Organización Mundial de la Salud. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision [Internet]. Ginebra, OMS: 1992. [Consulta: 3 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/2006-Vol-I.pdf>.
 11. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2005 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2006. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro49.pdf>.
 12. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2006 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2007. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro50.pdf>.
 13. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2007 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2008. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro51.pdf>.
 14. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2008 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2009. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro52.pdf>.
 15. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2009 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2010. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro53.pdf>.
 16. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2010 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2011. [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2015/12/Serie5Nro54.pdf>.
 17. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2011 [publicación periódica en línea]. Buenos Aires; 2012 [Consulta: 8 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro55.pdf>.
 18. Velázquez F, García-Lozano H, Rodríguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10 Suppl):S149-55.
 19. Esparza-Aguilar M, Bautista-Márquez A, González-Andrade M, et al. Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus. *Salud Pública Mex* 2009;51(4):285-90.
 20. Orozco M, Vasquez J, Pedreira C, et al. Uptake of rotavirus vaccine and national trends of acute gastroenteritis among children in Nicaragua. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1):S125-30.
 21. Do Carmo G, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8(4):e1001024.
 22. De Oliveira L, Giglio N, Ciapponi A, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine* 2013;31(Suppl 3):C99-108.
 23. Esparza-Aguilar M, Gastañaduy P, Sánchez-Uribe E, et al. Diarrhoea-related hospitalizations in children before and after implementation of monovalent rotavirus vaccination in Mexico. *Bull World Health Organ* 2014;92(2):117-25.
 24. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas 2007: Volumen II - Países. Argentina. [Internet]. Washington; 2007:38-61. [Consulta: 15 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/docum/ops/SA2007/SAvol2esp/Argentina%20Spanish.pdf>.
 25. Caminal Homar J, Sánchez E, Morales M, et al. Avances en España en la investigación con el indicador "Hospitalización por Enfermedades Sensibles a Cuidados de Atención Primaria". *Rev Esp Salud Pública* 2002;76(3):189-96.

Trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in infants in Argentina, 2005-2013

Juan I. Degiuseppe, Magister^a

ABSTRACT

Introduction. Acute diarrhea is one of the most serious public health problems in developing countries because it is generally associated with unfavorable living conditions. The objective of this study was to analyze trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5 recorded in official public hospitals from Argentina in the 2005-2013 period.

Population and methods. This was an ecological, time-series study based on data provided by the Health Statistics and Information Department, at a national and regional level. Specific hospital discharge rates were estimated, and seasonal behavior and trends were analyzed in relation to this event.

Results. In Argentina, 2521 729 patients under age 5 were discharged in this period; of these, 9.0% were diagnosed with intestinal infectious disease. Children under age 1 accounted for a third of hospitalizations; two annual peaks (summer and winter) were observed in the seasonality analysis. Overall, a downward trend was observed, with a mild increase in the 2007-2009 period. Rates were up to 3 or 4 times higher in Northwest and Northeast Argentina than in the Pampa region.

Conclusions. Hospital discharges for intestinal infectious disease in the public subsector account for approximately 10% of all discharges of children under age 5. This event shows a seasonal pattern, with a slightly downward trend over the past years in spite of its heterogeneous distribution across the different Argentine regions.

Key words: diarrhea, Argentina, hospitalization, infants.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.350>

To cite: Degiuseppe JI. Trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in infants in Argentina, 2005-2013. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):350-356.

a. Laboratory for Viral Gastroenteritis. National Infectious Disease Institute (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI), National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", City of Buenos Aires.

E-mail address:

Juan I. Degiuseppe,
Magister:
jdeguseppe@anlis.gov.ar

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 9-23-2016

Accepted: 1-23-2017

INTRODUCTION

Acute diarrhea is one of the main causes of morbidity and mortality in children under age 5 worldwide. Together with pneumonia, these diseases have the greatest impact in this age group after perinatal conditions.^{1,2} In addition, the impact of diarrhea-associated morbidity and mortality

shows an heterogeneous distribution depending on the socioeconomic and cultural level of each country.² Diarrhea-associated severe cases (requiring hospitalization) and fatalities are generally related to different factors: inadequate health/hygiene conditions, lack of education and preventive information for parents, and difficulties accessing health care services for a timely and adequate management.^{3,4}

In Latin America, it is estimated that diarrhea causes approximately 248 million acute episodes and 11 000 deaths per year in children under age 5.² In Argentina, 1-1.2 million cases of acute diarrhea are reported annually; approximately 50% of these occur in children under age 5.⁵ This disease results in 100 deaths per year in average; 1.2% in this age group.^{6,7}

Also in Argentina, trends in diarrhea-associated mortality rates showed a significant reduction as of the 1980s, following the introduction of therapy with oral rehydration salts.⁸ In addition, there is no updated information on hospital discharges for this cause.

The objective of this study was to analyze trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5 in official public hospitals from Argentina in the 2005-2013 period.

POPULATION AND METHODS

This study was designed based on a mixed, ecological, time trend approach. Analysis units included in the study were the 24 jurisdictions of Argentina. For regional analysis purposes, data were grouped into the 5 Argentine economic regions: Cuyo, Northeast Argentina (NEA), Northwest Argentina (NOA), Pampa, and Patagonia.⁹

Hospital discharges

The hospitalization concept was operationalized using the total number of hospital discharges of children under age 5 and, specifically, the number of hospital discharges of children in the same age group diagnosed with certain intestinal infectious diseases as the main cause for hospitalization (A00-A09 code as per the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)¹⁰ as recorded in the annual report on hospital discharges from official hospitals by diagnosis published by the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadísticas e Información en Salud, DEIS). This report provides data on hospital discharges recorded in every official health care facility (at a national, provincial or municipal level). Hospital discharges included in the study were those occurred between January 1st, 2005 and December 31st, 2013 in the public subsector, disaggregated by month. Hospital discharges occurred in other countries or in an unspecified province were excluded.

First of all, hospital discharge rates were estimated for patients under age 5 and diagnosed with *certain intestinal infectious diseases*, corresponding to each province, and using the ratio between the number of hospital discharges for such diagnosis as the main cause and the population in this age group for each year. These data were then disaggregated into specific hospital discharge rates for two age ranges: under age 1 and 1 to 4 years. The denominator for the first age group was the number of live births; and for the second, the population of children aged 1-4 years. Population data were obtained from vital statistics annual

reports prepared by the DEIS.^{6,7,11-17} Province data were grouped to perform regional analyses; in turn, these data were then combined for the national analysis.

The statistical analysis of variations in trends was done using the Mann-Kendall test with the Microsoft Office Excel XLSTAT 2016.07 complement. A p value < 0.05 (significance level) was considered an alternative hypothesis (presence of a negative trend in the series).

Seasonality study

The total number of hospital discharges of patients diagnosed with *certain intestinal infectious diseases* in each province was considered, disaggregated by month for the 2005-2013 period. For standardization purposes, the month during which the hospital discharge occurred was taken into account.

Ethical aspects

The study used data from secondary sources so it was not necessary to obtain an informed consent. Besides, data were managed in agreement with the Protection of Personal Information Act (National Law no. 25326).

RESULTS

Overall event description

At the time of database consolidation, the DEIS recommendations regarding the lack of information or coverage difficulties in certain jurisdictions were taken into consideration. Overall, it is estimated that annual data available for national and regional analyses account for more than 75% of data coverage.

TABLE 1. Distribution of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5. Argentina, 2005-2013

Year	Total hospital discharges ua5 ^a	HDua5 ^b	HDua5/total hospital discharges ua5 (%)
2005	286 062	27 606	9.7
2006	291 618	22 043	7.6
2007	295 432	24 995	8.5
2008	276 378	26 461	9.6
2009	273 687	27 518	10.1
2010	277 645	26 513	9.5
2011	269 012	24 607	9.1
2012	267 015	24 358	9.1
2013	284 880	26 539	9.3
TOTAL	2 521 729	230 640	9.2

Source: Developed based on data provided by the Health Statistics and Information Department.

^a ua5: children under age 5.

^b HDua5: hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5.

In the 2005-2013 period in Argentina, 2 521 729 hospital discharges were recorded in public hospitals in children under age 5; of these, 230 640 (9.2%) were diagnosed with intestinal infectious disease (Table 1). The largest number of hospital discharges for intestinal infectious disease in the studied group occurred in 2005 (27 606 hospitalizations). Overall, hospital discharges for this cause ranged between 22 000 and 28 000, with an approximate arithmetic mean of 25 627 and a median of 26 461 hospital discharges (2008). The overall ratio of hospital discharges for intestinal infectious disease was not similar once data were disaggregated by region. In the NOA, NEA, and Cuyo regions, intestinal infectious diseases were the cause of 12-14% of hospital discharges in children under age 5. By contrast, in the Pampa and Patagonia regions, this event accounted for approximately 7% of hospital discharges.

In terms of distribution by age group, 36.0% of hospital discharges were recorded in children under age 1; this ratio was observed throughout the entire series. Taking a more thorough look at the 1-4 year-old age group, the 1 year-old group accounted for approximately 60% of these hospital discharges.

Trends

Overall, the trend in the rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5 (RHDua5) decreased, although a slight increase was observed in the 2007-2009 period (Table 2). In addition, towards the end of the study, the RHDua5 returned to the

lowest values in this series. In the beginning of the study period, the RHDua5 was 9.0/1000 children under age 5. In 2013, it reduced by 21.1%, until reaching 7.1/1000 children under age 5. Besides, the *p* value was 0.227, so the null hypothesis could not be ruled out (no trend observed in the analyzed series).

Once data were disaggregated into rates corresponding to the under age 1 and 1-4 year-old subpopulations, the same behavior was observed as in the overall trend; however, the rate was higher in the under age 1 group compared to the group aged 1-4 years over the entire study period (Figure 1).

In the NOA region, the RHDua5 was the highest across all regions. The NOA showed the same downward trend as that observed at a national level. The lowest rate was recorded in 2012, which increased the following year (Figure 2). In the NEA region, the lowest rate was recorded in 2006 (10.2/1000 children under age 5), but after a relatively stable period (2007-2012), it increased towards the end of the study period. In the Pampa region, the lowest rate was observed in 2013. The overall trend in this region declined, but it was low. In the Cuyo region, the lowest rate was recorded in 2006 but, surprisingly, it increased significantly in 2008 (15.7/1000 children under age 5). Following such marked increase, a downward trend was observed once again. In the Patagonia region, the lowest rates were seen in 2005 and 2006; subsequently the trend went upwards up to 2009, once the baseline value was exceeded. In the last two years of the study, the trend decreased once again. It is worth noting that in all regions, the rates in the under age 1 group were higher than in the group aged 1-4 years (data not shown).

To analyze the interregional relative risk, the ratio between the RHDua5 and that of the Pampa region was estimated, which was taken as reference because it showed the lowest value (Figure 2). The ratios were up to 2.5-3 times higher in the NOA and NEA regions over the entire study period. The Patagonia region showed the greatest similarity to the reference region. Besides, it was observed that, except for the Cuyo region, the relative risks in each region remained relatively consistent.

Seasonality

The analysis revealed a seasonal behavior. Overall, two peaks were observed each year: one between November and February, and another

TABLE 2. Rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5. Argentina, 2005-2013

	RHDua5 ^a	Inter-annual variation
2005	9.0	
2006	7.1	-21.1%
2007	7.7	+8.4%
2008	8.0	+3.9%
2009	8.4	+5.0%
2010	7.8	-7.1%
2011	7.6	-2.6%
2012	7.5	-1.3%
2013	7.1	-5.3%

Source: Developed based on data provided by the Health Statistics and Information Department.

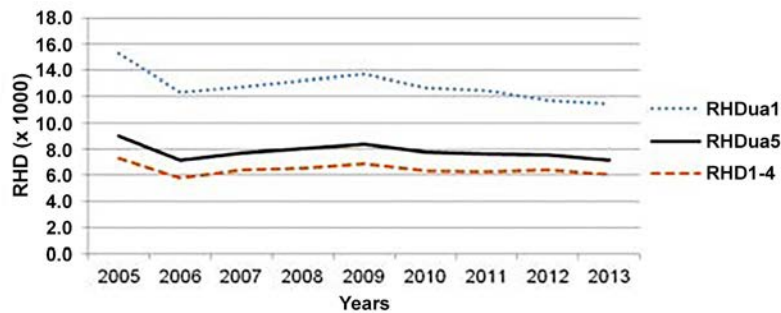
^a RHDua5: rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5.

between June and August (Figure 3). In addition, these peaks did not have the same size over the entire study period. This was only observed in 2006 and 2008. In 2005, the peak in the summer months was greater than that in the winter months. Towards the end of the study period (2009-2013), the peak in the cold months was higher than that observed in the first months of the year. In general, no critical differences were observed in the seasonal pattern between the under age 1 group and the group aged 1-4 years.

DISCUSSION

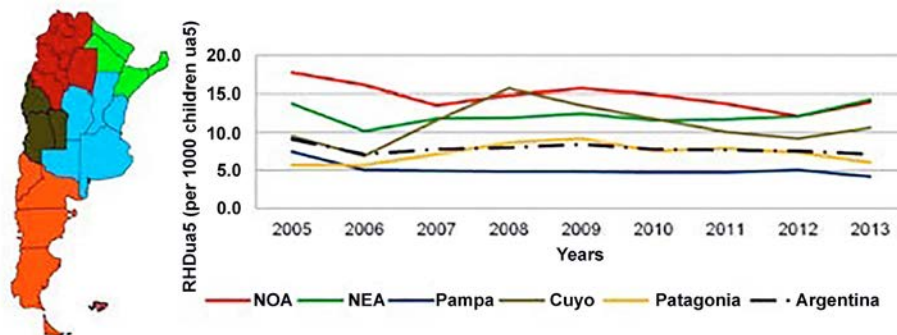
Acute diarrhea is one of the most serious public health problems in developing countries because it is generally associated with unfavorable living conditions. In Argentina, hospital discharges for intestinal infectious disease accounted for approximately 9% of all discharges in children under age 5. In addition, the highest burden of this disease was observed in children younger than 2 years (approximately 75% of hospital discharges).

FIGURE 1. Trends in the rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5, under age 1, and aged 1-4 years (per 1000 children under age 5, live births, and children aged 1-4 years, respectively). Argentina, 2005-2013



Source: Developed based on data provided by the Health Statistics and Information Department.
 RHD: rate of hospital discharges for intestinal infectious disease.
 RHDua5: rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5.
 RHDua1: rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 1.
 RHD1-4: rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children aged 1-4 years.

FIGURE 2. Trends in the rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5 (per 1000 children under age 5). Argentine regions, 2005-2013



Source: Developed based on data provided by the Health Statistics and Information Department.
 RHDua5: rate of hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5; ua5: children under age 5;
 NOA: Northwest Argentina; NEA: Northeast Argentina.

The RHDua5 showed a slightly downward trend, but it did not reach statistical significance. Regional trends showed the same behavior observed at a national level, but at different sizes and specific ranges. Rates were up to 3 or 4 times higher in the NOA and NEA than in the Pampa region. Therefore, no homogeneity was observed in the distribution of hospital discharges for intestinal infectious disease in Argentina. The greatest variation occurred in the Cuyo region. This could not be explained by merely looking at data. Although the upward trend may be validated by the observation of the same behavior in most regions, the size of the increase is striking. Also considering that in this period there were no major limitations in relation to data coverage, it is necessary to pose the hypothesis of a regional outbreak or reporting-related events.

In terms of seasonality, two annual peaks were observed: one in the summer months (December-March) and another in the cold months (June-August). It is worth noting that a change was observed in the ratio of seasonal peaks. This may be connected to factors related to the etiology of diarrhea and improvements in health/hygiene conditions, both at an individual and a community level. Given that bacterial diarrhea more often occurs in the summer months, the population's healthier conditions result in a decrease in this type of pathology. In addition, these improvements do not have a fundamental impact on the reduction of virus-related hospitalizations and deaths, frequent in the cold months, so the peak during this season is expected to remain over time.¹⁸

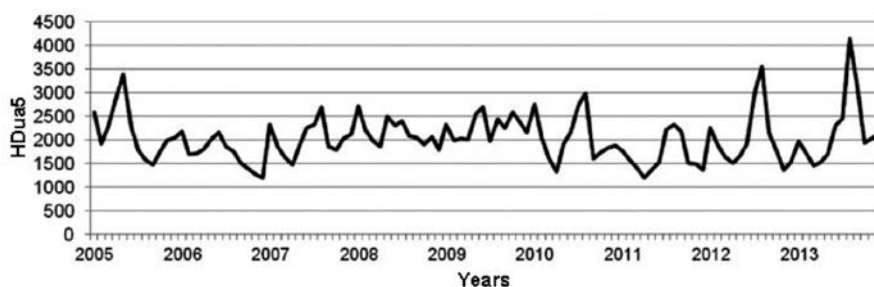
The overall observation regarding trends in hospital discharges for intestinal infectious

disease is similar to that of mortality for intestinal infectious disease analyzed by Bossio et al.⁸ Therefore, this study may validate observed results and somehow provide evidence that both events (hospitalizations and deaths), although obtained from different sources of data, are connected to the same disease and may be used interchangeably to monitor trends in severe cases.

In Latin America, there are now more studies assessing trends in severe acute diarrhea because of assessments regarding the impact of introducing the rotavirus vaccine in national immunization schedules.¹⁹⁻²² All studies have demonstrated similar results: significant downward trends (approximately 40%), notably in the cold months.²³ Considering that, in Argentina, the rotavirus vaccine was introduced in the national immunization schedule in 2015, this study is an account of the pre-immunization scenario for this event. Further studies are needed to assess whether the impact of this intervention has been similar in other countries of this region.

Although the use of secondary data makes it possible to conduct low cost and feasible studies, it is very important to take this study's limitations into account. First of all, given the instrument's defects, there is a likelihood of bias related to the classification of the main cause for hospital discharge. In addition, using the same coding system is useful to compare data at a local, national, and international level. Secondly, in some jurisdictions, data coverage was low or even missing for some years. Therefore, it is critical to consider that every analysis done in relation to this study was completed under the assumption that under-coverage was random, not biased. Besides, as the risks for hospitalization due to

FIGURE 3. Number of monthly hospital discharges for intestinal infectious disease. Argentina, 2005-2013



Source: Developed based on data provided by the Health Statistics and Information Department. HDua5: hospital discharges for intestinal infectious disease in children under age 5.

intestinal infectious disease are heterogeneous across the different Argentine regions, it is highly likely that hospital practices and admission policies may also differ. Therefore, in a setting where official facilities account for 45-50% of the health sector,²⁴ caution should be exercised not to estimate the burden of this disease globally because it would mean assuming that the semi-public and private subsectors may behave in the same manner.

Hospitalizations and deaths caused by acute diarrhea are a complex problem permeated by multiple determinants at an individual and community level; acute diarrhea prevention and management are still a challenge for actors involved in the decision-making process. Although a reduction in hospital discharges for this cause has been observed in this study, its relevance is still limited. Monitoring the RHDua5 is not only a reflection of the problem that acute diarrhea means in Argentina. Considering that this is an avoidable event, it is also useful as an indirect measure of quality and accessibility to primary health care (PHC) strategy.²⁵ Therefore, teams working at PHC centers play a critical role in the coordination of acute diarrhea prevention and management activities between the community and municipal authorities. These activities require support from macro-policies that enable the timely intervention of primary health care providers together with adequate nutrition, immunization, and hygiene/health conditions, especially among children younger than 2 years old.

CONCLUSIONS

In Argentina, hospital discharges for intestinal infectious disease recorded in the public subsector account for approximately 10% of all discharges of children under age 5. This event shows a seasonal pattern, with a slightly downward trend over the past years in spite of its heterogeneous distribution across the different Argentine regions. ■

Acknowledgments

I would like to thank Juan Andrés Stupka and Adrián Santoro for their valuable collaboration with this manuscript.

REFERENCES

1. Liu L, Johnson H, Cousens S, et al. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379(9832):2151-61.
2. Walker C, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381(9875):1405-16.
3. Fondos de las Naciones Unidas para la Infancia/ Organización Mundial de la Salud. Diarrea: why children are still dying and what can be done. Nueva York; 2009 [Accessed on: March 10th, 2016]. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf?ua=1.
4. Afazani A, Beltramino D, Bruno M, et al. Diarrea aguda en la infancia. Actualización sobre criterios de diagnóstico y tratamiento [Consenso nacional]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2004 [Accessed on: March 10th, 2016]. Available at: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/diarreagu.pdf>.
5. Ministerio de Salud. Situación epidemiológica actual de las diarreas en Argentina. Boletín integrado de vigilancia 2012;128(SE 28):10-24. [Accessed on: January 24th, 2017]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/boletines-online/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N128-SE28/.
6. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2012 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2013. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro56.pdf>.
7. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2013 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2014. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro57.pdf>.
8. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias □ Dr. Emilio Coni □. Mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales en menores de 5 años: Argentina □ Actualización 2014 [Internet]. Santa Fe; 2016. [Accessed on: June 10th, 2016]. Available at: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Boletin-Actualizacion-Mortalidad-por-Diarrea-en-Menores-de-5-ano-2014.pdf>.
9. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 [Internet]. Buenos Aires; 2011. [Accessed on: March 10th, 2016]. Available at: http://www.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=2&id_tema_2=41&id_tema_3=135.
10. Organización Mundial de la Salud. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision [Internet]. Ginebra, OMS: 1992. [Accessed on: January 3rd, 2016]. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/2006-Vol-I.pdf>.
11. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2005 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2006. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro49.pdf>.
12. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2006 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2007. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro50.pdf>.
13. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2007 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2008. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro51.pdf>.
14. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2008 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2009. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro52.pdf>.

15. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2009 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2010. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro53.pdf>.
16. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2010 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2011. [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2015/12/Serie5Nro54.pdf>.
17. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales. Información básica - año 2011 [online periodic publication]. Buenos Aires; 2012 [Accessed on: January 8th, 2016]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro55.pdf>.
18. Velázquez F, García-Lozano H, Rodríguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10Suppl):S149-55.
19. Esparza-Aguilar M, Bautista-Márquez A, González-Andrade M, et al. Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus. *Salud Pública Mex* 2009;51(4):285-90.
20. Orozco M, Vasquez J, Pedreira C, et al. Uptake of rotavirus vaccine and national trends of acute gastroenteritis among children in Nicaragua. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl 1): S125-30.
21. Do Carmo G, Yen C, Cortes J, et al. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med* 2011;8(4):e1001024.
22. De Oliveira L, Giglio N, Ciapponi A, et al. Temporal trends in diarrhea-related hospitalizations and deaths in children under age 5 before and after the introduction of the rotavirus vaccine in four Latin American countries. *Vaccine* 2013;31(Suppl 3):C99-108.
23. Esparza-Aguilar M, Gastañaduy P, Sánchez-Urbe E, et al. Diarrhoea-related hospitalizations in children before and after implementation of monovalent rotavirus vaccination in Mexico. *Bull World Health Organ* 2014;92(2):117-25.
24. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas 2007: Volumen II - Países. Argentina. [Internet]. Washington;2007:38-61. [Accessed on: January 15th, 2016]. Available at: <http://www.bvs.hn/docum/ops/SA2007/SAvol2esp/Argentina%20Spanish.pdf>.
25. Caminal Homar J, Sánchez E, Morales M, et al. Avances en España en la investigación con el indicador "Hospitalización por Enfermedades Sensibles a Cuidados de Atención Primaria". *Rev Esp Salud Pública* 2002;76(3):189-96.

Detección de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados mediante la herramienta de disparadores globales *Global Trigger Tool*

Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool

Dra. María C. Davenport,^a Dra. Paula A. Domínguez,^a Dr. Juan P. Ferreira,^a
Dra. Ana L. Kannemann,^a Dra. Agustina Paganini^a y Dr. Fernando A. Torres^a

RESUMEN

Introducción: La seguridad del paciente hospitalizado es prioritaria para el sistema de salud. La herramienta de disparadores globales parecería ser adecuada para estimar la incidencia de eventos adversos (EA) en niños hospitalizados.

Objetivos: Describir la incidencia y la categorización de EA en niños hospitalizados utilizando la herramienta de disparadores globales e identificar los factores de riesgo asociados a su aparición.

Población y métodos: Estudio retrospectivo. Se incluyeron 200 historias clínicas de pacientes internados en el Hospital Elizalde en el año 2013. Variables de resultado: número de EA/100 ingresos y distribución del daño. Se utilizó la prueba de chi cuadrado, la prueba de *t* y la correlación de Pearson. Nivel de significación de $p < 0,05$.

Resultados: Se detectaron 289 disparadores (1,4/paciente); 52 EA (26 EA cada 100 pacientes, IC 95%: 20,4-32,5). Presentaron, al menos, un EA 36 pacientes; 7 pacientes sufrieron más de uno; 45 EA fueron categoría E y F (daño temporario). Los disparadores de cuidados médicos se asociaron con EA (OR 8,1; IC 95%: 3,7-17,3; $p < 0,001$). Se encontró una correlación positiva entre el número de disparadores y el número de EA por paciente ($R=0,46$; $p < 0,001$). Los pacientes internados en unidad cerrada (OR 2,8; IC 95%: 1,2-6,5; $p=0,03$) y el mayor promedio de días de internación se asociaron a EA ($p < 0,001$).

Conclusión: Se identificó una frecuencia de 26% de EA; la mayoría fue daño temporario. La internación en una unidad cerrada, la mayor cantidad de días de internación, el mayor número de disparadores y los disparadores de cuidados generales se asociaron con la presencia de EA.

Palabras clave: seguridad del paciente, errores médicos, indicadores de calidad de la atención de salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.357>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.357>

Cómo citar: Davenport MC, Domínguez PA, Ferreira JP, et al. Detección de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados mediante la Herramienta de Disparadores Globales *Global Trigger Tool*. Arch Argent Pediatr 2017;115(4):357-363.

INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente se ha convertido en un tema prioritario para el sistema de salud. Se la define como libre de daño accidental causado por el cuidado médico. Desde la publicación del reporte del Instituto de Medicina de Estados Unidos *Errar es Humano*, se han puesto en marcha acciones tendientes a reconocer y reducir el daño y mejorar la calidad de atención.^{1,2}

La incidencia de eventos adversos (EA) en pacientes adultos hospitalizados varía, según las publicaciones, entre 3% y 16%. Los niños son más vulnerables a sufrir un EA, debido, principalmente, a mayor riesgo de errores en la medicación, con una frecuencia reportada del 11%.^{3,4}

Además, la incidencia de EA relacionados con errores en el cuidado y en la medicación varía según el método utilizado para su detección.^{5,6} La herramienta de disparadores globales (*Global Trigger Tool*; GTT, por sus siglas en inglés) parecería ser la mejor para la detección de EA, tanto en la población adulta como pediátrica, con una sensibilidad de 94% y una especificidad de 100%.⁷

La GTT fue desarrollada por el *Institute for Healthcare Improvement* para identificar EA y medir su tasa de incidencia. La metodología de uso consiste en una evaluación retrospectiva de una muestra aleatoria de historias clínicas en busca de disparadores para identificar probables EA. Estos disparadores se encuentran organizados en 6 módulos relacionados con cuidados médicos,

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Correspondencia:
Dra. María C. Davenport:
carolinadavenport@
yahoo.com.ar

Financiamiento:
Este trabajo recibió una Beca de Investigación de la Subcomisión de Becas y Premios de la Sociedad Argentina de Pediatría (año 2015).

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-7-2016
Aceptado: 24-1-2017

medicación, cirugía, emergencia, terapia intensiva y perinatal obstétrica.⁷

Los autores de la GTT encontraron 36,7 EA cada 100 pacientes y 76,3 EA por 1000 pacientes/día. La mayoría de los EA correspondieron a daños temporarios. Estos datos fueron casi tres veces más que los publicados hasta la fecha, lo que muestra que la herramienta podría ser de utilidad y lo suficientemente sensible para identificar EA.⁷

Si bien, en los últimos años, se han implementado distintas políticas de salud tendientes a aumentar la seguridad del paciente, no se cuenta con datos precisos de esta problemática en el ámbito local, específicamente, en la población de niños internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). Reconocer la frecuencia y la distribución de los EA relacionados con el cuidado médico permitiría generar estrategias para reducir el daño.

Los objetivos del trabajo fueron describir incidencia y categorización de EA en niños hospitalizados utilizando la GTT e identificar factores de riesgo asociados a su aparición.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: Estudio retrospectivo. Se incluyeron, en forma aleatoria, historias clínicas de pacientes que hubieran permanecido internados en el HGNPE por, al menos, 48 horas durante el año 2013 (del 1 de enero al 31 de diciembre). Las historias clínicas debían estar completas, foliadas, con epicrisis y codificadas. En caso de que la historia clínica seleccionada presentara más de una internación durante el año en estudio, se consideró la última acontecida. Las historias clínicas correspondieron a pacientes internados en sala polivalente y en unidad cerrada (Terapia Intensiva Pediátrica y Neonatología).

Se excluyeron historias clínicas de pacientes ingresados por enfermedad psiquiátrica y por motivo social.

Se realizó una pesquisa sistemática de EA sobre historias clínicas mediante el uso de la GTT. Esta herramienta cuenta con 52 disparadores predefinidos organizados en 6 módulos (cuidados médicos, medicación, cirugía, emergencia, terapia intensiva y perinatal obstétrica) para identificar probables causales de daños asociados al cuidado de la salud. Un disparador o gatillo es un elemento presente en la historia clínica que puede asociarse a la presencia de un EA y obliga a los revisores a investigar con mayor profundidad dicha historia (*ver Anexo en formato electrónico*).

La Institución no cuenta con maternidad, de modo que los disparadores del módulo perinatal obstétrica (aplicables a la mujer embarazada) no fueron aplicados a nuestra población.

Las historias clínicas fueron evaluadas de forma completa (evoluciones médicas, medicación, reportes de laboratorio, partes quirúrgicos, hoja de enfermería, registros de interconsultas, etc.).

Los revisores recibieron el mismo entrenamiento y fueron los mismos durante todo el estudio. Se entregaron a cada revisor de 7 a 10 historias clínicas por semana y, posteriormente, se intercambiaron las historias. En caso de discrepancia, se solicitaba una evaluación por un tercer revisor.

Si se encontraba, al menos, un disparador, se revisaba la historia con mayor profundidad en busca de un EA asociado y, en caso de que se encontrara, se categorizaba dicho evento. Si no se encontraba disparador alguno, se daba por finalizada la revisión de esa historia. Este procedimiento se mantuvo hasta completar el tamaño de muestra requerido. La observación de historias clínicas se completó en 7 meses.

Se definió EA a la presencia de lesión física no intencionada originada en el cuidado médico que requirió monitoreo, tratamiento u hospitalización adicional o resultó en la muerte del paciente.⁸

Se consideró como variable de estudio el número de EA/100 ingresos. El daño originado por el EA se clasificó en 5 categorías: daño temporario que requería intervención (categoría E), temporario que requería hospitalización prolongada (F), permanente (G), permanente con necesidad de intervención específica para sostener la vida (H) y muerte (I).⁹

Se consideraron como variables para controlar edad, sexo, días totales de internación, días de internación en Sala de Cuidados Generales, en Terapia Intensiva y en Neonatología, y diagnóstico que motivó la internación.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes con intervalos de confianza del 95%; las variables numéricas se describieron mediante promedio y desvío.

Para estimar la incidencia de EA con el uso de GTT, se utilizó el número total de EA sobre el número de pacientes y se multiplicó por 100 para expresarla como porcentaje.

Se evaluó el grado de acuerdo interobservador para la observación de disparadores y EA mediante el coeficiente kappa.

Se utilizó la prueba de *t* para evaluar la asociación entre media de disparadores por paciente y presencia de EA. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para evaluar si existía una asociación entre la presencia de EA y el lugar de ocurrencia, el tipo de daño y el lugar y el tipo de disparador y la presencia de EA. Se midió la correlación entre el número de disparadores y EA mediante el coeficiente de Pearson. Se adoptó un nivel de significación de $p < 0,05$ (SPSS 11.1).

Tamaño muestral y selección de muestra

Sobre 10 000 egresos hospitalarios por año, se calculó un tamaño muestral de 200 historias clínicas, basado en una frecuencia de EA del $15\% \pm 5\%$ para un nivel de confianza del 95% y considerando un muestreo aleatorio simple (Epi Info 7.1).³

Se realizó un muestreo por selección aleatoria simple a partir de la base de historias clínicas. En caso de no encontrar la historia clínica seleccionada, o cuando esta no cumpliera con los criterios de inclusión o con alguno de exclusión, se utilizó la inmediatamente posterior.

Consideraciones éticas

Dado que se trató de un estudio retrospectivo sobre el análisis de historias clínicas, no se consideró la toma de consentimiento informado. Los datos fueron registrados manteniendo el anonimato de los pacientes.

Se contó con la aprobación de los Comités de Ética en Investigación y Docencia e Investigación del HGNPE (número de registro 782014).

RESULTADOS

Se revisaron 211 historias clínicas de pacientes internados en el HGNPE. Se excluyeron 5 historias por estar incompletas y 6 por no contar con la epicrisis. La muestra final fueron 200 historias clínicas, que correspondieron a un total de 1690 días de internación. Todas fueron observadas por 2 investigadores, y hubo discrepancia respecto de la presencia de disparador en 12 historias, que fueron evaluadas por un tercer investigador.

Las principales características de la población se describen en la *Tabla 1*.

Motivó la internación, en primer lugar, el diagnóstico de infección respiratoria aguda baja; en segundo lugar, prevalecieron como motivo de ingreso las causas infecciosas no respiratorias (celulitis, absceso, diarrea aguda, infección urinaria, neutropenia febril); en tercer lugar, las causas quirúrgicas (abdomen agudo); y, finalmente, otros diagnósticos (síndrome convulsivo, evento de aparente amenaza a la vida, cetoacidosis diabética, debut de enfermedad oncológica, trauma) (*Tabla 1*).

Se detectaron 289 disparadores (1,4 disparadores por paciente) y se identificaron 52 EA (26 EA cada 100 pacientes, IC 95%: 20,4-32,5; y 30,7 EA cada 1000 días de internación, IC 95%: 23,5-40,1). Hubo 82 historias clínicas

Tabla 1. Principales características de la población. Historias observadas, N= 200

	Total (%)	Media	DE	IC 95%
Edad, meses		52,2	60,9	43,7-60,6
Varones	102 (51%)			44,2-57,4
Mujeres	98 (49%)			42,1-55,9
Días de internación				
Total	1690	8,45	11,6	7,9-9,1
- Sala polivalente	1355	7,13	7,08	6,7-7,5
- Terapia Intensiva	196	11,5	21,5	10,3-12,6
- Neonatología	139	15,4	13,8	13,1-17,7
Lugar de internación				
- Sala polivalente	174 (87%)			81,6-90,9
- Terapia Intensiva	17 (8,5%)			5,3-13,1
- Neonatología	9 (4,5%)			2,3-8,3
Diagnóstico de ingreso				
- IRAB	72 (36%)			29,6-42,8
- Causa infecciosa	52 (26%)			20,4-32,5
- Causa quirúrgica	48 (24%)			18,6-30,4
- Otros	28 (14%)			9,8-19,5

DE: desvío estándar; IC: intervalo de confianza; IRAB: infección respiratoria aguda baja.

que no tuvieron disparadores ni EA; de las restantes 118, la mayoría presentaron 1 disparador (de 1 a 16). Tuvieron, al menos, un EA 36 pacientes, y 7 pacientes, más de uno (entre 2 y 8 EA).

El 45% (IC 95%: 38,4-49,6) de los disparadores correspondieron al módulo de los cuidados médicos generales; 27% (IC 95%: 21,8-31,8), al módulo de medicación; 16% (IC 95%: 13,8-19,1), a disparadores relacionados con sala de emergencia y terapia; y el 10% restante (IC 95%: 8,2-12,7), al módulo quirúrgico (Tabla 2).

El 16% (n= 21) de los disparadores asociados al módulo de los cuidados médicos se identificaron bajo el ítem "otros disparadores", que correspondieron, en su mayoría, a la descripción de flebitis, infiltración de vía periférica y neumotórax secundario a procedimientos quirúrgicos, todas situaciones no contempladas en la GTT (Tabla 2).

El 83% (n= 43) de los EA fueron identificados a partir de disparadores correspondientes al módulo cuidados médicos; el 11% (n= 6), por disparadores del módulo quirúrgico; 4% (n= 2)

TABLA 2. Disparadores encontrados y eventos adversos asociados

Módulo de eventos adversos	Nº de disparadores	Nº de eventos adversos
Cuidados médicos		
C1: Transfusión o derivados sanguíneos	15	0
C2: Código/paro/equipo de respuesta rápida	6	1
C4: Hemocultivos positivos	15	2
C5: Embolia o trombosis venosa profunda	2	1
C6: Descenso > 25% de Hb. o HTO	6	0
C7: Accidente/caída/traumatismo en el Hospital	1	0
C8: Escaras por decúbito	1	1
C9: Reingreso dentro de los 30 días	33	7
C11: Infecciones intrahospitalarias	28	28
C14: Complicaciones de procedimientos	3	0
C15: Otros	21	3
Total de cuidados médicos	131	43
Medicación		
M2: QUICK > 100 segundos	3	0
M4: Glucosa < 50 mg/dl	3	0
M5: Urea o creatinina > 2 veces el nivel basal	4	0
M6: Administración de vitamina K	2	0
M7: Uso de difenhidramina	29	0
M10: Uso de antieméticos	20	0
M11: Sobresedación/hipotensión	3	0
M12: Suspensión abrupta de una medicación	13	0
M13: Otros	2	2
Total de medicación	79	2
Quirúrgico		
Q1: Reingreso a cirugía	4	0
Q2: Cambio en el procedimiento quirúrgico	4	0
Q3: Admisión en UTI	7	0
Q4: Reintubación en el quirófano	4	1
Q5: Radiografía intraoperatoria	1	0
Q7: Más de 24 h con ARM luego de la cirugía	4	0
Q8: Inotrópicos, naloxona o flumazenil	1	0
Q11: Otros	6	5
Total quirúrgico	31	6
Emergencia/UTI/perinatal obstétrica		
E1: Reingreso dentro de las 48 h	21	0
E2: Tiempo en Sala de Emergencias > 6 h	17	0
I1: Neumonía intrahospitalaria	2	1
I2: Reingreso a Terapia	2	0
I4: Intubación/reintubación	6	0
Total emergencia/UTI/perinatal	48	1
Total	289	52

UTI: Unidad de Terapia Intensiva; Hb.: hemoglobina; HTO: hematocrito; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

se relacionó con disparadores correspondientes al módulo de medicación; y el 2% restante (n= 1), con disparadores del módulo sala de emergencia y terapia pediátrica (tabla II).

Los eventos adversos detectados por módulo de la GTT y la categorización del daño se describen en la *Tabla 3*.

El 70% de los EA detectados correspondió a infecciones intrahospitalarias.

Se observó un adecuado acuerdo interobservador para la identificación de disparadores y EA (kappa 0,56, p= 0,01; kappa 0,96, p= 0,01).

Al evaluar la asociación entre el número de disparadores por paciente y la presencia de EA, se observó que la media de disparadores en el grupo de pacientes que no presentaron EA fue de 0,8, mientras que, en el grupo que presentó, al menos, un EA, fue de 4,3 (p < 0,001). Además, también se encontró una correlación entre el número de disparadores y el número de EA (correlación de Pearson R= 0,46; p < 0,001).

Los disparadores asociados a los cuidados médicos generales presentaron asociación significativa a EA respecto del resto de los disparadores: 43 de 131 vs. 9 de 158 (OR 8,1; IC 95%: 3,7-17,3; p < 0,001).

Con respecto al lugar de internación, se observó que 10 de 26 pacientes internados en una unidad cerrada presentaron EA, comparados con 24 de 174 internados exclusivamente en una sala polivalente (OR 2,8; IC 95%: 1,2-6,5; p= 0,03).

El promedio de días de internación fue mayor en pacientes con EA que en aquellos que no presentaron EA (21,1 vs. 5,7, respectivamente; p < 0,001).

No se observó una asociación entre el tipo de daño y el lugar donde se produjo. Tampoco se encontró una asociación entre la edad o el diagnóstico y EA.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, mediante el uso de la GTT, se observó una frecuencia de 26% de EA en pacientes internados. Se encontró una asociación entre el número de disparadores, la internación en una unidad cerrada y los días de internación con la presencia de EA. Cerca de la mitad de los disparadores encontrados correspondieron al módulo de cuidados médicos generales. La mayoría de los EA correspondieron a daño temporario.

La frecuencia de EA observada fue inferior a la reportada por Kirkendall del 36% con el uso de la misma herramienta. También, en el mismo trabajo, el número de disparadores por paciente fue ligeramente menor en nuestro trabajo (1,4 vs. 1,7).⁷ Esta diferencia podría deberse al tipo de registro de historias clínicas y su codificación (manual en nuestro caso y electrónica en el trabajo publicado por Kirkendall). La historia clínica electrónica puede ser una manera más específica y sensible para detectar disparadores.¹⁰

Stockwell describió una frecuencia del 40% de EA con la aplicación de la *Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool* (PACHMT), una herramienta para uso pediátrico específico basada en la GTT.

Esta diferencia de frecuencia con respecto a la observada en nuestro estudio podría deberse a que la nueva herramienta cuenta con disparadores aún más sensibles para la detección de EA en la población pediátrica, mayor complejidad de la población estudiada o posible interpretación diferente de EA.¹¹

El 83% de los EA fueron identificados a partir de disparadores correspondientes al módulo cuidados médicos de la GTT, lo que coincidió parcialmente con Kinkerdall, quien observó que el 95% de los EA hallados estuvieron asociados a módulos de cuidados médicos y medicación.⁷ En ambos trabajos, el alto porcentaje,

Tabla 3. Eventos adversos detectados por módulo de Global Trigger Tool y magnitud del daño

Magnitud del daño						
Módulos	Todas las categorías	E	F	G	H	I
Cuidados médicos	43 (83%)	17	22	1	2	1
Medicación	2 (4%)	1	1			
Quirúrgico	6 (11%)	3	1		2	
Emergencia/UTI/p. obstétrica	1 (2%)				1	
Total (n)	52	21	24	1	5	1
%	100%	40%	46%	1,9%	9,6%	1,9%
IC 95%		28,1-53,9	33,3-59,5	0,34-10,1	4,1-20,6	0,34-10,1

UTI: Unidad de Terapia Intensiva; P: pediátrica; E: requiere intervención; F: hospitalización prolongada; G: hospitalización permanente; H: permanente para sostener la vida; I: muerte; IC: intervalo de confianza.

probablemente, se explique dado que uno de los principales disparadores, como las infecciones intrahospitalarias, también son considerados un EA propiamente dicho.

Nuestro estudio observó que a mayor número de disparadores por paciente la posibilidad de encontrar un EA fue mayor; esto coincidió con lo reportado por otros autores.^{12,13} Este último hallazgo podría ser el punto de partida para investigaciones futuras orientadas a evaluar cuáles son las combinaciones de disparadores con mayor asociación o predicción de EA.

Con respecto a la distribución del daño, la mayoría de los EA fueron categoría F y E. Sin embargo, se encontró un porcentaje de daño permanente y de requerimiento de intervención para sostener la vida que estuvo ligeramente por encima del 10%, lo que marcó una diferencia sustancial con lo observado por Kirkendall,⁷ que solo fue del 2%. Sin embargo, otros autores también reportaron valores similares a los nuestros: Stockwell¹¹ (10,4%) y Naessens¹² (8%).

El EA más frecuentemente hallado fue la infección intrahospitalaria. Otros autores también describen la infiltración de catéter endovenoso, hipoglucemia, úlceras por decúbito y complicaciones derivadas de procedimientos.^{11,14,15} Las infecciones intrahospitalarias merecen un manejo específico dentro del concepto de error en medicina y los EA. Existen protocolos para su vigilancia y disminución de su incidencia.

Coincidiendo con otros estudios, los EA fueron más frecuentes en las unidades cerradas. Probablemente, esto esté asociado con variables como prematuridad, condición clínica inestable y errores en la prescripción.¹⁶⁻¹⁸

Nuestro estudio observó una asociación significativa entre la presencia de EA y los días totales de internación, como también fue reportado por Härkänen y Najjar, probablemente, en relación con la complejidad de la patología, la presencia de comorbilidades y la polimedicación.^{19,20} Sin embargo, Rutberg, frente a un hallazgo similar, sugirió que el EA podría ser la causa y no la consecuencia de la prolongación de la estadía hospitalaria.¹⁵

El 19% de los EA encontrados fueron detectados por "otros disparadores", lo que reflejó la posibilidad de que algunos EA frecuentes en la población pediátrica no estuvieran representados por los disparadores específicos de la GTT. Los EA relacionados con vías periféricas endovenosas, como flebitis e infiltración, y la presencia de neumotórax secundaria a procedimientos

quirúrgicos son ejemplos de disparadores no incluidos en la GTT. Su futura inclusión podría mejorar la capacidad de detección de EA de la herramienta.

El presente trabajo presenta algunas debilidades que deben ser consideradas. En primer lugar, el tamaño muestral elegido estuvo orientado a determinar la incidencia de EA. En este sentido, se cumplió con el objetivo; sin embargo, hubo algunas asociaciones que no pudieron confirmarse, quizá, por un efecto de error beta, que podría haberse evitado con un tamaño muestral mayor.

En segundo lugar, los observadores fueron médicos investigadores entrenados en el uso de la GTT; no obstante, no se trataba de especialistas en la pesquisa de disparadores y EA. Para esto, se adoptó la recomendación de utilizar dos observadores y un tercero en caso de discordancia.

También se pueden mencionar algunas fortalezas del presente trabajo. Se eligió un muestreo aleatorio simple, que es la mejor estrategia para controlar variables de confusión no conocidas. Además, la población estudiada tuvo características similares a la población que se interna en nuestro Hospital. Por último, utiliza la GTT, una de las herramientas reportadas con mejor sensibilidad y especificidad para la identificación de EA. Ofrece una metodología fácil de emplear para evaluar la incidencia de EA en pacientes internados. Los resultados obtenidos en este trabajo aportan datos sobre la frecuencia de EA ocurridos en nuestra población, lo que posibilita el diseño y la aplicación de estrategias para mejorar la calidad de atención en áreas específicas de nuestro Hospital. Se necesitan más estudios al respecto.

CONCLUSIONES

Se identificó una frecuencia de 26% de EA; la mayoría correspondieron a daño temporario.

Solo el número de disparadores por paciente, la internación en una unidad cerrada y los días totales de internación se asociaron a la presencia de EA. ■

REFERENCIAS

1. Steering Committee on Quality Improvement and Management and Committee on Hospital Care. Policy statement-principles of pediatric patient safety: reducing harm due to medical care. *Pediatrics* 2011;127(6):1199-210.
2. Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington DC: National Academies Press; 2000.

3. Matlow AG, Cronin CM, Flintoft V, et al. Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. *BMJ Qual Saf* 2011;20(5):416-23.
4. Otero P, Leyton A, Mariani G, et al. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program. *Pediatrics* 2008;122(3):e737-43.
5. Franklin BD, Birch S, Schachter M, et al. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract* 2010;18(5):305-11.
6. Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al. Development, testing and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics* 2008;121(4):e927-35.
7. Kirkendall ES, Kloppenborg E, Papp J, et al. Measuring adverse events and levels of harm in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. *Pediatrics* 2012;130(5):e1206-14.
8. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
9. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Types of Medication Error [Internet]. [Consulta: 30 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/types-medication-errors>.
10. Murff HJ, Forster AJ, Peterson JF, et al. Electronically screening discharge summaries for adverse medical events. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10(4):339-50.
11. Stockwell DC, Bisarya H, Classen DC, et al. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings. *Pediatrics* 2015;135(6):1037-42.
12. Naessens JM, O'Byrne TJ, Johnson MG, et al. Measuring hospital adverse events: assessing inter-rater reliability and trigger performance of the Global Trigger Tool. *Int J Qual Health Care* 2010;22(4):266-74.
13. Hwang JI, Chin HJ, Chang YS. Characteristics associated with the occurrence of adverse events: a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized tertiary teaching hospital in Korea. *J Eval Clin Pract* 2014;20(1):27-35.
14. Nilsson L, Pihl A, Tågsjö M, et al. Adverse events are common on the intensive care unit: results from a structured record review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(8):959-65.
15. Rutberg H, Borgstedt Risberg M, Sjö Dahl R, et al. Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the Global Trigger Tool method. *BMJ Open* 2014;4(5):e004879.
16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114-20.
17. Serra VV, Pena F, Ossorio MF, et al. Errores de prescripción de drogas endovenosas en una unidad de cuidados neonatales de la ciudad de Buenos Aires. *Revista Facultad de Ciencias Médicas* 2012;69(1):15-9.
18. Chedoe I, Molendijk HA, Dittich ST, et al. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature. *Drug Saf* 2007;30(6):503-13.
19. Härkänen M, Kervinen M, Ahonen J, et al. Patient-specific risk factors of adverse drug events in adult inpatients - evidence detected using the Global Trigger Tool method. *J Clin Nurs* 2015;24(3-4):582-91.
20. Najjar S, Hamdan M, Euwema MC, et al. The Global Trigger Tool shows that one out of seven patients suffers harm in Palestinian hospitals: challenges for launching a strategic safety plan. *Int J Qual Health Care* 2013;25(6):640-7.



Sociedad Argentina de Pediatría
Dirección de Congresos y Eventos
Filial Córdoba





La Niñez de Hoy

38° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA

"Desafío, oportunidad y esperanza"
26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017

SEDES

Orfeo Superdomo
(Av. Cardeñosa 3450)
Ciudad de Córdoba • Provincia de Córdoba

Centro de Convenciones Dinosaurio Mall
(Rodríguez del Busto 4086)
Ciudad de Córdoba • Provincia de Córdoba

INFORMES e INSCRIPCIÓN

Sociedad Argentina de Pediatría • Filial Córdoba
Corrientes 643 • 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. Coronel Díaz 1971
1425 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Teléfono: (011) 4821-8612
Fax: (011) 4821-8612 interno 101
E-mail: congresos@sap.org.ar • Web: www.sap.org.ar

ANEXO
Global Trigger Tool – Disparadores

Módulos de eventos adversos

Cuidados generales (C)

- C1: Transfusión o uso de derivados sanguíneos
 - C2: Código/paro/equipo de respuesta rápida
 - C3: Diálisis
 - C4: Hemocultivos positivos
 - C5: Radiografía o ecografía doppler por embolia o trombosis venosa profunda
 - C6: Descenso > 25% de la Hb. o HTO
 - C7: Accidente/caída/traumatismo en el Hospital
 - C8: Escaras por decúbito
 - C9: Reingreso dentro de los 30 días
 - C10: Contención física
 - C11: Infecciones intrahospitalarias
 - C12: Accidente cerebrovascular en el Hospital
 - C13: Derivación a un centro de mayor complejidad
 - C14: Complicaciones de cualquier procedimiento
 - C15: Otros (se debe completar aquí el nombre del disparador)
-

Medicación (M)

- M1: Cultivos positivos para *Clostridium Difficile*
 - M2: QUICK > 100 segundos
 - M3: RIN > 6
 - M4: Glucosa < 50 mg/dl
 - M5: Urea o creatinina > 2 veces el nivel basal
 - M6: Administración de vitamina K
 - M7: Uso de difenhidramina
 - M8: Uso de flumazenil
 - M9: Uso de naloxona
 - M10: Uso de antieméticos
 - M11: Sobresedación/hipotensión
 - M12: Suspensión abrupta de una medicación
 - M13: Otros (módulo de disparadores de medicación)
-

Quirúrgicas (Q)

- Q1: Reingreso a cirugía
 - Q2: Cambio en el procedimiento quirúrgico
 - Q3: Admisión en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
 - Q4: Intubación o reintubación, en quirófano o sala de recuperación
 - Q5: Radiografía intraoperatoria o en sala de recuperación
 - Q6: Óbito intraoperatorio o posoperatorio
 - Q7: Más de 24 h en asistencia respiratoria mecánica luego de la cirugía
 - Q8: Uso de inotrópicos, naloxona o flumazenil intraoperatorio
 - Q9: Niveles de troponina posoperatorios > de 1,5 ng/ml
 - Q10: Daño, reparación o extirpación de órganos
 - Q11: Cualquier complicación quirúrgica
-

Sala de emergencias (E), terapia pediátrica (I) y perinatal obstétrica (P)

- E1: Reingreso dentro de las 48 h
 - E2: Tiempo en Sala de Emergencias > 6 horas
 - I1: Neumonía intrahospitalaria
 - I2: Reingreso a Terapia
 - I3: Procedimiento en la Unidad
 - I4: Intubación/reintubación
 - P1: Uso de terbutalina
 - P2: Laceraciones de grado tres y cuarto
 - P3: Recuento de plaquetas < 50000/ml
 - P4: Pérdida estimada de sangre de > 500 ml (vaginal) o > 1000 ml (cesárea)
 - P5: Consulta al especialista
 - P6: Agentes oxitócicos
 - P7: Parto instrumentado
-

Hb.: hemoglobina; HTO: hematocrito; RIN: relación internacional normalizada.

Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool

María C. Davenport^a, M.D., Paula A. Domínguez^a, M.D., Juan P. Ferreira^a, M.D., Ana L. Kannemann^a, M.D., Agustina Paganini^a, M.D. and Fernando A. Torres^a, M.D.

ABSTRACT

Introduction: The safety of inpatients is a priority in the health care system. The Global Trigger Tool seems to be suitable to estimate the incidence of adverse events (AE) in pediatric inpatients.

Objectives: To describe the incidence and categories of AE in pediatric inpatients using the Global Trigger Tool and to identify risk factors associated to their development.

Population and methods: Retrospective study. Medical records of 200 patients hospitalized at Hospital Elizalde during 2013 were included. Outcome measures: number of AE/100 admissions and distribution of harm. A chi² test, Student's t test and Pearson's correlation test were carried out. Significance level = $p < 0.05$.

Results: The study detected 289 triggers (1.4/patient); 52 AEs (26 AEs/100 patients, 95% CI: 20.4-32.5). There was at least one AE every 36 patients; 7 patients had more than one AE; 45 AEs were in the E and F categories (temporary harm). Medical care triggers were associated to AEs (OR 8.1; 95% CI: 3.7-17.3, $p < 0.001$). A positive correlation was found between the number of triggers and the number of AEs per patient ($R = 0.46$; $p < 0.001$). Being hospitalized in a closed unit (OR 2.8; 95% CI: 1.2-6.5; $p = 0.03$) and a longer hospital stay were associated to AEs ($p < 0.001$).

Conclusion: An AE frequency of 26% was identified, and most AEs resulted in temporary harm. The presence of AEs was associated to hospitalization in a closed unit, longer hospital stay, higher number of triggers and general care triggers.

Key words: patient safety, medical error, indicator of healthcare quality.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.357>

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

E-mail address

María C. Davenport, M.D.:
carolinadavenport@
yahoo.com.ar

Funding

This study received a research fellowship from the Subcommittee for Scholarships and Awards of the Sociedad Argentina de Pediatría (Argentine Society of Pediatrics, 2015).

Conflict of interest:
None.

Received: 7-10-2016

Accepted: 1-24-2017

To cite: Davenport MC, Domínguez PA, Ferreira JP, et al. Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):357-363.

INTRODUCTION

The safety of inpatients has become a priority in the healthcare system. It is defined as accidental harm caused by medical care. Since the Institute of Medicine issued its report "To err is Human," actions have been

implemented to detect and reduce harm, and to improve the quality of care.^{1,2}

AEs incidence in adult inpatients differs, according to the literature, from 3% to 16%. Children are more vulnerable to AEs, mainly because there is an increased risk of medication errors, with a reported frequency of 11%.^{3,4}

Moreover, the incidence of AEs related to medical care and medication errors varies with the method used for their detection.^{5,6} The Global Trigger Tool (GTT) seems to be the best to detect AEs, both in the adult and in the pediatric population, with a sensitivity of 94% and a specificity of 100%.⁷

The GTT was developed by the Institute for Healthcare Improvement, in order to identify AEs and measure their incidence rates. It consists of a retrospective assessment of a random sample of medical records to find triggers and identify potential AEs. These triggers are organized in 6 modules related to medical care, medication, surgery, emergency, intensive care and perinatal-obstetric.⁷

The authors of the GTT found 36.7 AEs every 100 patients and 76.3 AEs every 1000 patients/day. Most AEs resulted in temporary harm. This number was almost three times higher than the values published so far, indicating that this tool may be useful and sensitive enough to identify AEs.⁷

Although several healthcare policies have been implemented in recent years to increase patients' safety, there is no accurate data on this issue at a local level, in particular, in the population of children hospitalized at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). Determining the frequency and

distribution of AEs related to medical care would be useful to develop strategies aimed at reducing harm.

The objectives of this study were to describe the incidence of AEs and their categories in pediatric inpatients, using the GTT, and to identify AE related risk factors.

POPULATION AND METHODS

Design: Retrospective study. Medical records of patients hospitalized at the HGNPE during at least 48 hours in 2013 (January 1st- December 31st) were randomly included. Medical records had to be complete, their pages numbered, and had to include a discharge summary and be accurately coded. If the medical record selected described more than one hospitalization during the study year, the most recent hospitalization was considered. Medical records belonged to patients hospitalized in multipurpose and closed units (Pediatric ICU and Neonatology Division).

Medical records of patients hospitalized due to psychiatric disorders and social reasons were excluded.

Medical records were systematically screened for AEs using the GTT. This tool includes 52 preset triggers, organized in 6 modules (cares, medication, surgical, emergency, intensive care and perinatal-obstetric) to identify possible causes of healthcare-related harm. A trigger is an element that is present in the medical record and that may be associated to the presence of an AE, and requires reviewers to investigate further into such record (see the *Annex*).

The hospital has no maternity unit; therefore, the triggers in the perinatal-obstetric module (applicable to pregnant women) did not apply to our population.

Medical records were reviewed in depth (progress reports, medication, lab reports, surgical reports, nurse sheets, consultation records, etc.).

Reviewers underwent the same training and were the same along the study. Each reviewer received 7-10 medical records per week and afterwards medical records were exchanged. In case of discrepancy, they were evaluated by a third reviewer.

If at least one trigger was found, the record was reviewed more thoroughly to search for an associated AE. If found, the event was categorized. If no trigger was found, the review of that medical record was concluded. This procedure was in place until the required sample size was achieved. The observation of medical

records was completed in 7 months.

AEs were defined as unintended physical injury resulting from or contributed to by medical care that requires additional monitoring, treatment or hospitalization, or that results in death.⁸

The study outcome measure was the number of AEs/100 admissions. Harm resulting from the AE was classified into 5 categories: temporary harm requiring intervention (category E), temporary harm requiring a prolonged hospitalization (F), permanent harm (G), permanent harm requiring specific intervention to sustain life (H) and death (I).⁹

Outcome measures to be controlled were age, sex, total hospital length of stay, length of stay at the general care unit, ICU and Neonatology Unit, and diagnosis that led to the hospitalization.

Statistical analysis

Categorical outcome measures were expressed as percentages with 95% confidence intervals. Numerical outcome measures were described using an average and a deviation.

To estimate the incidence of AEs using the GTT, the total number of AEs was used on the total number of patients and was multiplied by 100 to express it as a percentage.

The degree of inter-observer agreement was evaluated for the observation of triggers and AEs by means of the Kappa coefficient.

The t test was used to determine the association between the mean value of triggers per patient and the presence of AEs. The chi² test was used to assess if there was an association between the presence of AEs and the place where they occurred, the kind of harm and the site, and the kind of trigger and the presence of an AE. The correlation between the number of triggers and AEs was measured using Pearson's coefficient. A significance level of $p < 0.05$ was adopted (SPSS 11.1).

Sample size and sample selection

Out of 10,000 hospital discharges every year, a sample size of 200 medical records was calculated, based on an AE frequency of $15\% \pm 5\%$, for a 95% confidence interval and considering a simple random sampling (Epi Info 7.1).³

Sampling was carried out through simple randomized selection from the medical records repository. If the selected medical record was not found, or if it did not meet the inclusion criteria or met any of the exclusion criteria, the next record was immediately used.

Ethical considerations

Since this was a retrospective study on the analysis of medical records, it was not considered necessary to obtain an informed consent. Data were recorded keeping patients' identities anonymous.

The study was approved by the Research and Teaching Committee and the Bioethics Committee of the HGNPE (file no. 782014).

RESULTS

Medical records of 211 patients hospitalized at the HGNPE were reviewed. Five (5) records were excluded because they were incomplete and 6 because a discharge summary had not been included. The final sample consisted of 200 medical records corresponding to a total of 1690 days of hospitalization. All records were reviewed by 2 investigators and there was a discrepancy as regards the presence of a trigger in 12 records, which were evaluated by a third investigator.

Table 1 shows the main characteristics of the population.

The reasons for hospitalization were; firstly, the diagnosis of acute low respiratory tract infection; secondly, non-respiratory infections (cellulites, abscess, acute diarrhea, urinary tract infection, febrile neutropenia); thirdly, surgical causes (acute abdomen); and, lastly, other diagnoses (convulsive syndrome, apparent life-threatening event, onset of oncological disease, trauma) (Table 1).

Two hundred and eighty nine triggers (1.4/patient) were detected and 52 AEs were identified (26 AEs/100 patients, 95% CI: 20.4- 32.5; and 30.7 AEs/1000 hospitalization days, 95% CI: 23.5-40.1). Eighty two (82) medical records did not have triggers nor AEs. Out of the remaining 118 records most included 1 trigger (range 1 to 16). Thirty six (36) patients had at least one AE and 7 patients had more than one (2-8 AEs).

Forty five percent (45%) (95% CI: 38.4-49.6) of triggers corresponded to the general medical care module; 27% (95% CI: 21.8-31.8) to the medication module; 16% (95% CI: 13.8-19.1) to triggers related to the emergency department and the ICU; and the remaining 10% (IC 95%: 8.2-12.7), to the surgical module (Table 2).

Sixteen percent (16%) (n= 21) of triggers associated to the module of medical care were identified by the item "other triggers", which mostly corresponded to the description of phlebitis, infiltration of the peripheral line and pneumothorax secondary to surgical procedures. These situations were not described in the GTT (Table 2).

Eighty three percent (83%) (n= 43) of AEs were identified based on triggers under the medical care module; 11% (n= 6), under the surgical module; 4% (n= 2) under the medication module; and the remaining 2% (n= 1), under the emergency department and pediatric ICU module (Table 2).

TABLE 1. Main characteristics of the population. Medical records reviewed, N= 200

	Total (%)	Mean	SD	95% CI
Age in months		52.2	60.9	43.7-60.6
Male	102 (51%)			44.2-57.4
Female	98 (49%)			42.1-55.9
Hospital length of stay in days				
Total	1690	8.45	11.6	7.9-9.1
- Multipurpose Unit	1355	7.13	7.08	6.7-7.5
- ICU	196	11.5	21.5	10.3-12.6
- Neonatology Unit	139	15.4	13.8	13.1-17.7
Place of hospitalization				
- Multipurpose Unit	174 (87%)			81.6-90.9
- ICU	17 (8.5%)			5.3-13.1
- Neonatology Unit	9 (4.5%)			2.3-8.3
Diagnosis at admission				
- ALRTI	72 (36%)			29.6-42.8
- Source of infection	52 (26%)			20.4-32.5
- Reason for the surgery	48 (24%)			18.6-30.4
- Other	28 (14%)			9.8-19.5

SD: standard deviation; CI: confidence interval; ALRTI: acute low respiratory tract infection; ICU: Intensive Care Unit.

Adverse events detected per GTT module and the severity of harm are described in *Table 3*.

Nosocomial infections accounted for 70% of detected AEs.

There was an adequate inter-observer agreement for the identification of triggers and AEs (kappa 0.56, $p = 0.01$; kappa 0.96, $p = 0.01$).

When evaluating the association between the number of triggers per patient and the presence of AEs, it was observed that the mean number of triggers in the group of patients who did not experience any AEs was 0.8, in contrast with

4.3 ($p < 0.001$) in the group with at least one AE. Moreover, a positive correlation was found between the number of triggers and the number of AEs per patient (Pearson's correlation $R = 0.46$; $p < 0.001$).

Triggers associated to general medical care showed a significant association with AEs when compared to other triggers: 43/131 vs. 9/158 (OR: 8.1; 95% CI: 3.7-17.3, $p < 0.001$).

With respect to the place of hospitalization, it was observed that 10/26 patients hospitalized in a closed unit experienced AEs, compared to 24/174

TABLE 2. Triggers detected and associated adverse events

Adverse event module	No. of triggers	No. of adverse events
Medical care		
C1: Transfusion or use of blood products	15	0
C2: Code, cardiac or pulmonary arrest, or rapid response team activation	6	1
C4: Positive blood culture	15	2
C5: Emboli or deep vein thrombosis	2	1
C6: Decrease in hemoglobin or hematocrit > 25%	6	0
C7: Accident/fall/injury in the hospital	1	0
C8: Pressure ulcers	1	1
C9: Readmission within 30 days	33	7
C11: Nosocomial infections	28	28
C14: Any procedural complication	3	0
C15: Other	21	3
<i>Total of cares</i>	131	43
Medication		
M2: QUICK > 100 seconds	3	0
M4: Glucose < 50 mg/dL	3	0
M5: Rising BUN or serum creatinine greater than two times (2x) baseline	4	0
M6: Vitamin K administration	2	0
M7: Diphenhydramine use	29	0
M10: Anti-emetic use	20	0
M11: Over-sedation/hypotension	3	0
M12: Abrupt medication stop	13	0
M13: Other	2	2
<i>Total de medication</i>	79	2
Surgical		
S1: Return to surgery	4	0
S2: Change in procedure	4	0
S3: Admission to ICU	7	0
S4: Reintubation in the Operating Room	4	1
S5: Intra-operative x-ray	1	0
S7: Mechanical ventilation greater than 24 hours post-op	4	0
S8: Inotropics, naloxone or flumazenil	1	0
S11: Other	6	5
<i>Total surgical</i>	31	6
Emergency/ICU/perinatal-obstetric		
E1: Readmission to ED within 48 hours	21	0
E2: Time in ED greater than 6 hours	17	0
I1: Nosocomial pneumonia	2	1
I2: Readmission to the ICU	2	0
I4: Intubation/reintubation	6	0
<i>Total Emergency/ICU/perinatal</i>	48	1
Total	289	52

ICU: Intensive Care Unit.

patients hospitalized only in a multipurpose unit (OR 2.8; 95% CI: 1.2-6.5, $p=0.03$).

The average hospital length of stay was higher in patients with AEs than in those who did not experience AEs (21.1 vs. 5.7, respectively; $p=0.001$).

No association was found between the type of harm and the place where it occurred. In addition, no association was noticed between the age or the diagnosis and an AE.

DISCUSSION

In our study, using the GTT, a frequency of 26% of AEs was observed in hospitalized patients. An association was found between the number of triggers, hospitalization in a closed unit and hospital length of stay, and the presence of AEs. About half of the triggers found were under the general medical care module. Most of the AEs corresponded to temporary harm to the patient.

The frequency observed of AEs was lower than that reported by Kirkendall with the same tool (36%). Moreover, in the same study, the number of triggers per patient was slightly lower than that reported in our study (1.4 vs. 1.7).⁷ This difference may be attributed to the type of medical records and coding (manual in our case and electronic in the study published by Kirkendall). The electronic medical record may be more specific and sensitive to detect triggers.¹⁰

Stockwell described an AE frequency of 40% using the Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool (PACHMT), a specific tool for pediatric use based on the GTT.

This difference in frequency with respect to our study may be due to the fact that the new tool has even more sensitive triggers to detect AEs in the pediatric population, a greater complexity of the study population or a potential different interpretation of AE.¹¹

Eighty three percent (83%) of AEs were identified based on triggers belonging to the medical care module of the GTT, which was partially consistent with Kinkerdall who observed that 95% of the AEs detected were associated to medical care and medication modules.⁷ In both studies, the possible cause of this high percentage is that main triggers –such as nosocomial infections–, are also considered AEs on their own.

Our study showed that the greater the number of triggers per patient, the higher the possibility of detecting an AE; this was in line with findings reported by other authors.^{12,13} This last finding may be the starting point for future investigations aimed at evaluating what combinations of triggers have a closer association with AEs, or a better chance of predicting them.

With respect to harm distribution, most AEs were in categories F and E. However, in certain cases harm was permanent or required an intervention to sustain life (> 10%), a percentage that was remarkably different to that reported by Kirkendall,⁷ who found only 2%. Nevertheless, other authors also reported values closer to our findings: Stockwell¹¹ (10.4%) and Naessens¹² (8%).

The most frequent AE was nosocomial infection. Other authors also described infiltration of venous catheter, hypoglycemia, pressure ulcers and procedural complications.^{11,14,15}

Nosocomial infections require specific management within the concept of medical errors and AEs. There are protocols in place for their monitoring and the reduction of their incidence.

In line with other studies, AEs were more frequent in closed units. This is probably linked to variables such as prematurity, unstable clinical condition and prescription errors.¹⁶⁻¹⁸

Our study observed a significant association between the presence of AEs and total length

TABLE 3. Adverse events detected per Global Trigger Tool module and severity of harm

Severity of harm Modules	All categories	E	F	G	H	I
Medical care	43 (83%)	17	22	1	2	1
Medication	2 (4%)	1	1			
Surgical	6 (11%)	3	1		2	
Emergency/ICU	1 (2%)				1	
Total (n)	52	21	24	1	5	1
%	100%	40%	46%	1.9%	9.6%	1.9%
95% CI		28.1-53.9	33.3-59.5	0.34-10.1	4.1-20.6	0.34-10.1

ICU: Intensive Care Unit; E: requires intervention; F: prolonged hospitalization; G: permanent hospitalization; H: permanent to sustain life; I: death; CI: confidence interval.

of stay –as reported by Härkänen and Najjar–, probably related to complex disorders, comorbidity and multiple medications.^{19,20} However, Rutberg, based on a similar finding, suggested that AEs could be the cause and not the consequence of prolonged hospitalizations.¹⁵

Nineteen percent (19%) of AEs found were detected by “other triggers”, which reflected the possibility that some AEs that are frequent in the pediatric population were underrepresented by specific GTT triggers. AEs related to peripheral venous lines, such as phlebitis and infiltration, and pneumothorax secondary to surgical procedures, are some examples of triggers that are not included in the GTT. Their inclusion in the future may improve the tool’s AE detection capacity.

This study has some limitations that should be considered. Firstly, the sample size selected was aimed to determine the incidence of AEs. In this sense, the goal was achieved; however, some associations could not be confirmed. This may be attributed to a beta error effect, which could have been avoided had the sample size been larger.

Secondly, observers were investigator physicians trained in the use of the GTT, but they were not specialized in the screening of triggers and AEs. As a consequence, the recommendation of using two observers was adopted, with a third observer in case of discrepancies.

This study also shows some strengths that should be noted. A simple random sampling method was used, which is the best strategy to control unknown confounding variables. Moreover, the studied population had similar characteristics to the population hospitalized at our facility. Finally, this study uses the GTT, one of the most sensitive and specific tools to identify AEs. It offers a user friendly method to evaluate the incidence of AEs in hospitalized patients. Results of this study could contribute with valuable data on the frequency of AEs experienced by our population, which would facilitate the design and implementation of strategies to improve the quality of care in specific areas of our facilities. Further research on this topic is needed.

CONCLUSIONS

The AE frequency was 26% and most AEs resulted in temporary harm. Only the number of triggers per patient, hospitalization in a closed unit and total hospital length of stay were associated to the presence of AEs. ■

REFERENCES

1. Steering Committee on Quality Improvement and Management and Committee on Hospital Care. Policy statement-principles of pediatric patient safety: reducing harm due to medical care. *Pediatrics* 2011;127(6):1199-210.
2. Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington DC: National Academies Press; 2000.
3. Matlow AG, Cronin CM, Flintoft V, et al. Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. *BMJ Qual Saf* 2011;20(5):416-23.
4. Otero P, Leyton A, Mariani G, et al. Medication errors in pediatric inpatients: prevalence and results of a prevention program. *Pediatrics* 2008;122(3):e737-43.
5. Franklin BD, Birch S, Schachter M, et al. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *Int J Pharm Pract* 2010;18(5): 305-11.
6. Takata GS, Mason W, Taketomo C, et al. Development, testing and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children’s hospitals. *Pediatrics* 2008;121(4):e927-35.
7. Kirkendall ES, Kloppenborg E, Papp J, et al. Measuring adverse events and levels of harm in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. *Pediatrics* 2012;130(5):e1206-14.
8. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
9. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Types of Medication Error [Internet]. [Accessed on: January 30, 2017.] Available at: <http://www.nccmerp.org/types-medication-errors>.
10. Murff HJ, Forster AJ, Peterson JF, et al. Electronically screening discharge summaries for adverse medical events. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10(4):339-50.
11. Stockwell DC, Bisarya H, Classen DC, et al. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings. *Pediatrics* 2015;135(6):1037-42.
12. Naessens JM, O’Byrne TJ, Johnson MG, et al. Measuring hospital adverse events: assessing inter-rater reliability and trigger performance of the Global Trigger Tool. *Int J Qual Health Care* 2010;22(4):266-74.
13. Hwang JI, Chin HJ, Chang YS. Characteristics associated with the occurrence of adverse events: a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized tertiary teaching hospital in Korea. *J Eval Clin Pract* 2014;20(1):27-35.
14. Nilsson L, Pihl A, Täggsjö M, et al. Adverse events are common on the intensive care unit: results from a structured record review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(8):959-65.
15. Rutberg H, Borgstedt Risberg M, Sjö Dahl R, et al. Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the Global Trigger Tool method. *BMJ Open* 2014;4(5):e004879.
16. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114-20.
17. Serra VV, Pena F, Ossorio MF, et al. Errores de prescripción de drogas endovenosas en una unidad de cuidados neonatales de la ciudad de Buenos Aires. *Revista Facultad de Ciencias Médicas* 2012;69(1):15-9.
18. Chedoe I, Molendijk HA, Dittich ST, et al. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: a review of the current literature. *Drug Saf* 2007;30(6):503-13.
19. Härkänen M, Kervinen M, Ahonen J, et al. Patient-specific

risk factors of adverse drug events in adult inpatients -evidence detected using the Global Trigger Tool method. *J Clin Nurs* 2015;24(3-4):582-91.

20. Najjar S, Hamdan M, Euwema MC, et al. The Global Trigger Tool shows that one out of seven patients suffers harm in Palestinian hospitals: challenges for launching a strategic safety plan. *Int J Qual Health Care* 2013;25(6):640-7.

ANNEX
Global Trigger Tool – Triggers

Adverse event modules

General care (C)

- C1: Transfusion or use of blood products
 - C2: Code, cardiac or pulmonary arrest, or rapid response team activation
 - C3: Dialysis
 - C4: Positive blood cultures
 - C5: X-Ray or Doppler studies for emboli or deep vein thrombosis
 - C6: Decrease in hemoglobin or hematocrit > 25%
 - C7: Accident / fall / injury in the hospital
 - C8: Pressure ulcers
 - C9: Readmission within 30 days
 - C10: Physical restraint
 - C11: Nosocomial infections
 - C12: In-Hospital stroke
 - C13: Transfer to higher level of care
 - C14: Any procedural complication
 - C15: Others (the name of the trigger should be filled in here)
-

Medication (M)

- M1: *Clostridium difficile* positive culture
 - M2: QUICK > 100 seconds
 - M3: INR > 6
 - M4: Glucose < 50 mg / dL
 - M5: BUN or serum creatinine greater than two times (2x) baseline
 - M6: Vitamin K administration
 - M7: Diphenhydramine use
 - M8: Flumazenil use
 - M9: Naloxone use
 - M10: Anti-emetic use
 - M11: Over-sedation / hypotension
 - M12: Abrupt medication stop
 - M13: Other (medication trigger module)
-

Surgical (S)

- S1: Return to surgery
 - S2: Change in surgical procedure
 - S3: Admission to the Pediatric Intensive Care Unit
 - S4: Intubation or reintubation at the operating room or recovery unit
 - S5: Intra-operative x-ray or in the recovery unit
 - S6: Intra- or postoperative death
 - S7: Mechanical ventilation greater than 24 hours postoperatively
 - S8: Intra-operative use of inotropics, naloxone or flumazenil
 - S9: Postoperative Increase in troponin levels greater than 1.5 ng / mL
 - S10: Organ injury, repair or removal
 - S11: Any surgical complication
-

Emergency (E), pediatric ICU (I) and perinatal-obstetric (P)

- E1: Readmission within 48 hours
 - E2: Time in ED > 6 hours
 - I1: Nosocomial pneumonia
 - I2: Readmission to the ICU
 - I3: In-Unit procedure
 - I4: Intubation / reintubation
 - P1: Use of terbutaline
 - P2: 3rd- or 4th-Degree lacerations
 - P3: Platelet count < 50 000 / mL
 - P4: Estimated blood loss > 500 mL (vaginal) or > 1000 mL (c-section)
 - P5: Specialty consult
 - P6: Oxytocic agents
 - P7: Instrumented delivery
-

INR: International Normalized Ratio.

Aumento inusual de casos de mielitis en un hospital pediátrico en Argentina

Unusual increase of cases of myelitis in a pediatric hospital in Argentina

Dra. M. Guadalupe Pérez^a, Dra. María T. Rosanova^a, Bqca. María C. Freire^b, Dra. María I. Paz^c, Dra. Silvina Ruvinsky^a, Dr. Carlos Rugilo^d, Dr. Víctor Ruggieri^c, Bqco. Daniel Cisterna^b, Dra. Soledad Martiren^a, Bqca. Cristina Lema^b, Dra. Andrea Savransky^e, Dra. Soledad González^a, Bqca. Leila Martínez^b, Bqca. Diana Viale^e y Dra. Rosa Bologna^a

RESUMEN

Introducción: La asociación entre enterovirus D68 y cuadros de mielitis aguda flácida ha sido descrita en Estados Unidos, en 2014. Desde ese año, se han reportado casos esporádicamente en Canadá y Europa. Se describe, en este estudio, una serie de casos con mielitis aguda flácida en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" en Buenos Aires, Argentina, en 2016. **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes internados desde el 1/04/2016 al 1/07/2016 con mielitis flácida aguda con lesiones en la médula espinal que comprometieran la sustancia gris en la resonancia magnética nuclear. Se procesaron, para la búsqueda etiológica, muestras de secreciones nasofaríngeas, hisopados de materia fecal y líquido cefalorraquídeo.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes. La mediana de edad fue 4 años (rango de 3 meses a 5 años). Ocho pacientes tuvieron una enfermedad febril autolimitada antes del inicio de los síntomas neurológicos. Los hallazgos neurológicos fueron debilidad flácida de, al menos, un miembro, cervicoplejia (n=2) y parálisis facial (n=2). Todos los pacientes presentaron lesiones longitudinales en la médula espinal, con compromiso de sustancia gris, predominantemente, en el asta anterior. En todos los casos, se realizó una punción lumbar. En 7 pacientes, se observó pleocitosis. En cuatro niños, se identificó enterovirus D68 en secreciones nasofaríngeas y, en uno, se identificó el enterovirus D68 en el líquido cefalorraquídeo. Todos los pacientes persistieron con déficits neurológicos al momento del alta.

Conclusiones: Se reporta el primer brote de mielitis aguda flácida asociada a enterovirus D68 en Argentina. La vigilancia epidemiológica activa permitirá conocer la verdadera incidencia, epidemiología y etiología de esta enfermedad.

Palabras clave: mielitis aguda flácida, enterovirus, poliomielitis, pediatría, enterovirus humano D68.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.364>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.364>

Cómo citar: Pérez MG, Rosanova MT, Freire MC, et al. Aumento inusual de casos de mielitis en un hospital pediátrico en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):364-369.

- Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Servicio de Neurovirus. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)- Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. G. Carlos Malbrán".
- Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Servicio de Microbiología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:
Dra. M. Guadalupe Pérez:
guaperez@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-9-2016
Aceptado: 25-1-2017

INTRODUCCIÓN

La incorporación de las vacunas contra poliomielitis en la década del cincuenta permitió disminuir los casos de parálisis aguda flácida asociados al virus polio en todo el mundo. En las últimas décadas, se han descrito casos de parálisis aguda flácida con grado variable de afectación de la sustancia gris asociados a otros enterovirus no polio (enterovirus A71, D68, coxsackie A y B) y otros virus neurotrópicos (*Flavivirus*, virus del herpes, adenovirus), entre otros.¹

En Estados Unidos, en el año 2014, se informó un aumento del número de casos de parálisis aguda flácida, asociados a la identificación de enterovirus D68 (EVD68) en secreciones nasofaríngeas (SNF) luego de un brote de cuadros graves respiratorios asociados a él. La mayoría de estos pacientes tenían anomalías peculiares en la médula espinal en las imágenes de la resonancia magnética nuclear (RMN), por lo cual se caracterizaron como cuadros de mielitis aguda para distinguirlas de otros cuadros de parálisis flácida.²

En la Argentina, el programa de vigilancia de parálisis aguda flácida –que incluye todos los casos ocurridos en menores de 15 años– ha reportado 204 casos en el año 2015.³ En el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", para el mismo año, se estudiaron 15 niños con parálisis aguda flácida.

A partir de la primera semana de abril de 2016, se registró un número

llamativo de casos de niños con parálisis aguda flácida en dicho Hospital. La enfermedad se caracterizó por parálisis flácida, con reflejos osteotendinosos abolidos de una o más extremidades, sin alteraciones del estado de conciencia y con RMN con signos de mielitis con afectación del asta anterior.

Dado el llamativo incremento de estos cuadros compatibles con mielitis aguda, se elaboró un protocolo de diagnóstico y seguimiento para analizar las características clínicas, epidemiológicas y evolutivas de estos pacientes con el fin de promover la vigilancia epidemiológica y poder ejercer acciones oportunas cuando fueran pertinentes.

OBJETIVOS

Describir la incidencia, las características clínicas, epidemiológicas, etiológicas y de evolución de esta entidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional.

Se registraron los pacientes internados en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" con diagnóstico de parálisis aguda flácida con mielitis.

Período de estudio: del 1/04/2016 al 1/07/2016.

Criterios de inclusión: presencia de parálisis flácida asimétrica de instauración brusca, con compromiso de uno o más miembros, con reflejos osteotendinosos abolidos de una o más extremidades, RMN con signos de mielitis longitudinal con compromiso de la sustancia gris del asta anterior.

Criterios de exclusión: antecedentes de trauma, electromiograma compatible con polirradiculoneuropatía (o síndrome de Guillain-Barré), afectación sensitiva, RMN con compromiso óseo o de discos intervertebrales.

Exámenes complementarios: a todos los pacientes se les realizó, en líquido cefalorraquídeo (LCR), un estudio citoquímico y un cultivo para microorganismos comunes, micobacterias y hongos. A su vez, se enviaron muestras para realizar reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para enterovirus, virus del herpes (herpes simple 1-2, 6, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela zóster) y *Mycoplasma pneumoniae*.

En SNF, se estudiaron los virus respiratorios

(adenovirus, influenza A, influenza B) por inmunofluorescencia. Se realizó, además, PCR para adenovirus, influenza, enterovirus y *Mycoplasma pneumoniae*. Se enviaron al Servicio de Neurovirosis del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán" muestras de materia fecal para la búsqueda de enterovirus (enterovirus no polio, poliovirus, Sabin, Sabin derivado), siguiendo el protocolo de parálisis aguda flácida.

También se realizó serología para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, varicela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), arbovirus (San Luis, virus del Nilo Occidental, zika y dengue) y *Mycoplasma* sp. para la identificación de probables etiologías.

En el Servicio de Neurovirosis, se realizó la detección e identificación de enterovirus/rinovirus humanos (*human enterovirus/human rhinovirus*; HEV/HRV, por sus siglas en inglés) detectados en cualquiera de las muestras mediante técnica de *nested* RT-PCR genérica y posterior secuenciación genómica.

Imágenes: En todos los pacientes incluidos, se realizó una RMN para la evaluación de la médula espinal y el encéfalo.

Seguimiento y evaluación: Los pacientes fueron evaluados por los Servicios de Neurología, Clínica, Infectología desde el día de su internación y, al menos, hasta 30 días después del alta.

Todos los estudios realizados fueron parte de la atención médica habitual para la patología y la evolución de los pacientes. El análisis y la publicación de los datos se manejaron con confidencialidad, respetando la identidad de los pacientes y sus familias.

RESULTADOS

En el período de estudio, se identificaron 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 4 años (rango: de 3 meses a 5 años); 6 eran varones.

Todos los niños eran inmunocompetentes; un paciente tenía una comorbilidad asociada (polimicrogiria, sin manifestaciones clínicas hasta la aparición de la mielitis y con una RMN previa sin patología bulbar, protuberancial o en la médula espinal).

La procedencia incluía distintas localidades de la provincia de Buenos Aires y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. No hubo casos relacionados entre sí.

La mayoría de los niños (n: 8, 80%) tenía el antecedente de infección respiratoria dentro de los 10 días previos al inicio de la parálisis.

Todos presentaban parálisis flácida de algún miembro (superior en 8 e inferior en 2). Se constató cervicoplejia en 2 niños y, en otros 2, parálisis facial al ingresar en forma concomitante. Nueve niños tenían fiebre en el momento de la admisión.

En todos los niños, se realizó una punción lumbar. El citoquímico de LCR presentó pleocitosis en 7 de los 10 pacientes (70%), con una mediana de células de 32 elementos por ml (rango: 7-187). En todos los casos, el predominio fue linfocitario.

En los 6 pacientes en que se realizó un electromiograma, se constató indemnidad de los nervios periféricos.

En las RMN de todos, se observaron imágenes patológicas en T2 y Flair que no se reforzaban con la administración del contraste endovenoso, con compromiso centromedular o del asta anterior y edema de la médula espinal (Figuras 1 y 2). Las lesiones se extendían longitudinalmente en forma caudal variable. En 4 pacientes, se documentó compromiso de bulbo y protuberancia.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de la médula espinal. Se observa un edema a nivel de la médula cervical de uno de los casos



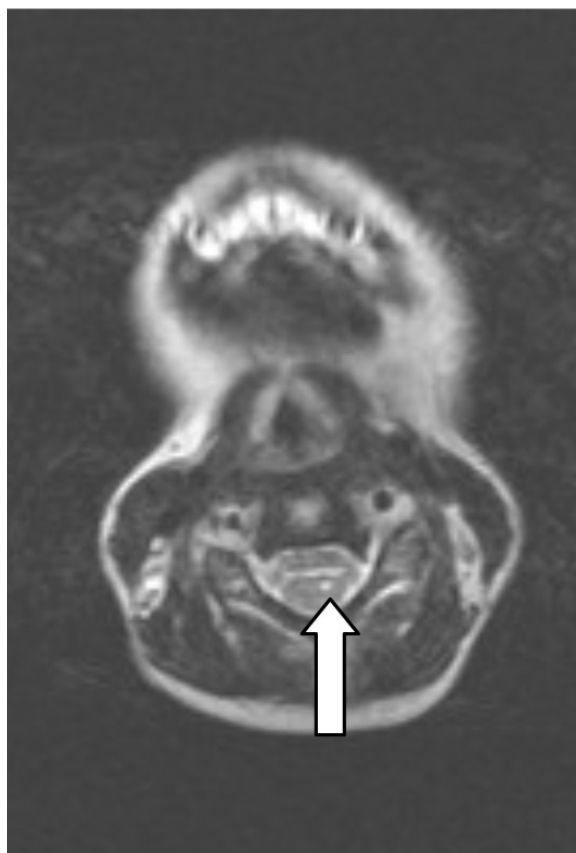
Los resultados microbiológicos se muestran en la Tabla 1. En 4 pacientes, se identificó EVD68; las muestras de detección en 3 de ellos fueron las SNF y, en uno, se identificó en forma concomitante en las SNF y en el LCR. En el resto, se identificaron otros enterovirus que se hallaban habitualmente en las SNF y la materia fecal en nuestro medio.

Dentro de los tratamientos instituidos, se incluyeron pulsos de metilprednisolona (n: 9), gammaglobulina endovenosa (n: 5) y plasmaféresis en 3 niños.

Cuatro pacientes tuvieron empeoramiento del cuadro clínico con progresión de la debilidad, por lo cual requirieron el ingreso a Terapia Intensiva.

La mediana de internación fue 26 días (rango: 12-116). En el seguimiento a 30 días, dos de los pacientes permanecieron con asistencia respiratoria mecánica y 4 pacientes presentaron ligera mejoría, con recuperación del sostén cefálico. Sin embargo, todos los niños presentaron paresia residual en los miembros comprometidos.

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear. Refuerzo a nivel del asta anterior de la médula cervical de uno de los casos (flecha)



Ningún paciente falleció. En el momento de esta comunicación, todos los pacientes continúan en seguimiento en el Hospital.

DISCUSIÓN

La incidencia de parálisis aguda flácida disminuyó drásticamente en el mundo desde el desarrollo y la aplicación universal de las vacunas contra la poliomielitis. En la Argentina, el último caso de poliomielitis se registró en 1984 y, desde 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a América libre de polio.³ A partir de la erradicación de la poliomielitis, empezaron a tomar más relevancia otros enterovirus no polio que se asociaban a parálisis aguda flácida y que podían provocar pequeños brotes.¹⁻⁵ Dentro de esta entidad, la mielitis es muy poco frecuente y puede ser secundaria tanto a causas infecciosas como no infecciosas, que deben ser evaluadas en forma minuciosa. Dentro de las causas infecciosas, se destacan las asociadas a los enterovirus (polio y no polio), arbovirus (dengue, zika, chikungunya, virus del Nilo Occidental), adenovirus y bacterias, como enfermedad de Lyme o rickettsiosis, entre otros.⁴

El número inusual de casos de mielitis presentados en nuestro Hospital, registrados en un período muy corto, sin ningún nexo epidemiológico entre ellos, y la similitud de

la presentación clínica de los pacientes son semejantes a los casos reportados en Estados Unidos (EE. UU.) y en Europa.^{5,6} En EE. UU., en el año 2014, se documentaron 120 pacientes con mielitis confirmada, con una mediana de edad de 7 años y predominio de sexo masculino.⁷

A semejanza de lo publicado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*; CDC, por sus siglas en inglés),³ la mayoría de los pacientes en esta serie tenían el antecedente de una enfermedad febril con cuadro respiratorio en la semana previa a la aparición de los síntomas neurológicos, con abrupto comienzo de debilidad de un miembro, con el compromiso en la RMN de sustancia gris y con falta de respuesta a la terapéutica instaurada y persistencia del déficit neurológico.

La debilidad de los miembros, que fue la manifestación clínica más frecuente, coincidió con los casos descritos en la literatura.⁴

Coincidentemente con nuestros hallazgos, la pleocitosis estuvo presente en el 74% de los pacientes reportados en EE. UU.⁷

En el brote de EE. UU., se identificó EVD68 en SNF en el 20% de los pacientes estudiados y en 47% cuando las muestras se enviaban antes de los 7 días del inicio de los síntomas.⁴

TABLA 1. Características de líquido cefalorraquídeo, hallazgos virológicos, radiológicos y requerimientos de la Unidad de Cuidados Intensivos

Caso	Citoquímico de LCR			Secreciones nasofaríngeas	Materia fecal	LCR	Localización de las imágenes patológicas en la RMN	Requiere UCI
	Glucosa mg/dl	Proteínas mg/dl	Células (en mm ³)					
1	67	107	187	EVD68	Enterovirus B	EVD68	Bulbo, protuberancia y asta anterior de C3-C6 y D11-L1	Sí
2	62	37	10	EVD68	Enterovirus C		Bulbo, protuberancia y médula cervical	Sí
3	56	32	3	EVD68			Protuberancia y mielitis cervical	No
4	77	46	32	EVD68			Bulbo, protuberancia y médula cervical hasta el cono medular	No
5	77	45	32		Enterovirus C		Médula cervical C2 hasta L1	Sí
6	56	36	38	Enterovirus B	Enterovirus B		Médula cervicodorsal hasta el cono medular	No
7	69	37	0	Virus ECHO Adenovirus	Enterovirus C		Compromiso central del cono medular Señal puntiforme en la región anterolateral derecha C4-C5	Sí
8	46	38	7	Rinovirus C			Compromiso central de la médula dorsal	No
9	63	29	0	Enterovirus A			Bulbo, protuberancia y astas anteriores de la médula cervical C3-C6	No
10	58	31	24	Influenza A			Médula cervical C2-C7	No

EVD68: enterovirus D68; ECHO: virus huérfano citopático entérico humano; LCR: líquido cefalorraquídeo; RMN: resonancia magnética nuclear; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. C: cervical; D: dorsal; L: lumbar.

A partir de la identificación del aumento del número de casos de mielitis en el Hospital, se agregó la búsqueda de agentes etiológicos en SNF. En el 40% de los niños de esta serie, se pudo identificar EVD68, en secreciones respiratorias, tal vez, por la precocidad de la toma de la muestra. La identificación en las SNF y la materia fecal de diferentes enterovirus que circulan en nuestro medio y cuya excreción viral luego de las infecciones es intermitente sería un hallazgo, por lo que no podría establecerse una asociación causal fehaciente con los cuadros clínicos presentados.

Entre los casos reportados en la literatura, en uno solo, se identificó EVD68 en el LCR; sin embargo, los autores refieren que el material estaba contaminado con sangre del paciente, por lo que sugieren que el hallazgo sería por la presencia de esta.² En la serie presentada, es llamativo el hallazgo de EVD68 en el LCR de uno de los niños. Esto se podría atribuir a la toma precoz de la muestra.

Descrito en 1962, el EVD68 pertenece a la familia *Picornaviridae*. Los virus pertenecientes a esta familia infectan, en general, el tracto gastrointestinal y respiratorio, y producen síntomas leves. Sin embargo, pueden invadir el sistema nervioso central y provocar diferente grado de afectación, que, en algunos casos, se asocia a elevada morbimortalidad. El mecanismo fisiopatogénico de estos virus se desconoce.⁸ Se postulan mecanismos de citotoxicidad directa al tejido nervioso y otros relacionados con la respuesta inflamatoria.⁹

Hasta 2014, los casos reportados de EVD68 eran escasos en todo el mundo; sin embargo, a partir de ese año, se registra en EE. UU. el aumento de los pacientes internados con infección respiratoria grave con EVD68 en SNF.² Simultáneamente, en Canadá, Europa y Asia, se registran admisiones por infección respiratoria con identificación de este virus.¹⁰ Algunos de estos pacientes presentaron parálisis flácida y se identificó mielitis en la RMN.¹¹

En la RMN, se destaca la afectación selectiva de la sustancia gris, con imágenes patológicas hiperintensas en T2 y FLAIR que no se refuerzan con el contraste endovenoso. Se observa un patrón característico en "H" por el compromiso del asta anterior. No se observan alteraciones en las raíces anteriores ni posteriores. La afectación medular puede observarse a diferentes niveles (de cervical a dorsal), pero se extiende en forma longitudinal. El cono medular y la cola de caballo

se encuentran frecuentemente afectados.¹²

En la serie presentada, las características de la RMN son idénticas a las reportadas en la literatura.

La falta de respuesta al tratamiento instaurado es constante en todas las publicaciones.

No está demostrado que el tratamiento antiviral específico mejore el pronóstico de los pacientes.¹³ Estudios realizados con pleconaril para el tratamiento de la sepsis neonatal por enterovirus demostraron disminución en el tiempo de eliminación viral, pero no mejoría clínica.¹⁴

Estudios *in vitro* sugieren que la fluoxetina podría disminuir la síntesis del ácido ribonucleico (ARN), pero no modificar la entrada del virus a la célula. También se han estudiado el itraconazol, mefloquina y nitazoxanida.¹⁵ Ninguna de estas estrategias de tratamiento ha sido evaluada en humanos y se desconoce su verdadera utilidad clínica,¹⁶ por lo que no fueron instauradas en estos pacientes.

El tratamiento inmunomodulador no ha demostrado beneficios en otros países donde se presentaron pacientes con estas características clínicas. El uso de corticoides, gammaglobulina y plasmaféresis no está recomendado en forma habitual.¹⁷

La evolución suele ser con secuelas en la mayoría de los casos reportados.⁷ Algunos investigadores plantean que el EVD68 podría ser un factor necesario pero no suficiente para el desarrollo de esta mielitis aguda flácida. Se plantea un mecanismo autoinmune que podría estar involucrado.

Considerando que el 40% de los pacientes tuvieron aislamiento de EVD68, es necesaria la vigilancia e identificación de los enterovirus circulantes en nuestro medio para dimensionar la verdadera magnitud del riesgo de mielitis asociado a estos virus emergentes.

Se alerta sobre la presencia de este inusitado número de mielitis en este centro pediátrico para que se realice el estudio exhaustivo de su etiología. El rédito del diagnóstico etiológico aumentaría con la toma de muestras en forma precoz. Debe realizarse su notificación inmediata y los estudios microbiológicos necesarios para descartar la infección por virus polio y derivados.

La identificación precoz de los casos y la investigación exhaustiva de los pacientes son cruciales para establecer la asociación causal de esta enfermedad con EVD68. Se requieren una vigilancia epidemiológica activa y el trabajo

multidisciplinario para conocer las características clínicas, virológicas y evolutivas de esta enfermedad caracterizada por mielitis aguda con compromiso de la sustancia gris, que produce un alto grado de morbilidad en los niños afectados.

CONCLUSIONES

Se reporta el primer brote de mielitis aguda flácida asociada a EVD68 en Argentina. La vigilancia epidemiológica activa permitirá conocer la verdadera incidencia, epidemiología y etiología de esta enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Israele V. Encefalomiélitis. En Paganini H. *Infectología pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007:529-38.
2. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(6):671-82.
3. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la parálisis flácida aguda en las Américas. *Boletín Semanal de Polio* 2016;31(2). [Consulta: septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=295%3A2008-polio-weekly-bulletin&catid=4049%3Apolio-publications&Itemid=3626&lang=es.
4. Macesic N, Hall V, Mahony A, et al. Acute Flaccid Paralysis: The New, The Old, and The Preventable. *Open Forum Infect Dis* 2015;3(1):ofv190.
5. Messacar K, Schreiner TL, Van Haren K, et al. Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015. *Ann Neurol* 2016;80(3):326-38.
6. Calvo C, Rodrigo C, Cabrerizo M, et al. Infecciones por enterovirus. Revisión de la situación en España. *Sociedad Española de Infectología Pediátrica*. [Consulta: septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/enterovirusseip.pdf>.
7. Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM, et al. Acute Flaccid Myelitis in the United States, August-December 2014: Results of Nationwide Surveillance. *Clin Infect Dis* 2016;63(6):737-45.
8. Huang HI, Shih SR. Neurotropic Enterovirus Infections in the Central Nervous System. *Viruses* 2015;7(11):6051-66.
9. Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol* 2016;88(5):739-45.
10. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2016;16(5):e64-75.
11. Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 2015;385(9978):1662-71.
12. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, et al. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(2):245-50.
13. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect* 2014;68(Suppl 1):S108-14.
14. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(4):335-41.
15. Tyler KL. Rationale for the evaluation of fluoxetine in the treatment of enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis. *JAMA Neurol* 2015;72(5):493-4.
16. Esposito S, Bosis S, Niesters H, et al. Enterovirus D68 Infection. *Viruses* 2015;7(11):6043-50.
17. Gerber S, Jackson MA, Johnson D. Enterovirus D68 in the United States: Epidemiology, Diagnosis & Treatment. Center of diseases control and prevention; 2014. [Consulta: julio de 2016]. Disponible en: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2014/callinfo_091614.asp.



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

BMJ INNOV 2016;2:109–10

WhatsApp Doc? (Gould G, et al.)

Comentario: Dra. Laura Krynski. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría

ARCH DIS CHILD 2017 Online First March 14, 2017

“El puntaje es importante”: amplias variaciones en el rendimiento predictivo de 18 sistemas de controles clínicos y alertas pediátricos (Chapman S, et al. *‘The Score Matters’: wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems*)

Comentario: Dr. Luis Urrutia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Unusual increase of cases of myelitis in a pediatric hospital in Argentina

María Guadalupe Pérez, M.D.^a, María T. Rosanova, M.D.^a, María C. Freire, Biochemist^b, María I. Paz, M.D.^c, Silvina Ruvinsky, M.D.^a, Carlos Rugilo, M.D.^d, Víctor Ruggieri, M.D.^c, Daniel Cisterna, Biochemist^b, Soledad Martiren, M.D.^a, Cristina Lema, Biochemist^b, Andrea Savransky, M.D.^c, Soledad González, M.D.^a, Leila Martínez, Biochemist^b, Diana Viale, Biochemist^e and Rosa Bologna, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction: The association between enterovirus D68 and acute flaccid myelitis was first described in the United States in 2014. Since then, sporadic cases have been reported in Canada and Europe. This study describes a series of cases of acute flaccid myelitis at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," in Buenos Aires, Argentina, during 2016.

Methods: Descriptive, retrospective study. All patients with acute flaccid myelitis and lesions in the spinal cord involving the gray matter, as observed in the magnetic resonance imaging (MRI) scan, hospitalized from 04/01/2016 to 07/01/2016, were included in the study. Samples of nasopharyngeal secretions, fecal swabs and cerebrospinal fluid were collected and processed to look for the causative agent.

Results: Ten patients were included. The median age was 4 years old (range from 3 months to 5 years old). Eight patients had a self-limiting febrile condition before the onset of neurological symptoms. Neurological findings were flaccid weakness in, at least, one limb, cervical paralysis (n= 2) and facial paralysis (n= 2). All patients had longitudinal lesions in the spinal cord, with gray matter involvement, mainly in the anterior horn. In all cases, a lumbar puncture (spinal tap) was performed. Pleocytosis was observed in 7 patients. In four children, enterovirus D68 was identified in nasopharyngeal secretions, and in one, it was detected in the cerebrospinal fluid. Neurological deficit persisted in all patients at the time of discharge.

Conclusions: The first outbreak of acute flaccid myelitis associated to enterovirus D68 is reported in Argentina. Active epidemiological surveillance will help to determine the true incidence, epidemiology and etiology of this disease.

Key words: acute flaccid myelitis, enterovirus, poliomyelitis, pediatrics, human enterovirus D68.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.364>

- a. Department of Epidemiological Control and Infectology. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- b. Department of Virus-induced Neurological Diseases. National Infectious Disease Institute (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI)- National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) "Dr. G. Carlos Malbrán".
- c. Department of Neurology. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- d. Service of Diagnostic Imaging. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- e. Department of Microbiology. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

E-mail address:
María G. Pérez, M.D.:
guaperez@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-17-2016
Accepted: 1-25-2017

To cite: Pérez MG, Rosanova MT, Freire MC, et al. Unusual increase of cases of myelitis in a pediatric hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):364-369.

INTRODUCTION

The introduction of polio vaccines in the 1950s helped to reduce the number of cases of acute flaccid paralysis associated to poliovirus infection worldwide. In the last decades, there have been reports of cases of acute flaccid paralysis with a variable degree of gray matter involvement, associated to other non-polio enteroviruses (enterovirus A71, D68, Coxsackievirus A and B) and other neurotropic viruses (flavivirus, herpes virus, adenovirus), among others.¹

In 2014, in the United States, an increase in the number of cases of acute flaccid paralysis was reported, associated to the identification of enterovirus D68 (EVD68) in nasopharyngeal secretions (NPS) after an outbreak of severe respiratory symptoms associated with this virus. Most of these patients had unusual MRI findings in the spinal cord which were defined as acute myelitis to differentiate them from other manifestations of flaccid paralysis.²

In Argentina, the surveillance program for acute flaccid paralysis, which includes all cases occurred in children younger than 15 years old, reported 204 cases in 2015.³ At Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", in that same year, 15 children with acute flaccid paralysis were studied.

As from the first week of April, 2016, a remarkably high number of cases of children with acute flaccid paralysis was reported in this hospital. The condition was characterized by flaccid paralysis, absence of deep

tendon reflexes in one or more limbs, no alteration of consciousness and an MRI scan showing signs of myelitis with involvement of the anterior horn.

Given the alarming increase of these manifestations compatible with acute myelitis, a diagnosis and follow-up protocol was developed to analyze the clinical, epidemiological and evolutionary characteristics in these patients so as to promote the epidemiological surveillance and implement timely actions, when relevant.

OBJECTIVES

To describe the incidence as well as the clinical, epidemiological, etiological and evolutionary characteristics of this condition.

MATERIAL AND METHODS

A descriptive, observational study was conducted.

Patients hospitalized at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" with the diagnosis of acute flaccid paralysis and myelitis were registered.

Study period: from 04/01/2016 to 07/01/2016.

Inclusion criteria: asymmetrical flaccid paralysis of sudden onset, involving one or more limbs, absence of deep tendon reflexes in one or more limbs, MRI showing signs of longitudinal myelitis with involvement of the gray matter of the anterior horn.

Exclusion criteria: history of trauma, electromyography compatible with polyradiculoneuropathy (or Guillain-Barre Syndrome), sensory involvement, MRI scan showing bone or intervertebral disk involvement.

Ancillary tests: all patients underwent cerebrospinal fluid (CSF) testing, cytochemical examination and culture to detect and identify common microorganisms, mycobacteria and fungi. Samples were also analyzed using polymerase chain reaction (PCR) to detect enteroviruses, herpes viruses (herpes simplex 1-2, 6, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella zoster) and *Mycoplasma pneumoniae* bacteria.

Respiratory viruses (adenovirus, influenza A, influenza B) were studied in NPS with immunofluorescence technique. PCR was also performed for adenovirus, influenza, enterovirus and *Mycoplasma pneumoniae* identification. Fecal specimens were submitted to the Department of Virus-induced Neurological Diseases of the National Infectious Disease Institute (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI)-

National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán" to be tested for enteroviruses (non-polio enterovirus, poliovirus, Sabin, Sabin-derived), in compliance with the acute flaccid paralysis protocol.

Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella virus, human immunodeficiency virus (HIV), arboviruses (San Luis, West Nile virus, Zika and dengue) and mycoplasma spp. serology was also used to identify likely etiologies.

At the Department of Virus-induced Neurological Diseases, samples were tested to detect and identify human enteroviruses/human rhinoviruses (HEV/HRV). Viruses detected in any of the samples were identified using a nested generic RT-PCR and subsequent genome sequencing.

Imaging examinations: An MRI scan was performed in all patients to assess the spinal cord and the brain.

Follow-up and assessment: Patients were evaluated by the Departments of Neurology, Internal Medicine and Infectious Diseases from their first day of hospitalization up to, at least, 30 days after discharge.

All examinations were part of the standard medical care for this condition and clinical course of patients. Data analysis and publication were not disclosed, protecting patients and their families' identity.

RESULTS

During the study period, 10 patients who met the inclusion criteria were identified. Their median age was 4 years old (range: 3 months to 5 years old); 6 were male. All children were immunocompetent; one patient had an associated comorbidity (polymicrogyria, without clinical manifestations until the onset of myelitis. A previous MRI scan showed no abnormalities in the medulla, pons nor spinal cord).

Patients were from several districts of the Province of Buenos Aires and from the Autonomous City of Buenos Aires. No cases were interrelated.

Most children (n: 8, 80%) had a history of respiratory infection within 10 days prior to the onset of the paralysis.

All of them had flaccid paralysis in any of the limbs (upper: 8, lower: 2). Cervical paralysis was demonstrated in 2 patients, and in other 2 patients facial paralysis was confirmed when they were

concomitantly admitted to the hospital. Nine patients had fever at the time of admission.

All children underwent lumbar puncture. Cytochemical testing of CSF revealed pleocytosis in 7 out of the 10 patients (70%), with a median of 32-element cells/mL (range: 7-187). In all cases, lymphocytes were predominant.

An electromyography was performed in 6 patients, showing that peripheral nerves were unaffected in all of them.

MRI scans of all children showed abnormalities on T2 and FLAIR images, which did not enhance with the administration of IV contrast, with central spinal cord or anterior horn involvement, and spinal cord swelling (Figures 1 and 2). Lesions extended longitudinally in a variable caudal fashion. Medulla and pons involvement was documented in 4 patients.

Microbiological results are shown on Table 1. EVD68 was identified in 4 patients; in 3 of them in NPS samples, and in one both in NPS and CSF samples. In the remaining samples, other enteroviruses, usually present in NPS and feces in our setting, were identified.

The following treatments were given: methylprednisolone pulses (n: 9), IV gamma

globulin (n: 5) and plasmapheresis in 3 patients.

Four patients experienced worsening of their clinical condition with progression of weakness, and admission to the ICU was required.

The median length of stay at the hospital was 26 days (range: 12-116). During the 30-day follow-up, two of the patients continued with assisted mechanical ventilation and 4 patients showed a mild improvement, with increased head control. However, all children experienced residual paresis in the affected limbs. There were no deaths. At the time of this publication, all patients were still being followed-up at the hospital.

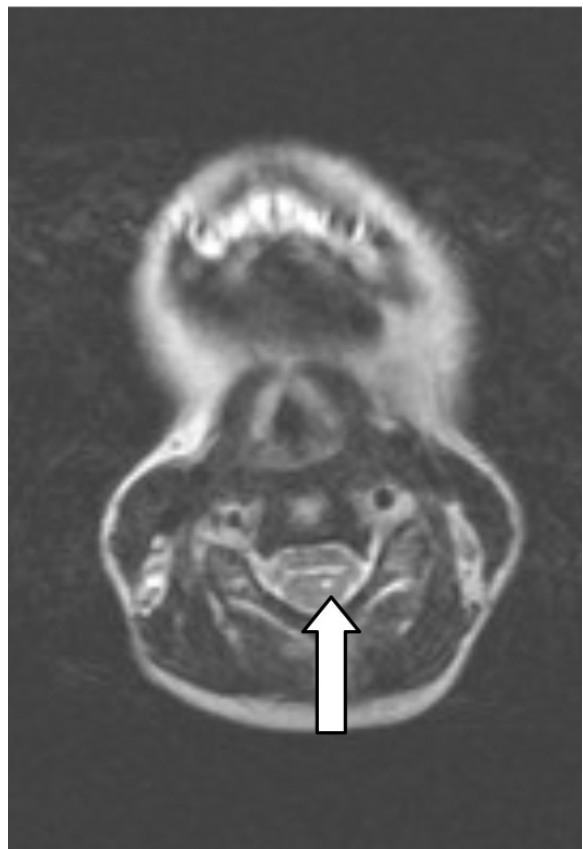
DISCUSSION

The incidence of acute flaccid paralysis decreased dramatically worldwide since the development and universal use of polio vaccines. In Argentina, the latest case of poliomyelitis was recorded in 1984. In 1994, the World Health Organization (WHO) declared America a polio-free continent.³ Since the eradication of

FIGURE 1. MRI scan of the spinal cord. Cervical spinal cord swelling is demonstrated in one case



FIGURE 2. MRI scan. Enhancement in the anterior horn region of the cervical spinal cord in one of the cases (arrow)



poliomyelitis, other non-polio enteroviruses –associated to acute flaccid paralysis and with the potential to cause small outbreaks– became relevant.¹⁻⁵ In this condition, myelitis is rare and can be secondary to infectious and non-infectious causes, which should be carefully assessed. The main infectious causes are those related to enteroviruses (polio and non-polio), arboviruses (dengue, Zika, Chikungunya and West Nile virus), adenoviruses and bacteria, such as Lyme disease or Rickettsiosis, among others.⁴

The unusual number of myelitis cases seen at our Hospital, registered in a very short period of time and without any epidemiological link among them, as well as the similarity of the clinical presentation in patients, shows consistency with cases reported in the United States and Europe.^{5,6} In the United States, 120 patients with confirmed myelitis were registered in 2014. Their median age was 7 years and most of them were male.⁷

Similar to data published by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC),³ in this series, most patients had had a history of febrile disease with respiratory symptoms during the week preceding the onset of neurological symptoms, with a sudden onset of weakness in a limb, gray matter involvement in the MRI

scan and lack of response to treatment, as well as persistence of the neurological deficit.

Limb weakness, which was the most frequent clinical manifestation, was consistent with the cases described in literature.⁴

In agreement with our findings, pleocytosis was present in 74% of patients reported in the United States.⁷

In the outbreak reported in the United States, EVD68 was identified in the NPS of 20% of patients studied and in 47% when samples were submitted before 7 days after the onset of symptoms.⁴

As from the identification of the increase of myelitis cases at the Hospital, the screening for etiological agents in NPS was implemented. In 40% of the children in this series, EVD68 was identified in respiratory secretions, probably due to early sample collection. The identification in NPS and feces of different enteroviruses commonly found in our setting, with intermittent viral shedding after infections, would be a finding. Therefore, a reliable causal association with the described clinical manifestations cannot be established at present.

Among cases reported in the literature, EVD68 was identified in the CSF of only one patient;

TABLE 1. Characteristics of the cerebrospinal fluid, virological and radiological findings, and Intensive Care Unit requirements

Case	Cytochemistry CSF			Nasopharyngeal secretions	Feces	CSF	Location of pathological images in the MRI scan	Requires ICU
	Glucose mg/dL	Proteins mg/dL	Cells (in mm ³)					
1	67	107	187	EVD68	Enterovirus B	EVD68	Medulla, pons and anterior horn at C3-C6 and T11-L1	Yes
2	62	37	10	EVD68	Enterovirus C		Medulla, pons and cervical spinal cord	Yes
3	56	32	3	EVD68			Pons and cervical myelitis	No
4	77	46	32	EVD68			Medulla, pons and cervical spinal cord up to the terminal cone	No
5	77	45	32		Enterovirus C		C2 Cervical spinal cord to L1	Yes
6	56	36	38	Enterovirus B	Enterovirus B		Cervical and thoracic spinal cord up to the terminal cone	No
7	69	37	0	ECHO Virus Adenovirus	Enterovirus C		Central terminal cone involvement Punctate signal pattern in the anterolateral region of right C4-C5	Yes
8	46	38	7	Rhinovirus C			Central thoracic spinal cord involvement	No
9	63	29	0	Enterovirus A			Medulla, pons and anterior horns of cervical spinal cord C3-C6	No
10	58	31	24	Influenza A			C2-C7 Cervical spinal cord	No

EVD68: enterovirus D68; ECHO: enteric cytopathic human orphan; CSF: cerebrospinal fluid; MRI: magnetic resonance imaging; ICU: intensive care unit. C: cervical; T: thoracic; L: lumbar.

however, the authors reported that the material was contaminated with the patient's blood, and they suggested that the finding was probably due to such contamination.² In this study, the finding of EVD68 in the CSF of one of the patients is striking. It could be attributed to early sample collection.

The EVD68, which was first described in 1962, belongs to the Picornaviridae family. Viruses in this family generally infect the gastrointestinal and respiratory tracts, and cause mild symptoms. Nevertheless, they may invade the central nervous system and cause different degrees of infection, which in some cases are associated to high morbidity and mortality. The physiopathogenic mechanism of these viruses is unknown.⁸ Direct nervous tissue cytotoxicity and other mechanisms related to an inflammatory response have been postulated.⁹

Until 2014, cases reported of EVD68 were scarce worldwide. However, as of 2014, an increasing number of patients hospitalized with serious respiratory infections and EVD68 in NPS has been registered in the United States.² At the same time, admissions due to respiratory infections with the identification of this same virus were reported in Canada, Europe and Asia.¹⁰ Some of these patients had flaccid paralysis, and myelitis was identified in their MRI scans.¹¹

It is worth mentioning, that the main MRI characteristics are the selective involvement of the gray matter, with hyperintense lesions on T2 and FLAIR images that are not enhanced with IV contrast. A typical "H" pattern is observed due to the involvement of the anterior horn. No abnormalities are seen in the anterior or posterior roots. Spinal cord involvement can be observed at different levels (from the cervical to the thoracic level), but its extension is longitudinal. The terminal cone and the cauda equina are frequently affected.¹²

In the series presented, MRI findings are identical to those reported in the literature.

The lack of response to treatment is consistently described in the literature.

It has not been demonstrated that the specific antiviral treatment improves the prognosis in these patients.¹³ Some studies conducted with pleconaril for the treatment of neonatal sepsis due to enteroviruses showed a shorter viral shedding duration, but no clinical improvement.¹⁴

In vitro studies suggest that fluoxetine might decrease RNA synthesis, but it cannot modulate the entry of viruses into cells. Itraconazol,

mefloquine and nitazoxanide have also been studied.¹⁵ None of these treatment strategies has been assessed in humans and their true clinical usefulness is unknown.¹⁶ Therefore, they were not used in these patients.

The immunomodulatory treatment has not shown any benefits in other countries where patients with these clinical characteristics were assisted. The use of corticosteroids, gamma globulin and plasmapheresis is generally not recommended.¹⁷

In most of the cases reported, disease progression is not free of sequelae.⁷ Some investigators consider that EVD68 could be a necessary but not sufficient factor for the development of acute flaccid myelitis. An autoimmune mechanism might also be involved.

Considering that EVD68 was isolated in 40% of patients, it is necessary to monitor and identify enteroviruses that are frequent in our setting, in order to assess the true magnitude of the risk of myelitis associated to these emerging viruses.

A warning is issued about the presence of this unusual number of cases of myelitis in this pediatric center, so that a thorough investigation of its etiology is conducted. Early sample collection could favor the etiologic diagnosis. Cases should be immediately reported and microbiological tests carried out at once so as to rule out infections by polio viruses and derivatives.

An early identification of cases and a thorough examination of patients are critical to establish the causal association between this condition and EVD68. An active epidemiological surveillance and a multidisciplinary approach are required to determine the clinical, virological and evolutionary characteristics of this disease like acute myelitis with gray matter involvement, which causes a high degree of morbidity in affected children.

CONCLUSIONS

The first outbreak of acute flaccid myelitis associated to EVD68 is reported in Argentina. An active epidemiological surveillance will reveal the actual incidence, epidemiology and etiology of this disease. ■

REFERENCES

1. Israele V. Encefalomielitis. En Paganini H. *Infectología pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana; 2007.P.529-38.
2. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective

- cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(6):671-82.
3. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la parálisis flácida aguda en las Américas. *Boletín Semanal de Polio* 2016;31(2). [Accessed on: September 2016]. Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=295%3A2008-polio-weekly-bulletin&catid=4049%3Apolio-publications&Itemid=3626&lang=es.
 4. Macesic N, Hall V, Mahony A, et al. Acute Flaccid Paralysis: The New, The Old, and The Preventable. *Open Forum Infect Dis* 2015;3(1):ofv190.
 5. Messacar K, Schreiner TL, Van Haren K, et al. Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015. *Ann Neurol* 2016;80(3):326-38.
 6. Calvo C, Rodrigo C, Cabrerizo M, et al. Infecciones por enterovirus. Revisión de la situación en España. *Sociedad Española de Infectología Pediátrica*. [Accessed on: September 2016]. Available at: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/enterovirusseip.pdf>.
 7. Sejvar JJ, Lopez AS, Cortese MM, et al. Acute Flaccid Myelitis in the United States, August-December 2014: Results of Nationwide Surveillance. *Clin Infect Dis* 2016;63(6):737-45.
 8. Huang HI, Shih SR. Neurotropic Enterovirus Infections in the Central Nervous System. *Viruses* 2015;7(11):6051-66.
 9. Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol* 2016;88(5):739-45.
 10. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D68: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2016;16(5):e64-75.
 11. Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 2015;385(9978):1662-71.
 12. Maloney JA, Mirsky DM, Messacar K, et al. MRI findings in children with acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction occurring during the 2014 enterovirus D68 outbreak. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(2):245-50.
 13. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect* 2014;68(Suppl 1):S108-14.
 14. Abzug MJ, Cloud G, Bradley J, et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(4):335-41.
 15. Tyler KL. Rationale for the evaluation of fluoxetine in the treatment of enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis. *JAMA Neurol* 2015;72(5):493-4.
 16. Esposito S, Bosis S, Niesters H, et al. Enterovirus D68 Infection. *Viruses* 2015;7(11):6043-50.
 17. Gerber S, Jackson MA, Johnson D. Enterovirus D68 in the United States: Epidemiology, Diagnosis & Treatment. Center of diseases control and prevention; 2014. [Accessed on: July 2016]. Available at: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2014/callinfo_091614.asp.

Comparación entre algoritmos de imágenes tras una primera infección urinaria febril en niños

Algorithms imaging tests comparison following the first febrile urinary tract infection in children

Dra. María M. Tombesi^a, Dra. Laura F. Alconcher^b, Dr. Lucas Lucarelli^b y Dra. Agustina Ciccioi^a

RESUMEN

Objetivos. Comparar la sensibilidad diagnóstica, los costos y las dosis de radiación entre algoritmos de imágenes de la Sociedad Argentina de Pediatría de 2003 y 2015, y las guías británicas y americanas luego de una primera infección urinaria (IU) febril. **Población y métodos.** Los criterios de inclusión fueron niños ≤ 2 años con primera IU febril con ecografía normal, cistouretrografía miccional y centellografía con ácido dimercaptosuccínico según el algoritmo de la Sociedad Argentina de Pediatría de 2003, asistidos entre los años 2003 y 2010. Las comparaciones entre algoritmos se realizaron por simulación retrospectiva.

Resultados. 80 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión; 51 (63%) presentaron reflujo vesicoureteral (RVU); 6% de alto grado; escaras en 6 (7,5%); costo: 404 000 \$; radiación: 160 milisievert. Aplicando el algoritmo de la Sociedad Argentina de Pediatría de 2015, se hubiera omitido el diagnóstico de 4 RVU y 2 escaras, con un costo de 301 800 \$ y 124 milisievert de radiación. Las guías británicas y americanas hubieran omitido los diagnósticos de todos los RVU y escaras con costos de 23 000 \$ y 40 000 \$, respectivamente, y 0 de radiación.

Conclusión. Los protocolos intensos tienen alta sensibilidad para detectar RVU y escaras, pero conllevan altos costos y dosis de radiación con beneficios cuestionables.

Palabras clave: infecciones urinarias, algoritmos, diagnóstico por imagen, reflujo vesicoureteral, escaras renales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.370>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.370>

Cómo citar: Tombesi MM, Alconcher LF, Lucarelli L, et al. Comparación entre algoritmos de imágenes tras una primera infección urinaria febril en niños. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):370-373.

INTRODUCCIÓN

No hay consenso en relación con la óptima estrategia de imágenes después de la primera infección urinaria (IU) febril, en parte, por la falta de certeza del significado clínico a largo plazo del reflujo vesicoureteral (RVU) y de la escara renal relacionada con la IU. En la actualidad, se sabe que un alto porcentaje de niños con daño renal, previamente atribuido a pielonefritis y a RVU, es congénito. Además, la mayoría de los niños, tras un primer episodio de IU febril, tienen excelente pronóstico.¹⁻⁴

En la última década, hubo una proliferación de algoritmos que tuvieron en común una reducción drástica de los estudios por imágenes. La variabilidad en la sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías es muy marcada, así como la diferencia en los costos sanitarios y la exposición a la radiación.⁵⁻⁷ En nuestro país, el algoritmo de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) del año 2003 que recomendaba ecografía, cistouretrografía miccional (CUGM) y centellografía renal con ácido dimercaptosuccínico (*dimercaptosuccinic acid*; DMSA, por sus siglas en inglés) tardó a todos los ≤ 2 años luego de una primera IU febril fue reevaluado.⁸ En el último consenso de la SAP de 2015, se decidió, tras una primera IU febril y ecografías renal y vesical normales, restringir la CUGM a ≤ 1 año y el DMSA solo a pacientes con RVU, a 6 meses de la IU.⁹

OBJETIVOS

Comparar la sensibilidad diagnóstica, los costos sanitarios y las dosis de radiación entre los algoritmos de la SAP de 2003 y 2015, las guías británicas del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) y americanas vigentes luego de una primera IU febril.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo. Se evaluaron las historias clínicas de pacientes con IU asistidos entre los años 2003 y 2010 en la Unidad de Nefrología Infantil y el Servicio de

a. Servicio de Medicina por Imágenes.
b. Unidad de Nefrología Pediátrica.
Hospital Interzonal Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María M. Tombesi: mariamarcelatombesi8@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-7-2016

Aceptado: 29-12-2016

Radiología del Hospital Dr. José Penna de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires.

Criterios de inclusión: ≤ 2 años con un primer episodio de IU febril, con ecografías renal y vesical normales, buena respuesta al tratamiento, estudiados con CUGM y DMSA tardío.

Se evaluó el porcentaje de RVU detectados y su gravedad según la clasificación internacional –grados I, II (bajo), III (intermedio), IV-V (alto)–.¹⁰ Se consideró DMSA anormal la presencia de escaras (áreas con ausencia de captación), que se diferenciaron entre pequeñas y significativas sobre la base de la función renal diferencial ($> 0 \leq 45\%$, respectivamente).¹¹ Se estimaron los costos directos sanitarios según los valores locales promedios: ecografía, 550 \$; CUGM, 1500 \$; DMSA, 3000 \$ (1 dólar: 14,50 \$, septiembre de 2016).

La dosis de radiación se evaluó en milisievert (mSv), magnitud que representaba el efecto de detrimento biológico de órganos y tejidos a una exposición a radiación. Se consideró 1 mSv por cada CUGM y DMSA realizados.¹²

La comparación de la sensibilidad diagnóstica, los costos sanitarios y las dosis de radiación entre los diferentes protocolos se realizó por simulación retrospectiva. La *Tabla 1* compara las estrategias de imágenes para evaluar. Las guías del NICE diferencian las IU en típicas (buena respuesta a las 48 horas de tratamiento) y atípicas (sin respuesta al tratamiento antibiótico).⁶ Las guías de la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan la CUGM en casos de IU recurrentes, ecografía patológica e IU atípicas.⁷ En este estudio, solo se compararon las

TABLA 1. Comparación en la indicación de los estudios por imágenes luego de una primera infección urinaria febril en niños

Guías	Ecografía	CUGM	DMSA tardío
SAP (2003)			
≤ 2 años	Sí	Sí	Sí
SAP (2015)			
≤ 1 año	Sí	Sí	Se realiza si se detecta RVU
> 1 año	Sí	No	No
NICE			
≤ 6 m	Sí	Se realiza si la ecografía es patológica	No
> 6 m	No	No	No
AAP			
De 2 m a ≤ 24 m	Sí	Se realiza si la ecografía es patológica	No

CUGM: cistouretrografía miccional; DMSA: ácido dimercaptosuccínico; SAP: Sociedad Argentina de Pediatría; NICE: guías británicas del *National Institute for Clinical Excellence*; AAP: guías de la Academia Americana de Pediatría; RVU: reflujo vesicoureteral.

TABLA 2. Cuadro comparativo de costos directos, dosis de radiación, diagnósticos y omisiones diagnósticas entre las diferentes guías de imágenes

GUÍAS	Costos directos	Dosis de radiación (mSv)	Diagnósticos	Omisión diagnóstica
SAP (2003)	404 000 \$	160	RVU: 51 pacientes 20: grados I-II 26: grado III 5: grado IV Escaras: 6 5 pequeñas 1 significativa	0
SAP (2015)	301 800 \$	124	RVU: 47 pacientes 19: grados I-II 24: grado III 4: grado IV Escaras: 4 2 pequeñas 1 significativa	RVU: 4 pacientes 1: grado II 2: grado III 1: grado IV 1: grado IV Escaras: 2 pequeñas
NICE (2007)	23 000 \$	0	Ningún RVU ni escaras	Todos los RVU y escaras
AAP (2011)	40 000 \$	0	Ningún RVU ni escaras	Todos los RVU y escaras

SAP: Sociedad Argentina de Pediatría; NICE: guías británicas del *National Institute for Clinical Excellence*; AAP: guías de la Academia Americana de Pediatría; RVU: reflujo vesicoureteral.

recomendaciones para las IU típicas. Se solicitó la autorización para la revisión de historias clínicas a los Comités de Investigación y Ética de nuestra Institución. Por ser un estudio retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado.

La diferencia en los costos y las dosis de radiación se analizaron con pruebas de Friedman y Wilcoxon con corrección de Bonferroni mediante el *software* SPSS versión 22.

RESULTADOS

De 188 pacientes asistidos con IU, 80 cumplieron con los criterios de inclusión; 40 fueron mujeres; 46, menores de 6 meses; 30, de entre 7 y 12 meses; y 4, mayores de 12 meses. El RVU fue identificado en 51 pacientes (63%); 47 eran menores de 1 año. Solo el 10% de los RVU fue de alto grado. Seis pacientes mostraron alteraciones en el DMSA (7,5%); solo 1 tuvo una escara renal significativa. La *Tabla 2* compara los costos, las dosis de radiación, lo diagnosticado y lo omitido al aplicar cada guía.

Las mayores diferencias en los costos y la radiación se presentan entre las guías argentinas y las americanas-NICE. La diferencia entre las guías de la SAP de 2003 y 2015 en los costos y las dosis de radiación alcanzó significancia estadística (*Tabla 3*).

El seguimiento promedio de los pacientes con RVU y escaras fue de 67 meses. Los 6 pacientes con escaras tuvieron crecimiento, tensión arterial y función renal normales, sin proteinuria.

DISCUSIÓN

Los diferentes algoritmos mostraron acentuadas diferencias en la sensibilidad diagnóstica. Comparando los costos sanitarios

y las dosis de radiación entre las guías, se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Sensibilidad diagnóstica. El significado del RVU y las escaras renales, así como la importancia de su diagnóstico, han sido muy cuestionados. Durante años, se consideró el RVU como el mayor responsable del daño asociado a IU y como una importante causa de enfermedad renal crónica (ERC). En la actualidad, se sabe que la mayoría de los pacientes que evolucionan a la ERC son aquellos que nacen con displasia renal asociada (daño congénito no prevenible). Es por ello por lo que la intensa búsqueda del RVU en los últimos 40 años no ha cambiado la prevalencia de ERC. También existen evidencias de que el daño renal adquirido se relaciona más con la IU que con el RVU.^{4,6}

Con el algoritmo de la SAP de 2003, no se omitió el diagnóstico de ningún RVU ni escara. Con las recomendaciones de 2015, se hubieran omitido el diagnóstico de 4 RVU (1 de grado II, 2 de III y 1 de grado IV) y 2 pequeñas escaras. Aplicando las guías del NICE y americanas, se hubieran omitido todos los diagnósticos.

Si bien, en nuestro grupo, se detectó un alto porcentaje de RVU, que podría explicarse por la derivación a un consultorio de nefrología de pacientes previamente diagnosticados, el 90% fueron de bajo grado (solo el 6% de los RVU fueron grado IV). Nuestros datos coinciden con resultados de una reciente revisión sistemática que mostró que, tras la primera IU febril, solo el 2,5% de los RVU fueron de grados IV-V, lo que demuestra el alto porcentaje de niños que son sometidos a investigaciones innecesarias.¹ El significado clínico de los RVU de grados I-III es cuestionado por su tendencia a la resolución espontánea y la falta de evidencia de que la cirugía y la profilaxis antibiótica disminuyan el desarrollo de escaras.¹³

El porcentaje de escaras en nuestro grupo fue más bajo que el publicado en otras series, probablemente, porque solo se incluyeron pacientes con su primera IU y ecografías normales. El pronóstico a largo plazo parece ser bueno, con bajo riesgo de hipertensión y/o ERC.⁴ El diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de las IU constituyen la estrategia de mayor impacto para la prevención de las escaras renales.

Costos sanitarios. Solo se pudieron estimar los costos de los estudios de imágenes, llamados "costos directos sanitarios", lo que constituyó una limitación de nuestro trabajo. No se pudieron

Tabla 3. Comparación de costos y radiación entre las diferentes guías de imágenes

Pares de guías Prueba de Wilcoxon	Factor			
	Costo		Radiación	
	valor z	variación	valor z	variación
AAP (2011)-NICE (2007)	17,50	-5,831 ^b	0,00	0,000 ^a
SAP (2015)-NICE (2007)	40,50	-7,843 ^b	38,50	-7,871 ^b
SAP (2003)-NICE (2007)	40,50	-8,037 ^b	40,50	-8,944 ^b
SAP (2015)-AAP (2011)	38,50	-7,871 ^b	38,50	-7,871 ^b
SAP (2003)-AAP (2011)	40,50	-8,944 ^b	40,50	-8,944 ^b
SAP (2003)-SAP (2015)	16,50	-5,387 ^b	16,50	-5,387 ^b

^a No existen diferencias estadísticas entre las guías.

^b Existen diferencias altamente significativas entre los pares de guías de imágenes.

AAP: guías de la Academia Americana de Pediatría; NICE: guías británicas del *National Institute for Clinical Excellence*; SAP: Sociedad Argentina de Pediatría.

determinar los directos no sanitarios (transporte de pacientes, utilización innecesaria de espacios y tiempos), los indirectos (ausencia al trabajo, improductividad) ni los intangibles, difíciles de evaluar (dolor, estrés, exposición a radiaciones del personal médico y técnico).

Si bien los costos de las guías del NICE y americanas son mucho menores, la omisión diagnóstica es considerable. Se comunicó, recientemente, que la aplicación de las guías del NICE disminuía en un 77% los estudios por imágenes, pero omitía el 58% de las anormalidades, por lo que los autores sugirieron realizar ecografía a los menores de 1 año.¹⁴

En nuestro país, nacen, anualmente, 750 000 niños, y la incidencia de IU en menores de 2 años es del 8% en niñas y del 2% en varones.¹⁵ Si se proyecta solo el costo de los estudios tras una primera IU febril en menores de 2 años con ecografías normales, según el algoritmo de la SAP de 2003, ascendería a US\$ 378 750 000. Aplicando las nuevas recomendaciones de la SAP de 2015, el costo se reduciría a US\$ 126 112 500 por año.

Dosis de radiación. Los protocolos menos intensos implican menor exposición a la radiación. En nuestro país, el límite de dosis anual para pacientes es de 1 mSv, y se recomienda no pasar los 5 mSv en 5 años. Importantes campañas se están llevando a cabo para la concientización acerca del uso racional de las radiaciones en niños, con alta adhesión de radiólogos pediatras argentinos. Se promueve la selección adecuada de los métodos diagnósticos focalizando poblaciones de riesgo, con el objetivo de minimizar procedimientos invasivos que conllevan exposición a la radiación, mientras se mantenga una aceptable sensibilidad para detectar anormalidades significativas. Cabe destacar el valor de la ecografía en la determinación de la necesidad de estudios posteriores.

Nuestros datos aportan sostén al nuevo consenso nacional. Aplicándolo, se hubieran reducido en un 56% los DMSA, un 25% las CUGM, un 25% la dosis de radiación y, en un 27%, los costos, con poca omisión diagnóstica de RVU y daño renal significativos.

CONCLUSIÓN

Los protocolos más intensos tienen una alta sensibilidad para detectar RVU y escaras, pero conllevan altos costos sanitarios y considerable dosis de radiación, con un beneficio cuestionable. ■

Agradecimiento

A las Dras. Nadia Ripari y María Eugenia Elorza por la colaboración con el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126(6):1084-91.
2. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):739-44.
3. Marra G, Oppeduzzo C, Ardissino G, Daccò V, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from Italkid project. *J Pediatr* 2004;144(5):677-81.
4. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, Uihari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;128(5):840-7.
5. Prasad MM, Cheng EY. Radiographic evaluation of children with febrile urinary tract infection: bottom-up, top-down, or none of the above? *Adv Urol* 2012;2012:716739.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. Londres: RCOG Press; 2007. Clinical guideline 54. [Acceso: 6 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
7. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
8. Grimoldi IA, Amore AI. Infección urinaria. En Ferraris JR, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008:407-23.
9. Comité de Nefrología (2011-2013). Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):579-81.
10. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981;125(3): 277-83.
11. Pusuwan P, Reyes L, Gordon I. Normal appearances of technetium-99m dimercaptosuccinic acid in children on planar imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26(5):483-8.
12. Radiation Safety - American College of Radiology. [Consulta: 4 de octubre de 2015]. Disponible en: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Radiology-Safety/Radiation-Safety>.
13. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9265):1329-33.
14. McDonald K, Kenney I. Pediatric urinary tract infections: a retrospective application of the National Institute of Clinical Excellence guidelines to a large general practitioner referred historical cohort. *Pediatr Radiol* 2014;44(9):1085-92.
15. López CR, Gómez Rinesi JF. Tratamiento de la infección urinaria en pediatría. *Rev Posgrado Vía Cátedra Med* 2003;123:3-13.

Algorithms imaging tests comparison following the first febrile urinary tract infection in children

María M. Tombesi^a, M.D., Laura F. Alconcher^b, M.D., Lucas Lucarelli^b, M.D. and Agustina Ciccioni^a, M.D.

ABSTRACT

Objectives. To compare the diagnostic sensitivity, costs and radiation doses of imaging tests algorithms developed by the Argentine Society of Pediatrics in 2003 and 2015, against British and American guidelines after the first febrile urinary tract infection (UTI).

Population and Methods. Inclusion criteria: children ≤ 2 years old with their first febrile UTI and normal ultrasound, voiding cystourethrography and dimercaptosuccinic acid scintigraphy, according to the algorithm established by the Argentine Society of Pediatrics in 2003, treated between 2003 and 2010. The comparisons between algorithms were carried out through retrospective simulation.

Results. Eighty (80) patients met the inclusion criteria; 51 (63%) had vesicoureteral reflux (VUR); 6% of the cases were severe. Renal scarring was observed in 6 patients (7.5%). Cost: ARS 404,000. Radiation: 160 millisieverts. With the Argentine Society of Pediatrics' algorithm developed in 2015, the diagnosis of 4 VURs and 2 cases of renal scarring would have been missed. The cost of this omission would have been ARS 301,800 and 124 millisieverts of radiation. British and American guidelines would have missed the diagnosis of all VURs and all cases of renal scarring, with a related cost of ARS 23,000 and ARS 40,000, respectively and 0 radiation.

Conclusion. Intensive protocols are highly sensitive to VUR and renal scarring, but they imply high costs and doses of radiation, and result in questionable benefits.

Key words: urinary tract infections, algorithms, diagnostic imaging, vesicoureteral reflux, renal scarring.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.370>

To cite: Tombesi MM, Alconcher LF, Lucarelli L, et al. Algorithms imaging tests comparison following the first febrile urinary tract infection in children. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):370-373.

INTRODUCTION

There is no consensus on the optimal imaging strategy after the first febrile urinary tract infection (UTI). In part, this is due to the lack of certainties about the long-term clinical significance of vesicoureteral reflux (VUR) and UTI-associated renal scarring. Currently, we know that in a high percentage of children with renal compromise previously attributed to pyelonephritis and VUR, this condition is actually congenital. Moreover, after their first febrile UTI episode, most children have a good prognosis.¹⁻⁴

In the last decade, there has been a proliferation of algorithms that coincided in a drastic reduction of imaging studies. There is a marked variability as regards sensitivity and specificity for the detection of abnormalities, as well as a great difference in health-related costs and radiation exposure.⁵⁻⁷ In Argentina, the algorithm by the Argentine Society of Pediatrics (SAP) in 2003, recommending an ultrasound, a voiding cystourethrography (VCUG) and a late dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy for all children ≤ 2 after the first febrile UTI, was reviewed.⁸ In the most recent consensus by SAP in 2015, it was decided that, after the first febrile UTI with normal kidney and bladder ultrasound scans, the VCUG would be restricted to children ≤ 1 and the DMSA to patients with VUR, six months after the UTI.⁹

OBJECTIVES

To compare the diagnostic sensitivity, health-related costs and radiation doses of SAP algorithms from 2003 and 2015, against the British guidelines by the National Institute for Clinical Excellence (NICE) and the current American guidelines after the first febrile UTI.

POPULATION AND METHODS

Observational and retrospective study. The study analyzed case records from UTI patients treated between 2003 and 2010 at the Unit of Pediatric Nephrology and the Service of Radiology of Hospital Dr. José Penna in Bahía Blanca, Province of Buenos Aires, Argentina.

Inclusion criteria: ≤ 2 years old with their first febrile UTI episode, with normal kidney

- Service of Diagnostic Imaging.
- Unit of Pediatric Nephrology. Hospital Interzonal Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.

E-mail address:

María M. Tombesi, M.D., mariamarcelatombesi8@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-28-2016

Accepted: 12-29-2016

and bladder ultrasound scans, good response to treatment, assessed by VCUG and late DMSA.

The percentage of detected VURs and their severity was assessed according to the international classification –Grades I, II (low), III (moderate), IV-V (severe)–.¹⁰ DMSAs were considered abnormal if they showed scarring (areas without uptake). The scarring was classified as mild or significant, based on the differential renal function ($>$ or $\leq 45\%$, respectively).¹¹ Health-related costs were estimated based on average local costs: ultrasound, ARS 550; VCUG, ARS 1500; DMSA, ARS 3000 (1 dollar: ARS 14,50, September 2016).

The radiation dose was reported in millisieverts (mSv), a unit that represents the harmful effect of the exposure to radiation on organs and tissue. The

calculation was 1 mSv for each VCUG and DMSA.¹²

The comparison of diagnostic sensitivity, health-related costs and radiation dose among the different protocols was carried out through retrospective simulation. *Table 1* compares the imaging strategies to be evaluated. NICE guidelines describe UTIs in terms of typical (good response within 48 h of treatment) and atypical (no response to antibiotic treatment).⁶ The guidelines of the American Academy of Pediatrics (AAP) recommend a VCUG in cases of recurrent UTI, pathological ultrasound and atypical UTI.⁷ This study only compared the recommendations for typical UTIs. The authorization of the internal Research and Ethics Committees was requested to review case records. Since this was a retrospective study, no informed consent was obtained.

TABLE 1. Comparison of the indication of imaging studies after the first febrile urinary tract infection in children

Guidelines	Ultrasound	VCUG	Late DMSA
SAP (2003) ≤ 2 years	Yes	Yes	Yes
SAP (2015) ≤ 1 year	Yes	Yes	Performed if VUR is detected
> 1 year old	Yes	No	No
NICE ≤ 6 m.o.	Yes	Performed if the ultrasound is pathologic	No
> 6 m.o.	No	No	No
AAP 2 m.o. to ≤ 24 m.o.	Yes	Performed if the ultrasound is pathologic	No

VCUG: voiding cystourethrography; DMSA: dimercaptosuccinic acid; SAP: Argentine Society of Pediatrics; NICE: British guidelines from the National Institute for Clinical Excellence; AAP: guidelines from the American Academy of Pediatrics; VUR: vesicoureteral reflux.

TABLE 2. Comparative chart: direct costs, radiation doses, diagnoses and omissions with the implementation of the different imaging guideline. N: 80

Guidelines	Direct costs	Radiation dose (mSv)	Diagnoses	Diagnostic omission
SAP (2003)	ARS 404,000	160	VUR: 51 patients 20: Grades I-II 26: Grade III 5: Grade IV Scarring: 6 5 pequeñas 1 significativa	0
SAP (2015)	ARS 301,800	124	VUR: 47 patients 19: Grades I-II 24: Grade III 4: Grade IV Scarring: 4 2 small 1 significant	VUR: 4 patients 1: Grade II 2: Grade III 1: Grade IV 1: Grade IV Scarring: 2 small
NICE (2007)	ARS 23,000	0	No VUR or scarring	All VURs and scarrings
AAP (2011)	ARS 40,000	0	No VUR or scarring	All VURs and scarrings

SAP: Argentine Society of Pediatrics; NICE: British guidelines from the National Institute for Clinical Excellence; AAP: guidelines from the American Academy of Pediatrics; VUR: vesicoureteral reflux.

The differences in costs and radiation doses were analyzed through Friedman and Wilcoxon tests with Bonferroni correction, using SPSS software, version 22.

RESULTS

Out of the 188 patients treated for UTI, 80 met the inclusion criteria; 40 of them were female; 46 were younger than 6 months old; 30 were between 7-12 months old; and 4 were older than 12 months old. VUR was detected in 51 patients (63%); 47 of them < 1 year old. Only 10% of the VURs were severe. Six patients showed abnormalities in the DMSA (7.5%); only 1 had significant renal scarring. *Table 2* compares the costs, radiation doses, diagnoses and omissions with the implementation of each guideline.

The greatest differences in costs and radiation are seen between the Argentine and NICE-American guidelines. The difference between the 2003 and 2015 SAP guidelines, as regards costs and radiation doses, reached statistical significance (*Table 3*).

Average follow-up of patients with VUR and scarring was 67 months. All 6 patients with scarring had normal growth, blood pressure and renal function, without proteinuria.

DISCUSSION

The different algorithms showed marked differences as regards the diagnostic sensitivity. By comparing health-related costs and the doses of radiation between the guidelines, statistically significant differences were found.

Diagnostic sensitivity. The significance of VUR and renal scarring, as well as the importance of their diagnosis, has been a controversial

issue. For years, VUR was considered to be the greatest factor in UTI-associated damage, and a significant cause of chronic kidney disease (CKD). Currently, we know that most patients who develop CKD are born with associated kidney dysplasia (non-preventable congenital damage). As a consequence, the stringent screening for VUR in the last 40 years has not changed CKD prevalence levels. There is also evidence that acquired kidney damage is related more to the UTI than to the VUR.^{4,6}

Under the 2003 SAP algorithm, no VUR or scarring diagnosis was missed. With the 2015 recommendations, 4 VURs (1 grade II, 2 grade III and 1 grade IV) and 2 cases of small scarring would have gone undiagnosed. By implementing the NICE and American guidelines, all the diagnoses would have been missed.

In our group, a high percentage of VUR was detected which could be explained by the referral of previously diagnosed patients to the nephrology office. However, 90% of these cases were low grade (only 6% of VURs were grade IV). Our data is consistent with the results of a recent systematic revision which showed that, after the first febrile UTI, only 2.5% of VURs were grade IV-V showing the high percentage of children that are subjected to unnecessary tests.¹ The clinical significance of grades I-III VURs is controversial because VURs have a tendency to resolve spontaneously and there is no evidence that surgery and prophylactic antibiotics can reduce the development of scarring.¹³

The percentage of scarring in our group was lower than that published in other series, probably because only patients with their first UTI and normal ultrasound scans were included. Long-term prognosis seems to be good, with a low risk of hypertension and/or CKD.⁴ Early diagnosis and treatment of UTIs is the strategy that has the highest impact on the prevention of renal scarring.

Health-related costs. Our investigation was limited because only costs of imaging studies, known as "direct health-related costs," could be estimated. It was not possible to determine non healthcare-related costs (transportation of patients, unnecessary use of time and space), indirect costs (absenteeism, productivity loss) or intangible costs, which are difficult to assess (pain, stress, exposure to radiation by technical and medical staff).

Although costs under the NICE and American guidelines are much lower, diagnostic omission

TABLE 3. Comparison between the costs and radiation of the different imaging guidelines

Paired guidelines Wilcoxon test	Factor			
	Cost		Radiation	
	z value	variation	z value	variation
AAP (2011)-NICE (2007)	17.50	-5.831 ^b	0.00	0.000 ^a
SAP (2015)-NICE (2007)	40.50	-7.843 ^b	38.50	-7.871 ^b
SAP (2003)-NICE (2007)	40.50	-8.037 ^b	40.50	-8.944 ^b
SAP (2015)-AAP (2011)	38.50	-7.871 ^b	38.50	-7.871 ^b
SAP (2003)-AAP (2011)	40.50	-8.944 ^b	40.50	-8.944 ^b
SAP (2003)-SAP (2015)	16.50	-5.387 ^b	16.50	-5.387 ^b

^a There are no statistical differences between the guidelines.

^b There are highly significant differences between the paired imaging guidelines.

AAP: Guidelines from the American Academy of Pediatrics; NICE: British guidelines from the National Institute for Clinical Excellence; SAP: Argentine Society of Pediatrics.

error is significant. It was recently reported that the implementation of NICE guidelines reduced imaging studies by 77%, but it missed 58% of abnormalities. Therefore, the authors recommended ultrasound scans in children < 1 year old.¹⁴

In Argentina, 750,000 children are born every year, and UTI incidence in children < 2 years old is 8% in girls and 2% in boys.¹⁵ If we estimate only the cost of tests after the first febrile UTI in children < 2 years old, according to the 2003 SAP algorithm, the cost would amount to USD 378,750,000. By implementing the new 2015 SAP recommendations, this cost would fall to USD 126,112,500 per year.

Radiation dose. Less intensive protocols imply a lower radiation exposure. In Argentina, the annual dose limit for patients is 1 mSv, and there is a recommendation not to exceed 5 mSv in 5 years. Large campaigns are being conducted to raise awareness about the rational use of radiation in children, with a high level of compliance among Argentine pediatric radiologists. The adequate selection of diagnostic methods is promoted, targeting populations at risk, with the aim of minimizing invasive procedures that imply radiation exposure, while maintaining an acceptable sensitivity to detect significant abnormalities. It is important to highlight the importance of ultrasound scans to determine the need for additional tests.

Our data supports the new national consensus. By implementing these guidelines, DMSAs would have been reduced by 56%, VCUG by 25%, radiation dose by 25% and costs by 27%, with little significant kidney damage and few diagnostic omission errors of VUR.

CONCLUSION

More intensive protocols have a high sensitivity to detect VUR and renal scarring, but they are related to high healthcare-related costs and considerable doses of radiation resulting in a doubtful benefit. ■

Acknowledgments

To Nadia Ripari, M.D. and María Eugenia Elorza, M.D. for their contribution to statistical analysis.

REFERENCES

1. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126(6):1084-91.
2. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):739-44.
3. Marra G, Oppezzo C, Ardissino G, Daccò V, et al. Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from Italkid project. *J Pediatr* 2004;144(5):677-81.
4. Salo J, Ikäheimo R, Tapiainen T, Ulhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011;128(5):840-7.
5. Prasad MM, Cheng EY. Radiographic evaluation of children with febrile urinary tract infection: bottom-up, top-down, or none of the above? *Adv Urol* 2012;2012:716739.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London: Stata Press; 2007. Clinical guideline 54. [Accessed on: January 06, 2017]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>.
7. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
8. Grimoldi IA, Amore AI. Infección urinaria. En Ferraris JR, Briones Orfila L, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2.a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008:407-23.
9. Comité de Nefrología (2011-2013). Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):579-81.
10. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981;125(3): 277-83.
11. Pusuwan P, Reyes L, Gordon I. Normal appearances of technetium-99m dimercaptosuccinic acid in children on planar imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26(5):483-8.
12. Radiation Safety - American College of Radiology. [Accessed on: October 04, 2015]. Available at: <https://www.acr.org/Quality-Safety/Radiology-Safety/Radiation-Safety>.
13. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9265):1329-33.
14. McDonald K, Kenney I. Pediatric urinary tract infections: a retrospective application of the National Institute of Clinical Excellence guidelines to a large general practitioner referred historical cohort. *Pediatr Radiol* 2014;44(9):1085-92.
15. López CR, Gómez Rinesi JF. Tratamiento de la infección urinaria en pediatría. *Rev Posgrado Vía Cátedra Med* 2003;123:3-13.

Anidulafungina en niños: experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel en Argentina

Anidulafungin in children: Experience in a tertiary care children's hospital in Argentina

Dra. María T. Rosanova^a, Dra. Claudia Sarkis^a, Dra. Florencia Escarra^a, Dra. Carolina Epelbaum^a,
Farm. Norma Sberna^b, Dra. Susana Carnovale^c, Dr. Carlos Figueroa^d, Dra. Rosa Bologna^a y Dr. Roberto Lede^e

RESUMEN

La experiencia con anidulafungina en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pediatría es escasa.

Se presenta nuestra experiencia en 55 niños. La anidulafungina se administró por vía intravenosa en la dosis de carga de 3 mg/kg en una sola dosis diaria, seguida de 1,5 mg/kg cada 24 h durante una media de 14 días (rango, 7-22 d.). La mediana de edad de los pacientes fue de 114 meses (rango intercuartílico, 32-168 m.). Todos los pacientes tenían enfermedades subyacentes. En los trasplantados de médula ósea, la diferencia entre el valor inicial y al final de la administración del fármaco en el recuento de glóbulos blancos, valores de transaminasas y función renal no fue significativo. Ninguno de los pacientes tuvo eventos adversos o murió por causas relacionadas con anidulafungina. La anidulafungina podría ser una opción para la profilaxis o el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en pediatría, aunque se requieren estudios metodológicamente sólidos para probarlo.

Palabras clave: anidulafungina, niños, infecciones fúngicas invasivas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.374>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.374>

Cómo citar: Rosanova MT, Sarkis C, Escarra F, et al. Anidulafungina en niños: experiencia de un hospital pediátrico de tercer nivel en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):374-376.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son un problema de salud cada vez mayor y se asocian con una alta morbilidad y mortalidad.¹

Los últimos fármacos antifúngicos que han aparecido han sido las equinocandinas, que

tienen un mecanismo de acción distintivo, ya que inhiben la síntesis del β -1, 3-D-glucano y dañan la pared fúngica, sin que las células humanas se afecten, ya que dichas células no contienen β -1, 3-D-glucano.²⁻⁵ Estas nuevas opciones terapéuticas se han utilizado en la población adulta, pero, en pacientes pediátricos, la experiencia, sobre todo con anidulafungina, es escasa.

De esas drogas, la anidulafungina fue la última en ser introducida comercialmente y es una equinocandina que presenta un perfil farmacocinético diferente al resto de las equinocandinas. No se metaboliza en el hígado, sino que es degradada en más del 90%, con lentitud, en el plasma mediante un proceso de biotransformación por peptidasas no específicas que abren el anillo de la molécula y forman un sustrato que es degradado terciariamente por proteasas plasmáticas.⁵ No se excreta por vía renal y tampoco presenta interacciones farmacológicas con las drogas inmunosupresoras.⁵⁻⁸

Tiene una excelente actividad *in vitro* frente a *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., incluso en cepas resistentes al fluconazol y a la anfotericina B.^{1,6}

Debido al tipo de metabolismo de la anidulafungina y al modo de eliminación, no se requiere el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave ni tampoco en insuficiencia renal, lo que la hace una droga atractiva para su uso como profilaxis y/o tratamiento de IFI en pacientes trasplantados.

En niños, se informó de efectos adversos leves o moderados relacionados con la infusión, que incluían malestar, rubor y eritema facial, fiebre e hipotensión.²

A pesar de las características favorables de esta droga, la experiencia en pediatría es escasa.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio descriptivo-prospectivo es presentar nuestra experiencia con el uso de la anidulafungina en una población pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el entorno de un hospital pediátrico de tercer nivel público, entre enero y junio de 2016, y debido

- Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Farmacia, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Microbiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María T. Rosanova: margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-1-2017

Aceptado: 21-2-2017

a la falta temporal de anfotericinas lipídicas, a 55 pacientes se les indicó anidulafungina como profilaxis o tratamiento de IFI probada, probable o posible con un protocolo de seguimiento. Luego de una adecuada revisión bibliográfica y de haberse evaluado la falta de interacciones y los escasos efectos adversos reportados, su uso "off label" fue aprobado por el Comité de Drogas del Hospital.

Determinaciones de laboratorio: Entre los parámetros bioquímicos, se monitorizaron, al principio y al final del tratamiento, en todos los pacientes, el recuento de glóbulos blancos (que se expresó en valor de células/mm³), los niveles de transaminasas (que se expresaron en U/L), la bilirrubina (en mg/dl) y la creatinina (en mg/dl).

Definiciones: Se definieron las IFI de acuerdo con los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG).⁹

IFI probada: si la histocitopatología era positiva a partir de una biopsia con evidencia de lesión hística asociada o con cultivo microbiológico positivo de una zona estéril con clínica o radiología compatible con infección.

IFI probable: la suma de, al menos, un criterio relativo al huésped más un criterio micológico más un criterio clínico.

IFI posible: cuando existían factores del huésped y evidencia clínica de IFI sin criterios micológicos positivos.

Dosificación: La anidulafungina se administró por vía intravenosa en las dosis recomendadas (de carga de 3 mg/kg, una dosis diaria, seguida

de 1,5 mg/kg cada 24 h, tanto fuera para profilaxis como para tratamiento). Se observaron y registraron todos los eventos adversos posibles o probables relacionados con la droga.

Los datos fueron procesados en la base Epi Info versión 6.0. Las variables continuas fueron informadas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas, como cantidad absoluta y frecuencia relativa porcentual.

RESULTADOS

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron anidulafungina (n: 55). La mediana de edad de estos fue de 114 meses (RIC: 32-168 m). Todos presentaban enfermedades subyacentes, de los cuales el trasplante de médula ósea (29 pacientes, 53%), el trasplante hepático (9 pacientes, 16%) y otros trastornos hematológicos-oncológicos (7 pacientes, 13%) fueron los más comunes (véase la Tabla 1).

El tratamiento fue administrado durante una media de 14 días (RIC: 7-22 d.) e indicado como tratamiento en 27 pacientes (49%) y como profilaxis en 28 pacientes (51%). En 10 pacientes, se confirmó IFI y *Candida albicans* fue el hongo más comúnmente aislado (Tabla 1).

En los receptores de trasplante de médula ósea, que constituyeron el grupo más numeroso, se analizaron los valores medios de los parámetros bioquímicos en el inicio del tratamiento y al final. Estos fueron transaminasas: 29,5 U/L y 32 U/L (p: 0,44); bilirrubina: 0,35 y 0,30 mg/dl (p: 0,20); y creatinina: 0,52 y 0,60 mg/dl (p: 0,67). El recuento de glóbulos blancos mostró una gran variabilidad debido a la enfermedad subyacente, pero la diferencia de su valor entre el inicio y el final de la administración del fármaco no fue significativa: mediana de 2810 células/mm³ y 5160 células/mm³, respectivamente (p: 0,07) (véase la Tabla 2).

Al evaluar la eficacia, se observó que el 100% de los pacientes con IFI tratados con la droga resolvieron su situación infecciosa y el 100% de los pacientes a los cuales se les indicó como profilaxis no desarrollaron infección en el seguimiento a 30 días.

Ninguno de los pacientes presentó eventos adversos leves, moderados o graves o murió por causas relacionadas con anidulafungina. El seguimiento a 30 días fue completo y no hubo casos de recaídas ni mortalidad asociables al uso de la droga.

DISCUSIÓN

Este estudio comenzó a raíz de la falta temporal de anfotericina lipídica en nuestro Hospital. Su uso fue basado en la hipótesis

TABLA 1. Características de los pacientes (n: 55)

Variable	
Edad en meses	Mediana (RIC): 114 (32-168)
Patología de base, n (%)	55 pacientes (100%)
Trasplante de médula ósea	29
Oncohematológicos	7
Trasplante hepático	9
Otras	10
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	50 pacientes (91%)
Indicación de anidulafungina	
Profilaxis, n (%)	29 (53%)
Tratamiento, n (%)	26 (47%)
Documentación fúngica	10 pacientes (18%)
<i>C. albicans</i> (hemocultivos)	5 pacientes
<i>C. parapsilosis</i> (hemocultivos)	1 paciente
<i>Aspergillus flavus</i> (lavado broncoalveolar)	2 pacientes
<i>Trichosporon asahii</i> (urocultivo)	2 pacientes
Tiempo de tratamiento	
Mediana (RIC)	14 días (7-22)

RIC: rango intercuartílico.

de que la anidulafungina sería mejor tolerada y de eficacia no inferior a otras opciones de tratamiento o profilaxis.

Para decidir su indicación, también se consideró que, a diferencia de otros antifúngicos, no había interacciones conocidas entre la anidulafungina y los inmunosupresores, lo que favorecía su uso en pacientes trasplantados y que los efectos adversos relacionados con la infusión eran menos frecuentes y su costo era menor relacionado con las formulaciones lipídicas de anfotericina.^{1,5,10-12}

Un estudio de fase II en el que se administró anidulafungina a 24 niños, entre 2 y 17 años, con dosis de 0,75 o 1,5 mg/kg de peso corporal por día, informó de efectos adversos leves o moderados, pero, en solo cuatro casos, pudieron calificarse como posible o probablemente relacionados con el fármaco.²

Estos efectos adversos incluían malestar, rubor y eritema facial, elevación de urea, fiebre e hipotensión, situaciones que no se observaron en esta serie. Los resultados mostraron que, en los receptores de trasplante de médula ósea, no hubo necesidad de discontinuar el uso de anidulafungina debido a efectos adversos. En particular, no hubo casos de hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad grave directamente atribuible al uso de la droga. Las transaminasas permanecieron estables o disminuyeron durante el tratamiento.

El recuento de glóbulos blancos fue variable en la población estudiada debido a la patología de base de los pacientes y tampoco se constataron alteraciones significativas semejantes a lo reportado en la literatura.²

Tanto cuando fue indicada como tratamiento o como profilaxis, se observaron proporciones de éxito sugerentes de una eficacia suficiente tal como en otras series de pacientes, sobre todo en adultos.^{1,11,13-15}

La poca literatura existente en pediatría avala nuestros hallazgos sobre la seguridad y eficacia de esta droga y enfatiza la necesidad de un mayor número de estudios para consolidar estas afirmaciones.¹⁻³

CONCLUSIONES

Estos resultados justifican planificar estudios metodológicamente apropiados para probar la hipótesis de que la anidulafungina podría ser una opción válida para la profilaxis o el tratamiento de las IFI en los niños. ■

REFERENCIAS

1. Wilke MW. Invasive Fungal Infections in Infants- Focus on Anidulafungin. *Clin Med Insights Pediatr* 2013;7:7-11.
2. Gobernado M, Cantón E. Anidulafungina. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(2):99-114.
3. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):632-8.
4. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007;47(4):461-70.
5. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356(24):2472-82.
6. Acuña C. Anidulafungina. Actualización microbiológica y clínica. *Drugs of Today* 2008;44(Suppl 2):1-25.
7. Catalán González M, Montejo González JC. Nueva aportación en terapia antifúngica: Anidulafungina. Aspectos farmacológicos de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:92-100.
8. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007;47(3):305-14.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
10. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362(9390):1142-51.
11. Tapısız A. Anidulafungin: is it a promising option in the treatment of pediatric invasive fungal infections? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(3):339-46.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50.
13. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/ invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1672-6.
14. Ghannoum M, D'Angelo M. Anidulafungin: A potent antifungal that targets Candida and Aspergillus. *Infect Dis Clin Pract* 2005;13(4):165-78.
15. Azanza Perea JR. Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Rev Iberoam Micol* 2016;33(3):140-4.

TABLA 2. Evolución de los parámetros bioquímicos en pacientes con trasplante de médula tratados con anidulafungina (n: 29 pacientes)

Parámetros bioquímicos	Comienzo del tratamiento (mediana)	Fin del tratamiento (mediana)	P
Transaminasas (UI/L)	29,5	32	0,44
Bilirrubina (mg/dl)	0,35	0,30	0,20
Creatinina (mg/dl)	0,52	0,60	0,67
Recuento de glóbulos blancos (cel./mm ³)	2810	5160	0,07

Anidulafungin in children: Experience in a tertiary care children's hospital in Argentina

María T. Rosanova, M.D.^a, Claudia Sarkis, M.D.^a, Florencia Escarra, M.D.^a, Carolina Epelbaum, M.D.^a, Norma Sberna, Pharmacists^b, Susana Carnovale, M.D.^c, Carlos Figueroa, M.D.^d, Rosa Bologna, M.D.^a and Roberto Ledesma, M.D.^e

ABSTRACT

The experience using anidulafungin for the treatment of invasive fungal infections in pediatrics is limited.

In this article, we describe our experience in 55 children. Anidulafungin was administered intravenously at a loading dose of 3 mg/kg once daily, followed by 1.5 mg/kg every 24 hours over a mean period of 14 days (range: 7-22 days). Patients' median age was 114 months old (interquartile range: 32-168 months old). All patients had underlying diseases. Among patients with bone marrow transplant, the difference in white blood cell count, transaminase levels, and renal function at baseline and at the end of anidulafungin administration was not significant. No adverse events were reported and no patient died from an anidulafungin-related cause. Anidulafungin may be considered an alternative for the prophylaxis or treatment of invasive fungal infections in pediatrics but methodologically robust studies are needed to confirm this.

Key words: anidulafungin, children, invasive fungal infections.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.374>

To cite: Rosanova MT, Sarkis C, Escarra F, et al. Anidulafungin in children: Experience in a tertiary care children's hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):374-376.

INTRODUCTION

Invasive fungal infections (IFIs) are an increasingly more relevant health problem associated with a high rate of morbidity and mortality.¹

Echinocandins, the latest class of antifungals introduced in the market, have a distinct mechanism of action: they act by inhibiting 1,3 beta-D glucan synthesis and damaging cell

walls without affecting human cells because these lack 1,3 beta-D-glucan.²⁻⁵ These novel therapeutic options have been used in the adult population but experience in the pediatric setting, especially with anidulafungin, is limited.

Anidulafungin has been the latest echinocandin introduced in the market; its pharmacokinetic profile is different from that of the other echinocandins. It is not metabolized by the liver but undergoes more than 90% of slow degradation in plasma by nonspecific peptidases that open the molecular ring and form a substrate that is subjected to tertiary degradation by plasma proteases.⁵ Anidulafungin does not rely on renal excretion and does not interact with immunosuppressive agents.⁵⁻⁸

It shows an excellent *in vitro* activity against *Candida* spp. and *Aspergillus* spp., including fluconazole- and amphotericin B-resistant strains.^{1,6}

Given anidulafungin's metabolism and excretion, no dose adjustment is required for patients with mild, moderate or severe liver or renal failure, turning it into an appealing drug for the prophylaxis and/or treatment of IFIs in transplant patients.

Mild or moderate infusion-related adverse effects were reported in children, including discomfort, facial erythema and flushing, fever, and low blood pressure.²

In spite of anidulafungin's favorable features, the experience in pediatrics is limited.

OBJECTIVE

The objective of this descriptive-prospective study was to describe our experience using anidulafungin in a pediatric population.

MATERIAL AND METHODS

In the setting of a public, tertiary care children's hospital, and given the temporary lack of lipid formulations of amphotericin, anidulafungin was indicated as prophylaxis or treatment between January and June of 2016 to 55 patients with proven, probable, or possible IFI, together with a follow-up protocol. Following an adequate bibliographic review, and after having assessed the lack of interactions and the scarce reports of

- Department of Infectious Diseases, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Pharmacy Department, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Department of Microbiology, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Department of Bone Marrow Transplant, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

María T. Rosanova, M.D.: margris2@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-5-2017

Accepted: 2-21-2017

adverse effects, the hospital's Drug Committee approved anidulafungin for its off-label use.

Lab tests: The monitoring of biochemical parameters included, at the beginning and end of treatment, white blood cell count (cells/mm³), transaminase levels (U/L), bilirubin (mg/dL), and creatinine (mg/dL) in all patients.

Definitions: IFIs were defined according to the criteria established by the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG).⁹

Proven IFI: Positive histopathology based on a biopsy with associated tissue lesion or positive microbiological culture obtained from a sterile area with clinical or radiological features compatible with infection.

Probable IFI: Presence of a host factor plus a mycological criterion plus a clinical feature.

Possible IFI: Presence of host factors and clinical evidence of IFI, but absence of positive mycological criteria.

Dosage: Anidulafungin was administered intravenously at the recommended dose (loading dose of 3 mg/kg once daily, followed by 1.5 mg/kg every 24 hours, both as prophylaxis and treatment). All possible or probable drug-related adverse events were recorded.

Data were processed using the Epi-Info 6.0 software. Continuous outcome measures were expressed as median and interquartile range (IQR) whereas categorical outcome measures, as absolute quantity and percent relative frequency.

RESULTS

All patients receiving anidulafungin were included (n: 55). Their median age was 114 months old (IQR: 32-168 months old). All patients had underlying diseases; bone marrow transplant (29 patients, 53%), liver transplant (9 patients, 16%), and other hematooncological diseases (7 patients, 13%) were the most common ones (see Table 1).

Treatment was administered over a mean period of 14 days (IQR: 7-22 days) and indicated as treatment for 27 patients (49%) and as prophylaxis for 28 patients (51%). IFIs were confirmed in 10 patients, and *Candida albicans* was the most commonly isolated fungus (Table 1).

Bone marrow transplant recipients accounted for the largest number of patients; mean values of biochemical parameters in this group were analyzed at the beginning and end of treatment. These included transaminase levels: 29.5 U/L and 32 U/L (*p*: 0.44); bilirubin: 0.35 and 0.30 mg/dL (*p*: 0.20); and creatinine: 0.52 and 0.60 mg/dL (*p*: 0.67). A wide variability was observed in white blood cell count on account of underlying diseases; however, the difference between the baseline value and that at the end of drug administration was not significant: median of 2810 cells/mm³ and 5160 cells/mm³, respectively (*p*: 0.07) (see Table 2).

In terms of effectiveness, it was observed that IFIs resolved in 100% of patients treated with anidulafungin, and that 100% of patients receiving the drug as prophylaxis did not develop an IFI in the 30-day follow-up.

No mild, moderate or severe adverse events were reported and no patient died from an

TABLE 1. Characteristics of patients (n: 55)

Outcome measure	
Age in months, median (IQR)	114 (32-168)
Underlying disease, n (%)	55 patients (100%)
Bone marrow transplant	29
Hematooncological disease	7
Liver transplant	9
Other	10
Immunosuppressive therapy, n (%)	50 patients (91%)
Anidulafungin indication	
Prophylaxis, n (%)	29 (53%)
Treatment, n (%)	26 (47%)
Documented fungus	10 patients (18%)
<i>C. albicans</i> (blood culture)	5 patients
<i>C. parapsilosis</i> (blood culture)	1 paciente
<i>Aspergillus flavus</i> (bronchoalveolar lavage)	2 patients
<i>Trichosporon asahii</i> (urine culture)	2 patients
Treatment duration	
Median (IQR)	14 días (7-22)

IQR: interquartile range.

anidulafungin-related cause. Follow-up at 30 days was complete, and no relapse or mortality associated with anidulafungin use was observed.

DISCUSSION

This study started due to the temporary lack of lipid formulations of amphotericin in our hospital. Anidulafungin use was based on the hypothesis that it may be better tolerated and that its effectiveness may not be inferior to that of other prophylaxis or treatment options. Its indication also considered that, unlike other antifungal agents, there were no known interactions between anidulafungin and immunosuppressors, thus favoring its use in transplant patients, and that infusion-related adverse effects were less common and posed a lower cost compared to lipid formulations of amphotericin.^{1,5,10-12}

In a phase II study, anidulafungin was administered to 24 children between 2 and 17 years old at a dose of 0.75 or 1.5 mg/kg of body weight per day; mild or moderate adverse effects were reported but only four cases were classified as possibly or probably drug-related.² These included discomfort, facial erythema and flushing, increased urea, fever, and low blood pressure, which were not observed in this series. These results demonstrated that bone marrow transplant recipients did not require discontinuing anidulafungin use due to adverse effects. Particularly, no cases of severe nephrotoxicity or hepatotoxicity directly attributed to drug use were reported. Transaminase levels remained stable or reduced during treatment.

White blood cell count varied in the studied population on account of patients' underlying disease; no significant alterations similar to those reported in the literature were confirmed.²

Either when indicated as prophylaxis or treatment, the success rates observed with anidulafungin were indicative of sufficient effectiveness, as reported in other patient series, especially adult patients.^{1,11,13-15}

The limited literature regarding the pediatric population supports our findings on the safety and effectiveness of anidulafungin, and highlights the need for further studies to strengthen these statements.¹⁻³

CONCLUSIONS

These findings warrant the need to plan methodologically adequate studies to prove the hypothesis that anidulafungin may be a valid alternative for the prophylaxis or treatment of IFIs in children. ■

REFERENCES

1. Wilke MW. Invasive Fungal Infections in Infants- Focus on Anidulafungin. *Clin Med Insights Pediatr* 2013;7:7-11.
2. Gobernado M, Cantón E. Anidulafungina. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(2):99-114.
3. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):632-8.
4. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007;47(4):461-70.
5. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356(24):2472-82.
6. Acuña C. Anidulafungina. Actualización microbiológica y clínica. *Drugs of Today* 2008;44(Suppl 2):1-25.
7. Catalán González M, Montejo González JC. Nueva aportación en terapia antifúngica: Anidulafungina. Aspectos farmacológicos de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:92-100.
8. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007;47(3):305-14.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
10. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362(9390):1142-51.
11. Tapısz A. Anidulafungin: is it a promising option in the treatment of pediatric invasive fungal infections? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9(3):339-46.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50.
13. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, et al. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/ invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1672-6.
14. Ghannoum M, D'Angelo M. Anidulafungin: A potent antifungal that targets Candida and Aspergillus. *Infect Dis Clin Pract* 2005;13(4):165-78.
15. Azanza Perea JR. Equinocandinas: aspectos aplicados de la farmacología. *Rev Iberoam Micol* 2016;33(3):140-4.

TABLE 2. Course of biochemical parameters among patients with bone marrow transplant treated with anidulafungin (n: 29 patients)

Biochemical parameters	Treatment initiation (median)	End of treatment (median)	P
Transaminase levels (IU/L)	29.5	32	0.44
Bilirubin (mg/dL)	0.35	0.30	0.20
Creatinine (mg/dL)	0.52	0.60	0.67
White blood cell count (cells/mm ³)	2810	5160	0.07

Dermatopatología pediátrica: reseña

Pediatric dermatopathology: an overview

Dra. Fatma S. Afsar^a, Dra. Gulden Diniz^b y Dra. Safiye Aktas^c

RESUMEN

La dermatopatología es una subespecialidad de la patología y la dermatología que implica la correlación de los datos clínicos y las observaciones microscópicas de las biopsias cutáneas para obtener información diagnóstica. La dermatología pediátrica es una subespecialidad de la dermatología para la cual es necesario conocer puntos específicos para la evaluación y el tratamiento de los trastornos cutáneos de los niños. Aquí revisamos el enfoque histopatológico y otros factores importantes para los diagnósticos definitivos en dermatopatología pediátrica. Las dermatopatías en los niños no constituyen necesariamente versiones más pequeñas de las que se presentan en los adultos; incluso algunas podrían estar limitadas al grupo etario pediátrico. Un equipo con experiencia en dermatología y patología incrementa el éxito de las biopsias cutáneas en dermatología pediátrica, además de contar con habilidades técnicas excelentes. Los hallazgos histopatológicos de lesiones cutáneas en niños deben ser evaluados por patólogos pediátricos, quienes tienen un interés específico en la dermatopatología pediátrica, en estrecha colaboración con dermatólogos pediátricos.

Palabras clave: dermatología, dermatopatología, pediatría, correlación, diagnóstico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.377>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.377>

- Hospital de Formación e Investigación Atatürk, Departamento de Dermatología, Esmirna, Turquía.
- Hospital de Formación e Investigación de Tepecik, Departamento de Patología, Esmirna, Turquía.
- Dokuz Eylül Üniversitesi, Instituto de Oncología, Esmirna, Turquía.

Cómo citar: Afsar FS, Diniz G, Aktas S. Dermatopatología pediátrica: reseña. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):377-381.

INTRODUCCIÓN

La dermatopatología se ha convertido cada vez más en una subespecialidad popular en todo el mundo.¹ Es una subespecialidad de la patología y la dermatología que implica la correlación de los datos clínicos y las observaciones microscópicas de las biopsias cutáneas para que el médico tratante cuente con información diagnóstica.² Se ha desarrollado de manera dinámica y ha adquirido aspectos sumamente originales. La microscopía electrónica, la microscopía

por inmunofluorescencia y la inmunohistoquímica han mejorado en gran medida las capacidades diagnósticas y la comprensión de la patogenia de las lesiones. A pesar de estos avances técnicos y científicos, los dermatopatólogos siguen estando limitados en su función de especialistas en diagnóstico por la precisión de las muestras de biopsias y los datos clínicos que las acompañan.^{3,4}

Dermatopatología

La dermatología y la dermatopatología son asignaturas que pueden dominarse solo mediante la observación de numerosos casos y cortes histopatológicos, respectivamente, junto con una comprensión conceptual de la enfermedad.⁵ La evaluación patológica de una muestra obtenida por biopsia a menudo sirve como elemento complementario o confirmatorio del diagnóstico.⁶ En el pasado, el diagnóstico histológico de una enfermedad se basaba solamente en la evaluación de portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) con la ayuda de unas pocas tinciones histoquímicas. Las enfermedades inflamatorias cutáneas suelen diagnosticarse solo mediante portaobjetos teñidos con H&E, mientras que las enfermedades infecciosas dependen de las tinciones histoquímicas. Sin embargo, existen varias técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular para respaldar el diagnóstico de las infecciones. Principalmente, la inmunohistoquímica, una técnica complementaria, ha demostrado ser un gran recurso como ayuda para el diagnóstico histopatológico.¹ Sin embargo, con el paso de los años, se

Correspondencia:

Dra. Fatma S. Afsar:
suleafsar@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 17-2-2017

Aceptado: 14-3-2017

estableció que la dermatopatología se refiere a la patología macroscópica y microscópica de la piel, y que la evaluación de las presentaciones clínicas representan un paso crítico en el proceso diagnóstico.^{7,8}

Por más de veinte años, se ha desarrollado la biología molecular en muchos campos médicos. Se ha demostrado que es un recurso valioso para comprender los mecanismos patológicos y, a nivel diagnóstico, que es también una gran herramienta.¹ En particular, en la dermatopatología, el diagnóstico molecular ha contribuido, y continúa contribuyendo, al diagnóstico y la subclasificación de tumores cutáneos.⁹ Los biomarcadores moleculares diagnósticos, pronósticos y terapéuticos y las terapias selectivas concebidas en *Molecular Diagnostics in Melanoma* se han vuelto realidad.¹⁰

Estos avances nos hacen considerar si las técnicas más novedosas reemplazarán al patólogo en la patología diagnóstica. Pero esto parece improbable, ya que la correlación entre los hallazgos obtenidos mediante técnicas complementarias y la histopatología son fundamentales para evitar un diagnóstico erróneo. En otras palabras, la correlación entre las características histológicas y los hallazgos obtenidos mediante inmunohistoquímica y biología molecular es primordial, y nunca antes la función del patólogo ha tenido tanta relevancia.¹

Dermatología pediátrica

La dermatología pediátrica podría ser desafiante para los pediatras y para los dermatólogos por igual, dado que los pediatras tal vez no estén familiarizados con ciertos diagnósticos cutáneos y los dermatólogos generales probablemente no estén acostumbrados a lidiar con los niños y sus padres.¹¹ La exploración de la piel es incluso más desafiante por la velocidad con la que el aspecto de una erupción puede modificarse. La manipulación, el avance natural del tiempo, el tratamiento o incluso el estado inmunitario de base pueden modificar el patrón de una erupción. La misma lesión puede verse marcadamente diferente según los distintos tipos de piel, la edad o también la localización en el cuerpo.¹² Las biopsias cutáneas suelen ser el último recurso debido a que pueden ser traumáticas en los niños pequeños y dejan cicatrices innecesarias. Si el diagnóstico está verdaderamente en duda, y la información obtenida de la biopsia pudiera alterar el tratamiento de un paciente, entonces

es imperativa la realización de esta prueba diagnóstica.¹¹

Las dermatopatías observadas en los adultos también pueden presentarse en la población pediátrica. Sin embargo, su frecuencia difiere de la de los adultos.¹³⁻¹⁵ Asimismo, las dermatopatías en niños no constituyen necesariamente versiones más pequeñas de las que se presentan en los adultos. De hecho, algunas enfermedades están virtualmente limitadas al grupo etario pediátrico. Muchas de estas dermatopatías son trastornos inflamatorios o genodermatosis que los médicos clínicos que tratan principalmente a adultos podrían desconocer. Otras son neoplasias raras que se presentan en la niñez.¹⁶

En la práctica de la dermatología general, las dermatopatías diagnosticadas mediante biopsias cutáneas más frecuentes fueron tumores benignos, dermatosis relacionadas con fármacos, enfermedades infecciosas, eczema, trastornos papuloescamosos, neoplasias malignas, enfermedades del tejido conjuntivo, vasculitis, trastornos ampollosos no infecciosos, trastornos linfáticos y foliculitis.¹⁷ Por otro lado, en la práctica de la dermatología pediátrica, los trastornos cutáneos más frecuentes confirmados mediante dermatopatología fueron, en orden decreciente, púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), pitiriasis liquenoide, pitiriasis rosada, liquen plano, pitiriasis roja pilosa, eritema multiforme, dermatitis atópica, granuloma anular y dermatosis purpúrica pigmentada.¹⁸

Según los informes, los índices de biopsias cutáneas fueron 1,7% y 3,7% en los consultorios externos de dermatología pediátrica;^{19,20} sin embargo, los índices fueron más altos (17,5% y 35%) en la serie de consultas de dermatología pediátrica.^{21,22} Si bien muchos dermatólogos tal vez no conozcan las características clínicas de las dermatopatías, es probable que desconozcan aun más las características histológicas, ya que la cantidad de biopsias cutáneas realizadas en niños está muy alejada de la cantidad tomada en adultos.¹⁶ Por ejemplo, el tratamiento de los nevos displásicos en la población pediátrica se ha derivado ampliamente de los estudios llevados a cabo en adultos. En general, se realizan biopsias en esta población de poca edad debido a cambios en la lesión o a un aspecto anómalo. Por lo tanto, es posible suponer que la frecuencia de los nevos displásicos diagnosticados mediante histología sería mayor en los niños que en los adultos. Sin embargo, según los informes, la frecuencia de nevos displásicos confirmados

histológicamente es extremadamente menor en la población pediátrica en comparación con la adulta.²³ Otro trastorno cutáneo, la pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA, por sus siglas en inglés), que generalmente se considera una enfermedad de los adultos jóvenes, también puede presentarse en la población pediátrica. Si bien las características clínicas e histológicas de la PLEVA son similares a las informadas en los adultos, a menudo se requiere un alto índice de sospecha y muestras de biopsia para diferenciar la PLEVA de otras erupciones papulares y con costra observadas en el grupo etario pediátrico (por ejemplo, reacciones a los artrópodos, síndrome de Gianotti-Crosti, varicela y eritema multiforme). Histológicamente, el diagnóstico de eczema papular y pitiriasis rosada puede confundirse con el de PLEVA.²⁴

La biopsia cutánea es más sencilla que una biopsia renal para detectar la PSH y sigue siendo la herramienta más confiable para diagnosticar esta vasculitis.²⁵ Por lo tanto, todas las muestras de biopsia cutánea con un diagnóstico previo de PSH se llevan al laboratorio de patología en un medio de transporte de Michel para inmunofluorescencia directa.¹⁸ En la población pediátrica, podría aplicarse la biopsia cutánea para la psoriasis en caso de diagnóstico dudoso.²⁶ Si bien existe una vasta variedad de trastornos vesiculoampollosos, la mayoría son de tipo raro y requieren una evaluación histopatológica mediante inmunofluorescencia.²⁷ En los niños, los dermatólogos pediátricos obtienen las biopsias cutáneas mediante incisión después de aplicar anestesia local inmediatamente después de la exploración, sin necesidad de realizar una nueva cita para realizar el procedimiento.¹⁸

Correlación clínica y patológica

A pesar de que los patólogos manejan con facilidad la patología de los tumores, siempre han tenido una reacción virtualmente refleja cuando les presentan muestras de biopsia relacionadas con dermatopatías inflamatorias. Este es simplemente un reconocimiento de que las muestras de piel en las enfermedades inflamatorias pueden interpretarse solo si se tiene un conocimiento cabal de la dermatología clínica.¹ La falta de datos clínicos es una de las mayores limitaciones en la interpretación de las biopsias de dermatopatías inflamatorias. Ciertos indicios clínicos podrían conducir a una exploración más atenta de los signos histológicos sutiles.²⁸ Esto es especialmente verdadero en la práctica

de la patología quirúrgica general, en la cual las biopsias cutáneas son menos frecuentes y se desconocen la terminología clínica adecuada o las entidades dermatológicas.²⁹ De manera similar, los dermatólogos también se encuentran frente a un diagnóstico diferencial clínico que motiva la realización de una biopsia. Asimilar toda la información es un desafío, pero es gratificante cuando se obtiene el diagnóstico preciso.³⁰ Por lo tanto, los diagnósticos histológicos de las dermatopatías inflamatorias y de otro tipo requieren la correlación clínica y patológica, y las lesiones cutáneas progresan a distintas etapas a medida que avanza la enfermedad.⁶ En muchos procesos inflamatorios, la etapa de la enfermedad podría determinar si las características histológicas son o no diagnósticas.²⁸ El enfoque histopatológico parece tener más relevancia en la dermatología pediátrica que en muchos otros campos de la patología.¹⁸

Por otro lado, nada resulta más temible para los dermatólogos que obtener una muestra de un paciente con una dermatopatía inflamatoria y recibir el informe de un patólogo general que indica "dermatitis crónica inespecífica". Pero esta situación se ha modificado gradualmente con el paso de los años, ya que la especialidad se ha ampliado y desarrollado de manera incesante y atrae a médicos del campo de la dermatología y la patología. En consecuencia, muchos países se han esforzado por crear sociedades dedicadas a esta especialidad.¹

Como parte de la correlación clínica y patológica, es necesario evaluar los hallazgos histopatológicos junto con el cuadro clínico, los resultados de laboratorio, los antecedentes y el avance clínico de la enfermedad.⁶ En un estudio, se evaluaron los resultados de las biopsias realizadas en una clínica de dermatología pediátrica y se informó que la tasa de diagnóstico definitivo era satisfactoria (61,0%) debido a la correlación clínica y patológica, y que el diagnóstico de la biopsia estaba presente en el prediagnóstico del 56,3% de los casos.¹⁸ En dermatología pediátrica, un equipo con experiencia en dermatología y patología incrementa el éxito de las biopsias cutáneas. En la actualidad, se dispone de la fotografía digital, que el patólogo puede consultar en cualquier momento que lo requiera.¹⁵ En un estudio realizado en 100 biopsias cutáneas consecutivas para detectar dermatosis inflamatoria, las tasas de diagnóstico preciso fueron del 53% en los casos de ciego frente a los antecedentes, y del 78% en los casos en que se disponía de datos clínicos.³¹ En otro estudio,

se compararon los resultados de las biopsias obtenidas por dermatólogos y especialistas ajenos a la dermatología; se encontró que las dermatopatías inflamatorias se diagnosticaron correctamente en el 71% de los casos por parte de los dermatólogos, pero solo en el 34% de los casos evaluados por otros especialistas; esto destaca el hecho de que el diagnóstico histopatológico se limitará o restringirá si no se cuenta con datos clínicos suficientes.³²

Factores importantes para el diagnóstico dermatopatológico preciso

Las biopsias se aceptan correctamente como pruebas definitivas que proporcionan un diagnóstico y que permiten establecer, a partir de ellas, guías de tratamiento y pronóstico, pero su limitación fundamental es que no se explora en realidad todo el tejido de la lesión. El médico podría optar por tomar una biopsia solo de una parte de la lesión, con la destrucción del resto o incluso sin tocar el resto de la lesión; y los patólogos no pueden obtener cortes de la totalidad de la muestra porque cada corte suele tener un grosor de 4 o 5 micrones.³³ Otros factores importantes para un diagnóstico dermatopatológico preciso son el momento ideal, la mejor localización y las técnicas preferidas para realizar la biopsia cutánea. Es probable que la imagen microscópica más característica se obtenga de una muestra tomada de una lesión bien desarrollada.⁶ La cuestión de si una lesión o un tejido que reacciona a esta debe someterse a una biopsia es más bien una discusión entre el dermatopatólogo y el médico clínico, ya que, salvo que se realice una biopsia excisional, el médico clínico es el que selecciona la porción de la lesión de la cual se tomará la biopsia. Además de obtener tejido para diagnóstico, la decisión depende de factores tales como el resultado cosmético y otras incapacidades que podrían ocurrir debido a la biopsia. Si se toma la biopsia del borde de la lesión o de otro lugar especial, es necesario comunicárselo al patólogo.³⁴

A medida que el laboratorio de dermatopatología se aleja cada vez más del entorno clínico, las líneas de comunicación entre el médico clínico y el dermatopatólogo podrían tornarse más delgadas.³⁴ Si existen discrepancias entre los hallazgos microscópicos y la manifestación clínica, debe repetirse la biopsia. A menudo es necesario repetir las biopsias durante el transcurso de una enfermedad. Si se dispone de una muestra de biopsia anterior,

siempre debe volver a examinarse y considerarse junto con el material nuevo.⁶

Si bien todos los datos mencionados para un diagnóstico dermatopatológico preciso corresponden a la literatura general sobre dermatopatología, la dermatopatología pediátrica debería depender totalmente de sus procedimientos y requisitos, aplicados incluso con mayor rigurosidad.

CONCLUSIÓN

En dermatología pediátrica, la biopsia cutánea es muy útil en el diagnóstico diferencial. La designación eficaz de la indicación para una biopsia, una adecuada correlación dermatopatológica, un procesamiento del tejido respaldado por la técnica de inmunofluorescencia en las lesiones vasculíticas y ampollas, junto con un equipo con experiencia en dermatopatología pediátrica incrementan el éxito de las biopsias cutáneas.¹⁸

La dermatopatología es, en la mayoría de los casos, una herramienta diagnóstica sólida y definitiva para la dermatología clínica. Por lo tanto, la dermatopatología es un área en la cual los dermatólogos pediátricos y los patólogos pediátricos deben considerarse un equipo único que actúa ante los trastornos cutáneos en los grupos etarios pediátricos.

El dermatólogo pediátrico debe saber cuándo corresponde indicar una biopsia, seleccionar la lesión adecuada para realizar la biopsia y brindar al patólogo pediátrico datos clínicos satisfactorios y diagnósticos clínicos diferenciales. El patólogo pediátrico debe comprender los fundamentos y tener un interés específico en la dermatopatología pediátrica y ejercer precaución para interpretar los patrones histopatológicos con el médico clínico para obtener un diagnóstico dermatopatológico preciso. ■

REFERENCIAS

1. Calonje E. Dermatopathology in the age of molecular biology. *Histopathology* 2010;56(1):1-2.
2. Goldenberg G, Patel MJ, Sanguenza OP, et al. US dermatopathology fellows careers survey: 2004-2005. *J Cutan Pathol* 2007;34(6):487-9.
3. Salem OS, Maize JC. Clinicopathologic correlation in diagnosis of diseases of the skin. *Am J Dermatopathol* 1986;8(1):53-6.
4. Kerl H. Dermatopathology today--current perspectives. *Wien Klin Wochenschr* 1983; 95(23):835-8.
5. Boer A, Nischal KC. www.derm.101.com: a growing online resource for learning dermatology and dermatopathology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(2):138-40.
6. Sina B, Kao GF, Deng AC, et al. Skin biopsy for inflammatory

- and common neoplastic skin diseases: optimum time, best location and preferred techniques. A critical review. *J Cutan Pathol* 2009;36(5):505-10.
7. Cerroni L, Argenyi Z, Cerio R, et al. Influence of evaluation of clinical pictures on the histopathologic diagnosis of inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):647-52.
 8. Kerl H, Stadler R. Dermatopathologie im deutschen sprachraum. Entwicklungen und perspektiven. *Hautarzt* 2007;58(9):730-4.
 9. Dadzie OE, Neat M, Emley A, et al. Molecular diagnostics-an emerging frontier in dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 2011;33(1):1-13.
 10. Carlson JA. On the cusp of a revolution: melanoma molecular diagnostics. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(4):646-7.
 11. Hanson SG, Nigro JF. Pediatric dermatology. *Med Clin North Am* 1998;82(6):1381-403.
 12. Treat JR. Back to basics: steps in pediatric dermatologic diagnosis. *Pediatr Dermatol* 2015;32(2):297-9.
 13. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, et al. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 2008;35(7):413-8.
 14. Sardana K, Mahajan S, Sarkar R, et al. The spectrum of skin disease among Indian children. *Pediatr Dermatol* 2009;26(1):6-13.
 15. Kutzner H, Kempf W, Schärer L, et al. Optimierung der dermatopathologischen diagnostik durch digitale fotografie und internet. Bedeutung der klinisch-pathologischen korrelation. *Hautarzt* 2007;58(9):760-8.
 16. Essary LR, Hoang MP, Carder KR. Practical review and recent developments in pediatric dermatopathology. *Adv Dermatol* 2005;21:193-215.
 17. Bin Yap FB. Dermatopathology of 400 skin biopsies from Sarawak. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(5):518-9.
 18. Afsar FS, Aktas S, Diniz G, et al. The role of biopsy in pediatric dermatopathology. *Turkderm* 2011;45(3):137-9.
 19. Wenk C, Itin PH. Epidemiology of pediatric dermatology and allergology in the region of Aargau, Switzerland. *Pediatr Dermatol* 2003;20(6):482-7.
 20. Afsar FS. Pediatric dermatology in practice: spectrum of skin diseases and approach to patients at a Turkish pediatric dermatology center. *Cutan Ocular Toxicol* 2011;30(2):138-46.
 21. Srinivas SM, Hiremagalore R, Venkataramaiah LD, et al. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study. *Indian J Pediatr* 2015;82(6):541-4.
 22. McMahon P, Goddard D, Frieden IJ. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study of 427 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):926-31.
 23. Haley JC, Hood AF, Chuang TY, et al. The frequency of histologically dysplastic nevi in 199 pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2000;17(4):266-9.
 24. Longley J, Demar L, Feinstein RP, et al. Clinical and histologic features of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in children. *Arch Dermatol* 1987;123(10):1335-9.
 25. Davin JC, Weening JJ. Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura: renal or skin biopsy? *Pediatr Nephrol* 2003;18(12):1201-3.
 26. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):979-87.
 27. McKay RM. Vesiculo-bullous disorders of childhood. *Can Fam Physician* 1987;33:2593-7.
 28. Mehregan DR, Dooley VN. How to get the most out of your skin biopsies. *Int J Dermatol* 2007;46(7):727-33.
 29. Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part I). *Adv Anat Pathol* 2008;15(2):76-96.
 30. Anderson EB, Draft KS, Lee RA, et al. Update in dermatopathology. *Am J Clin Pathol* 2006;125 Suppl:S50-70.
 31. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, et al. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):350-3.
 32. Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(5):823-30.
 33. Sarkissian N, Patel PP, Fleeger EJ, et al. Anatomically correct, histopathologically correct, diagnostically disastrous biopsies. *Skinmed* 2010;8(2):98-9.
 34. Rojas J, Sarkissian N, Heller DS, et al. Newtonian dermatopathology: when the reaction to a lesion obfuscates the diagnosis. *Skinmed* 2010;8(4):231-3.

Pediatric dermatopathology: an overview

Fatma S. Afsar, M.D.^a, Gulden Diniz, M.D.^b and Safiye Aktas, M.D.^c

ABSTRACT

Dermatopathology is a subspecialty of pathology and dermatology involving correlation of clinical information with microscopic observations of skin biopsies to provide diagnostic information. Pediatric dermatology is a subspecialty of dermatology for which specific points need to be known for evaluating and managing skin disorders in children. The histopathological approach and other important factors for definitive diagnoses in pediatric dermatopathology are reviewed. Skin diseases in children are not necessarily smaller versions of those that develop in adults and some diseases may be confined to pediatric age group. An experienced team of dermatology and pathology increases the success of skin biopsies in pediatric dermatology besides the excellent technical skills. The histopathologic findings of skin lesions in children should be evaluated by pediatric pathologists, who have a specific interest for pediatric dermatopathology, in close collaboration with pediatric dermatologists.

Key words: dermatology, dermatopathology, pediatrics, correlation, diagnosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.377>

To cite: Afsar FS, Diniz G, Aktas S. Pediatric dermatopathology: an overview. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):377-381.

INTRODUCTION

Dermatopathology has increasingly become a popular sub-specialty in the world.¹ It is a subspecialty of pathology and dermatology involving correlation of clinical information with microscopic observations of skin biopsies to provide diagnostic information to the treating physician.² It has experienced a dynamic development and acquired highly original aspects. Electron microscopy, immunofluorescence microscopy, and immunohistochemistry have greatly enhanced both diagnostic capabilities and understanding of the pathogenesis of them. Despite these technical and scientific advances, the dermatopathologist remains limited in the role of diagnostician by both the adequacy of biopsy specimens and the clinical information that accompanies them.^{3,4}

Dermatopathology

D e r m a t o l o g y a n d dermatopathology are subjects that can be mastered only by observing numerous cases and histopathology sections respectively along with conceptual understanding of the disease.⁵ Pathologic examination of the biopsied specimen often serves as a complementary or confirmative part of the diagnosis.⁶ In the past, the histological diagnosis of a disease was based only on examination of slides stained with hematoxylin and eosin (H&E) with the aid of a few histochemical stains. Cutaneous inflammatory conditions are usually only diagnosed with the use of slides stained with H&E and infectious diseases rely on histochemical stains, however, there are a number of immunohistochemical and molecular biology techniques to help in the diagnosis of infections. Mainly immunohistochemistry, an ancillary technique, has proven a great asset as an aid in histopathological diagnosis.¹ However, what has been learned over the years is that dermatopathology is macroscopic and microscopic pathology of the skin, and that evaluation of clinical presentation represents a crucial step in the diagnostic process.^{7,8}

For more than twenty years, molecular biology has been developed in many medical fields. It has proven to be a great asset in understanding of mechanisms of disease and at a diagnostic level it has proven to be a great tool.¹ Particularly in dermatopathology, molecular diagnostics has and continues to contribute to the significant advances made in the diagnoses and subclassification of cutaneous tumors.⁹ The diagnostic, prognostic, and therapeutic molecular biomarkers and targeted therapies envisaged

- a. Atatürk Research and Training Hospital, Department of Dermatology, Izmir, Turkey.
- b. Tepecik Research and Training Hospital, Department of Pathology, Izmir, Turkey.
- c. Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Izmir, Turkey.

E-mail address:
Fatma S. Afsar, M.D.:
suleafsar@hotmail.com

Funding:
None.

Conflicts of interest:
None.

Received: 17-2-2017
Accepted: 14-3-2017

in “Molecular Diagnostics in Melanoma” have become a reality.¹⁰

These advances can lead us to think whether newer techniques will replace the pathologist in diagnostic pathology. But this seems unlikely, as correlation between findings obtained with ancillary techniques and histopathology are crucial to avoid a misdiagnosis. In other words, correlation between histological features and immunohistochemical and molecular biology findings is paramount and the role of the pathologist has never been more crucial.¹

Pediatric dermatology

Pediatric dermatology may pose a challenge to pediatricians and dermatologists alike, because pediatricians may be unfamiliar with certain dermatologic diagnoses, and general dermatologists may not be accustomed to dealing with children and their parents.¹¹ Examination of the skin is made more challenging by how quickly the look of an eruption can change. Manipulation, natural time course, therapy, or even the underlying immune status can change the pattern of an eruption. The exact same lesion can look markedly different in different skin types, ages, and even body locations.¹² Skin biopsies are usually a last resort because they may be traumatic for young children and leave unnecessary scarring. If the diagnosis is truly in question and the information provided by a biopsy would alter management of the patient, then it is imperative to perform this diagnostic test.¹¹

Skin diseases which are encountered in adults can also be seen in pediatric population. But their frequencies differ from those in adults.¹³⁻¹⁵ Also, skin diseases in children are not necessarily smaller versions of those that develop in adults. There are some conditions, in fact, that are virtually confined to the pediatric age group. Many of these are inflammatory disorders or genodermatoses that clinicians who deal with adults primarily may not be readily familiar with. Others are rare neoplasms that present in childhood.¹⁶

In general dermatology practice, the most frequent pattern of skin diseases diagnosed by skin biopsies were reported to be benign tumors, drug related dermatoses, infectious diseases, eczema, papulosquamous disorders, malignancies, connective tissue diseases, vasculitis, non-infectious bullous disorders, lymphatic disorders, and folliculitis.¹⁷ On

the other hand, Henoch-Schönlein purpura, pityriasis lichenoides, pityriasis rosea, lichen planus, pityriasis rubra pilaris, erythema multiforme, atopic dermatitis, granuloma annulare, and pigmented purpuric dematosis were the most common skin disorders confirmed dermatopathologically in descending order of frequency in pediatric dermatology practice.¹⁸

The rates of skin biopsies were reported to be 1.7% and 3.7% in outpatient pediatric dermatology practices;^{19,20} however, the rates were higher (17.5% and 35%) in pediatric dermatology consultation series.^{21,22} While clinical features of skin diseases may not be as well known to many dermatologists, histologic features are likely to be even less well known, given that the number of skin biopsies performed on children is far less than the number performed on adults.¹⁶ For example, the management of dysplastic nevi in the pediatric population has been largely derived from the studies of adults. Biopsies are usually performed on this young age group because of lesion change or abnormal appearance. One might therefore assume that the frequency of histologically diagnosed dysplastic nevi would be higher in children than in adults. But, it has been reported that there is an extremely low frequency of histologically confirmed dysplastic nevi within the general pediatric population when compared with adult population.²³ Another skin disorder, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) that is commonly thought of a disease of young adults can also be seen in pediatric population. Although the clinical and histological features of PLEVA are similar to those reported in adults, a high index of suspicion and biopsy specimens are often needed to differentiate PLEVA from other papular and crusted eruptions seen in the pediatric age group. These include reactions to arthropods, Gianotti-Crosti syndrome, varicella, and erythema multiforme. Histologically, papular eczema and pityriasis rosea may be misdiagnosed as PLEVA.²⁴

The skin biopsy is simpler than renal biopsy for Henoch-Schönlein vasculitis (HSV) and remains the most reliable tool to diagnose HSV.²⁵ Therefore, all skin biopsy samples with pre-diagnosis of HSV are transported to pathology laboratory in Michel's medium for direct immunofluorescence examination.¹⁸ In pediatric population, skin biopsy may be applied for psoriasis in case of doubtful diagnosis.²⁶ Although the variety of vesiculobullous disorders seen in childhood is vast, most of these disorders are

rare and they need histopathological assessment involving immunofluorescence examination.²⁷ The skin biopsies are taken from pediatric patients by incisional method after application of local anesthesia by pediatric dermatologists just after examination without a need for further appointment for this procedure.¹⁸

Clinicopathologic correlation

Despite the fact that pathologists have always handled tumor pathology with ease, there has always been an almost knee-jerk reaction to being presented with biopsy specimens dealing with inflammatory skin conditions. This is just an acknowledgement that skin specimens in inflammatory conditions can be interpreted adequately only with a thorough knowledge of clinical dermatology.¹ Lack of clinical information is one of the largest limitations in interpretation of biopsies of inflammatory skin diseases. Certain clinical clues may prompt closer examination of subtle histological signs.²⁸ This is particularly true in a general surgical pathology practice where skin biopsies are seen less frequently and appropriate clinical terminology and/or dermatologic entities are often not well known.²⁹ Similarly, the dermatologist is also presented with a clinical differential diagnosis prompting the biopsy. Assimilating all of the information is challenging yet rewarding when accurate diagnosis is made.³⁰ Hence, the histological diagnoses of inflammatory and other skin diseases requires clinicopathologic correlation, and there is evolution of skin lesions into different stages as the diseases progress.⁶ In many inflammatory processes, the stage of the disease may determine whether or not the histological features are diagnostic.²⁸ The histopathological approach seems to be more important in pediatric dermatology than many other fields of pathology.¹⁸

On the other hand, there is nothing more dreadful for a dermatologist to obtain a specimen from a patient with an inflammatory skin condition and receive back a report from a general pathologist reading 'chronic non-specific dermatitis'. But this situation has gradually changed over the years as the specialty has steadily expanded and developed, attracting physicians in the fields of both dermatology and pathology. Consequently, many countries have endeavoured to create societies devoted to the specialty.¹

As part of clinicopathologic correlation, the histopathological findings need to be evaluated in conjunction with the clinical picture, laboratory findings and the history and clinical course of the disease.⁶ A study evaluating the results of the biopsies performed in pediatric dermatology clinic reported that the rate of providing a definite diagnosis was satisfactory (61.0%) due to clinicopathologic correlation and the biopsy diagnosis was present among the pre-diagnoses in 56.3% of the cases.¹⁸ In pediatric dermatology, an experienced team of dermatology and pathology increases the success of skin biopsies. Now, digital photography is available and the pathologist can reach to this data whenever it is needed.¹⁵ In a study performed on 100 consecutive skin biopsies in which an inflammatory dermatosis was queried, the rates of accurate diagnoses were 53% in cases which were history blind and 78% in cases in which clinical information was available.³¹ In another study which compared the results of the biopsies taken by dermatologists and nondermatologists, it was found that inflammatory skin diseases were correctly diagnosed in 71% of the cases by dermatologists but in only 34% of the cases by nondermatologists emphasizing that the histopathological diagnosis will be limited or restricted without sufficient clinical data.³²

Factors important for accurate dermatopathologic diagnosis

Biopsies are properly accepted as definitive tests providing diagnoses and, from them, management and prognostic guides, but have the critical limitation that not all of the lesional tissue is actually examined. The physician may choose to biopsy only part of the lesion, using a destructive mode for the remainder or even leaving it alone, and the pathologist can never section everything submitted, since each section is typically only four or five microns in thickness.³³ Other factors important for accurate dermatopathologic diagnosis are optimum time, best location and preferred techniques of skin biopsy. The most characteristic microscopic picture is likely to be obtained from a specimen taken from a well-developed lesion.⁶ The issue of whether a lesion or tissue reacting to it is biopsied is very much of a discussion between the dermatopathologist and the clinician, because, unless an excisional biopsy is performed, the clinician chooses which portion of the lesion to biopsy. In addition to obtaining

diagnostic tissue, this decision is influenced by factors such as cosmetic result and other disabilities resulting from the biopsy. If a lesion is biopsied at its edge, or at another special site, this information needs to be communicated to the pathologist.³⁴

As the dermatopathology laboratory continues to become more remote from clinical setting, the lines of communication between clinician and dermatopathologist may become more tenuous.³⁴ A repeat biopsy should be obtained, when there is a discrepancy between the microscopic findings and the clinical manifestation. It is often necessary to make repeat biopsies during the course of a disease. If an earlier biopsy specimen exists, it should always be re-examined and considered together with the new material.⁶

Although all those data mentioned for accurate dermatopathologic diagnoses belong to general dermatopathology literature, pediatric dermatopathology should depend on their procedures and requirements completely and maybe more strictly.

CONCLUSION

In pediatric dermatology, skin biopsy is very helpful for the differential diagnosis. An effective designation of biopsy indication, a good dermatopathologic correlation, a pathology tissue processing supported by the immunofluorescence technique in vasculitic and bullous lesions, and an experienced team of pediatric dermatopathology increase the success of skin biopsies.¹⁸

Dermatopathology is a strong and ultimate diagnostic tool in clinical dermatology in most instances. Thus, dermatopathology is an area for which pediatric dermatologist and pediatric pathologist should consider themselves in the same team in case of skin disorders in pediatric age groups. The pediatric dermatologist should know when biopsy is indicated, choose the appropriate lesion for biopsy and provide the pediatric pathologist a satisfying clinical information and clinical differential diagnoses. The pediatric pathologist should have a fundamental understanding and specific interest for pediatric dermatopathology and be cautious for interpreting histopathological patterns in communication with the clinician for accurate dermatopathologic diagnosis. ■

REFERENCES

1. Calonje E. Dermatopathology in the age of molecular biology. *Histopathology* 2010;56(1):1-2.

2. Goldenberg G, Patel MJ, Sanguenza OP, et al. US dermatopathology fellows career survey: 2004-2005. *J Cutan Pathol* 2007;34(6):487-9.
3. Salem OS, Maize JC. Clinicopathologic correlation in diagnosis of diseases of the skin. *Am J Dermatopathol* 1986;8(1):53-6.
4. Kerl H. Dermatopathology today--current perspectives. *Wien Klin Wochenschr* 1983;95(23):835-8.
5. Boer A, Nischal KC. www.derm.101.com: a growing online resource for learning dermatology and dermatopathology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(2):138-40.
6. Sina B, Kao GF, Deng AC, et al. Skin biopsy for inflammatory and common neoplastic skin diseases: optimum time, best location and preferred techniques. A critical review. *J Cutan Pathol* 2009;36(5):505-10.
7. Cerroni L, Argenyi Z, Cerio R, et al. Influence of evaluation of clinical pictures on the histopathologic diagnosis of inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):647-52.
8. Kerl H, Stadler R. Dermatopathologie im deutschen Sprachraum. Entwicklungen und Perspektiven. *Hautarzt* 2007;58(9):730-4.
9. Dadzie OE, Neat M, Emley A, et al. Molecular diagnostics-an emerging frontier in dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 2011;33(1):1-13.
10. Carlson JA. On the cusp of a revolution: melanoma molecular diagnostics. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(4):646-7.
11. Hanson SG, Nigro JF. Pediatric dermatology. *Med Clin North Am* 1998;82(6):1381-403.
12. Treat JR. Back to basics: steps in pediatric dermatologic diagnosis. *Pediatr Dermatol* 2015;32(2):297-9.
13. Tamer E, Ilhan MN, Polat M, et al. Prevalence of skin diseases among pediatric patients in Turkey. *J Dermatol* 2008;35(7):413-8.
14. Sardana K, Mahajan S, Sarkar R, et al. The spectrum of skin disease among Indian children. *Pediatr Dermatol* 2009;26(1):6-13.
15. Kutzner H, Kempf W, Schäfer L, et al. Optimierung der dermatopathologischen Diagnostik durch digitale Fotografie und Internet. Bedeutung der klinisch-pathologischen Korrelation. *Hautarzt* 2007;58(9):760-8.
16. Essary LR, Hoang MP, Carder KR. Practical review and recent developments in pediatric dermatopathology. *Adv Dermatol* 2005;21:193-215.
17. Bin Yap FB. Dermatopathology of 400 skin biopsies from Sarawak. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(5):518-9.
18. Afsar FS, Aktas S, Diniz G, et al. The role of biopsy in pediatric dermatopathology. *Turkderm* 2011;45(3):137-9.
19. Wenk C, Itin PH. Epidemiology of pediatric dermatology and allergology in the region of Aargau, Switzerland. *Pediatr Dermatol* 2003;20(6):482-7.
20. Afsar FS. Pediatric dermatology in practice: spectrum of skin diseases and approach to patients at a Turkish pediatric dermatology center. *Cutan Ocular Toxicol* 2011;30(2):138-46.
21. Srinivas SM, Hiremagalore R, Venkataramaiah LD, et al. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study. *Indian J Pediatr* 2015;82(6):541-4.
22. McMahon P, Goddard D, Frieden IJ. Pediatric dermatology inpatient consultations: a retrospective study of 427 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):926-31.
23. Haley JC, Hood AF, Chuang TY, et al. The frequency of histologically dysplastic nevi in 199 pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2000;17(4):266-9.
24. Longley J, Demar L, Feinstein RP, et al. Clinical and histologic features of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in children. *Arch Dermatol* 1987;123(10):1335-9.
25. Davin JC, Weening JJ. Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura: renal or skin biopsy? *Pediatr Nephrol*

- 2003;18(12):1201-3.
26. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):979-87.
 27. McKay RM. Vesiculo-bullous disorders of childhood. *Can Fam Physician* 1987;33:2593-7.
 28. Mehregan DR, Dooley VN. How to get the most out of your skin biopsies. *Int J Dermatol* 2007;46(7):727-33.
 29. Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part I). *Adv Anat Pathol* 2008;15(2):76-96.
 30. Anderson EB, Draft KS, Lee RA, et al. Update in dermatopathology. *Am J Clin Pathol* 2006;125 Suppl:S50-70.
 31. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, et al. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol* 2009;31(4):350-3.
 32. Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(5):823-30.
 33. Sarkissian N, Patel PP, Fleeger EJ, et al. Anatomically correct, histopathologically correct, diagnostically disastrous biopsies. *Skinmed* 2010;8(2):98-9.
 34. Rojas J, Sarkissian N, Heller DS, et al. Newtonian dermatopathology: when the reaction to a lesion obfuscates the diagnosis. *Skinmed* 2010;8(4):231-3.

El lenguaje: eso que nos hace humanos

Language: what makes us humans

Dr. Horacio Lejarraga, DM^a

RESUMEN

Los pediatras vigilamos el desarrollo del lenguaje como uno de los componentes del desarrollo infantil. Sin embargo, el lenguaje es algo más que eso. La transformación del sentido mágico que inicialmente tuvo la palabra (mito) en un sentido representativo del objeto (logos) llevó unos 40 000 años. Con la adquisición del lenguaje, el hombre fue capaz de pensar, de desarrollar el pensamiento; éste y la palabra van de la mano, pero este logro tuvo un alto precio, que fue el alejamiento del hombre de la naturaleza. La palabra pasó a ser, así, una construcción social que, lejos de representar los objetos a los que se refería, fue capaz de asignar atributos y significado a las cosas: decimos que algo "vale" cuando, en realidad, "cuesta". El lenguaje es también parte del sujeto; según Lacan, estamos "constituidos" por el lenguaje. Promoviendo el lenguaje, contribuimos a la promoción de la persona del niño como individuo y como ser social.

Palabras clave: lenguaje, desarrollo infantil, promoción, pensamiento, integración social.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.382>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.382>

Cómo citar: Lejarraga H. El lenguaje: eso que nos hace humanos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):382-384.

INTRODUCCIÓN

Los pediatras "usamos" el lenguaje en el niño como una herramienta más para la vigilancia y promoción de su desarrollo. La adquisición del lenguaje es la aventura intelectual más importante del ser humano. El lenguaje está incluido en la lista de las áreas del desarrollo, integrada por la motricidad fina, la relación personal-social, la motricidad gruesa y muchas otras.

Se trata de una práctica muy relevante y muy necesaria, y, para ello, hay guías, tests de pesquisa y recomendaciones.^{1,2} Sin embargo, el lenguaje es mucho más que uno de los aspectos del desarrollo; tiene implicancias que invaden toda nuestra existencia. Es por ello por lo que creí pertinente describir algunos aspectos del lenguaje que podían ayudar a comprender mejor su significado trascendente.

Orígenes del lenguaje. El mito y el logos

Hace unos 40 000 años aproximadamente, comenzaron a aparecer las primeras expresiones orales. Si estas palabras o ruidos tenían relación onomatopéyica con el objeto que representaban es un tema de debate lingüístico,³ pero teniendo en cuenta que, en muchos idiomas del mundo, hay palabras comunes a todos (por ejemplo, la palabra "mama" o "mamá"), es posible que hayan tenido un origen relacionado con el objeto.

En los orígenes de la palabra, los hombres creían que ellas tenían un efecto concreto sobre la realidad, es decir, creían que había una fuerza mágica en la palabra que podía influir sobre las cosas. Este período de la historia en que la palabra se confunde con las cosas que simbolizan toma el nombre de "mito". Hay reminiscencias de esta creencia en nuestros días. Por ejemplo, en el cuento (de *Las mil y una noches*) de Alí Babá y los 40 ladrones, se relata que, al volver de sus correrías, el ladrón pronunciaba "Ábrete, sésamo", y la piedra de la cueva se abría. La palabra "abracadabra" y otras más son usadas por los magos para producir un efecto especial.

Cuando expresamos el deseo de que le ocurra algún mal a alguien ("ojalá se..."), si esa persona después sufre realmente ese mal, nos invade una gran culpa a nosotros mismos, pensando que nuestras palabras puedan haber tenido alguna participación. Tenemos restos ancestrales del período del mito. Borges dice que la poesía es un intento del hombre de rescatar el sentido mágico ancestral del lenguaje.⁴

Las pinturas rupestres en las cuevas de Altamira o en las del río Pinturas en Argentina, donde figura un ciervo o un guanaco con una flecha clavada en su cuerpo, no son un intento del troglodita de decorar el *living* de su cueva; son una herramienta en la lucha por la vida,

a. Profesor Honorario,
Universidad de
Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Horacio Lejarraga:
cursotesis07@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-3-2017.
Aceptado: 15-3-2017

Publicado Primero
en Internet: 6-7-2017

para que su pintura convoque mágicamente al éxito de la caza.

Pero, después de algunas decenas de miles de años, el hombre se da cuenta de que la palabra “árbol” nada tiene que ver con el árbol que simboliza. La palabra, efectivamente, está separada de las cosas; adentro de la palabra “casa” no se puede habitar, y la palabra “calor” no le sirve a uno para calentarse. Esto tiene consecuencias muy grandes para el hombre y su destino. En primer lugar, el hombre comienza a pensar (se piensa con palabras), construye un mundo con su pensamiento, y ese pensamiento lo aleja de la naturaleza.

Cuando el hombre habla de su tribu, ya no está (ni lo estará nunca más) hablando de la tribu real, sino de la tribu que él tiene en la cabeza. El hombre comienza a construir el mundo en su cabeza, el mundo en el que él cree que vive, y eso nos expulsa de alguna manera de la naturaleza. Algún escritor dijo: “El tigre no reflexiona sobre su tigritud, el tigre salta”. Nosotros, en cambio, reflexionamos. En cierto modo, la expulsión del paraíso descrita en la Biblia⁵ es verdadera, en cuanto esta expulsión se dio con el desarrollo del lenguaje.

El lenguaje y el pensamiento

El lenguaje y el pensamiento van de la mano; pensamos con palabras, para decirlo un poco esquemáticamente. Si tenemos pocas palabras, tenemos pocos pensamientos. La palabra es, de alguna manera, una expresión de nuestra relación con el mundo. El perro no tiene lenguaje, no tiene palabras, por lo tanto, no tiene pensamientos. Nadie dice que no tenga sentimientos (celos, rabia, miedo, hambre, etc.), pero no tiene lo que se entiende por pensamiento. Si un perro pudiera hablar, ¿saben lo que diría?, diría “guau”.

Las palabras y las cosas

La primera interpretación racional sobre el lenguaje la dio Platón en su libro *Cratilo*.⁶ El filósofo decía que cada palabra reflejaba un objeto de la naturaleza. Por ejemplo, si en la naturaleza había árboles, entonces, se generaba la palabra “árbol”; si había caballos, entonces, aparecía la palabra “caballo”, y así sucesivamente, de tal manera que la palabra “caballo” contenía todos los caballos del mundo real. Esta interpretación del lenguaje inspiró a Borges⁷ a escribir los siguientes versos.

*Si, como dice el griego en “El Cratilo”,
el nombre es arquetipo de la cosa
en la letra de rosa está la rosa,
y todo el Nilo en la palabra Nilo.*

Pero, lamentablemente, esta interpretación resulta un tanto naíf, porque ¿a qué objetos

representan las palabras “democracia”, “libertad”? Estos conceptos no están en la naturaleza, son construcciones del hombre y, precisamente como tales, están representadas por palabras. Las metáforas se usan para nominar personas u objetos que podrían tener otros nombres, por ejemplo, a alguien malo le decimos “escorpión” o cosas por el estilo. Entonces, las palabras no representan los objetos que están en la naturaleza, por el contrario, asignan significados a las cosas; es un proceso inverso al que creía Platón. Aquí vale la pena citar al poeta José Martí, que dijo: “El lenguaje no es el caballo del pensamiento, es su jinete”.⁸ Es por ello por lo que nos preocupa el deterioro del lenguaje que observamos en algunos adolescentes, cuya pobreza, lejos de ser algo gracioso, solo expresa un preocupante vacío interior. La práctica de la lectura, recomendada por muchos pediatras a los adolescentes, es, en ese sentido, una herramienta eficaz de promoción del lenguaje y, por ende, del pensamiento.

Con el uso de las palabras, ocurre, a veces, un fenómeno curioso: las palabras se desgastan y pierden su significado original. Por ejemplo, la palabra “bárbaro”, que originalmente significó ‘burdo, primitivo’, ahora se usa para elogiar algo, para ensalzarlo, incluso en su naturaleza sofisticada, algo absolutamente contradictorio con su significado original. Hay muchos ejemplos, pero vale la pena citar al filósofo vienés Wittgenstein, que decía: “Algunas palabras no solo cambian de significado sino que en ocasiones, de tanto usarlas pierden **todo** significado, y ya no se sabe bien qué quieren decir”. En estos casos, decía el filósofo: “Es necesario mandarlas a limpiar (a la tintorería), después, se pueden volver a poner en circulación”.⁹

El lenguaje como engaño

El lenguaje tiene un poder extraordinario sobre las personas: con la palabra, se pueden movilizar multitudes, se puede llevar gente a morir en la guerra, a luchar por libertad. Este poder es utilizado para muchos fines. Daremos algunos ejemplos:

Hay potencias mundiales que tienen desparramadas por el mundo (es decir, fuera de su territorio nacional) numerosas bases militares y han invadido muchos países en su historia sin haber sufrido nunca una invasión. Sin embargo, tienen un ministerio que se ocupa de la guerra, pero se llama “Ministerio de **Defensa**”. En realidad, todas las guerras de la historia han sido hechas para “defenderse” de alguien. Es notable. Hay, incluso, quienes dicen que las guerras son simplemente la lucha por el significado de las palabras.

Cuando vamos a comprar una camisa y

preguntamos por el precio, muchas veces, el vendedor responde: “Esta camisa vale x pesos”. En realidad, la camisa no vale eso, **cuesta** eso; el vendedor habla del costo, no de su valor. Si la camisa tuviera nuestro nombre bordado por un ser querido, tendría otro valor (para nosotros) y el mismo costo. Pero quien la vende desea que creamos que los vale, por eso usa el verbo “valer” en lugar del verbo “costar”. Es una simple estrategia comercial y no es inocente.

Cuando vemos televisión y oímos o vemos algo que quisiéramos cuestionar, no tenemos una manera fácil de hacerlo, el aparato no tiene micrófono, de manera tal que no hay una comunicación de ida y vuelta entre la televisión y el observador. Entonces, deberíamos rehusarnos a aceptar que es un medio masivo de *difusión*, porque entendemos que la comunicación es una relación bi-direccional entre dos seres humanos y que, una vez recibido un mensaje del emisor, el receptor lo procesa y devuelve su opinión al emisor, quien, al recibir esa opinión, tal vez, hasta modifique su pensamiento y le devuelva la idea re-procesada al receptor. Comunicación es, entonces, el flujo bidireccional de pensamientos entre dos personas que procesan lo que reciben. La televisión no permite eso, sino que solo emite mensajes. Entonces, deberíamos llamar a la televisión medio masivo de *difusión*, no de comunicación. Deberíamos hacernos responsables de lo que queremos que las palabras signifiquen. ¿Qué quisiéramos que significara la palabra *comunicación*?, ¿qué quisiéramos que significara la palabra *amistad*?, y así sucesivamente. No se trata de buscar la palabra en el diccionario; debemos trabajar para que ellas signifiquen lo que pensamos que deben significar. Se trata de una acción nuestra sobre el lenguaje.

Hace poco entré en un almacén “naturista” y leí con preocupación un anuncio sobre unos cartones con líquido que decía: “leche de soja”. Inmediatamente, contacté a la vendedora y le dije que la leche era un líquido blanco que salía de las mamas de los mamíferos, que tenía una enorme riqueza nutricional para la alimentación y crecimiento del fruto de la concepción y que, poniéndole a ese producto el nombre “leche”, estaba engañando (¿estafando?) a los clientes y, tal vez, contribuyendo a la desnutrición de algún niño. Por suerte, el dueño del almacén retiró ese aviso al día siguiente.

El lenguaje como elemento constitutivo del ser

Sigmund Freud pensaba que, en el inconsciente, había pulsiones (nunca dijo que había instintos).¹⁰ Pero Lacan propuso que estas pulsiones eran secundarias a algo que era constitutivo del sujeto: el lenguaje. Lacan dijo que estábamos construidos

por palabras, que **las palabras nos constituían como sujetos**.¹¹

Este concepto, tan difícil de comprender para mí, resultó un poco más claro cuando, en el consultorio, estaba escuchando el relato de una madre de un niño de 5 años con asma. En un momento, la interrumpí un poco bruscamente y le pregunté al niño: “¿Y a vos qué te pasa?”. El niño respondió: “Mi mamá no me mira”. No hay duda de que esta frase está en algún lugar del niño y ocupa un lugar central en su vida, en su aparato mental. No hay duda de que el niño está constituido con esta frase, tal vez, no exclusivamente con esta frase, pero, sin dudas, esta frase va a ejercer una influencia decisiva en su vida. Tal vez, todos tengamos una frase en el inconsciente alrededor de la cual gire gran parte de las decisiones de nuestras vidas. Imagínese el lector los diferentes destinos que pueden tener niños que lleven en su seno las frases “sos un buen chico” o “siempre serás un fracasado”.

Reflexión final

Es esencial comprender la fuerza de la palabra en sus múltiples dimensiones de la vida humana, como aliada del pensamiento y como arma civilizadora. Se trata de rescatarla de su degradación y de intencionales distorsiones e, incluso, de silenciamientos.⁶ Es algo muy importante: los pediatras, promoviendo el desarrollo del lenguaje en los niños, habremos hecho nuestra parte en esta tarea. ■

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Pediatría Ambulatoria. La detección oportuna de problemas de desarrollo. La Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE). En: Boggiano E, Breitman F, Andrade M. *Manual para la Supervisión de la Salud de Niños, Niñas y Adolescentes*. Buenos Aires: SAP-Fundap; 2010. Págs. 447-50.
2. Lejarraga H. Evaluación del Desarrollo. PRONAP 16. Módulo 2. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2016. Págs. 11-49.
3. Bordelois I. *Etimología de las Pasiones*. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2007.
4. Borges JL. *Arte poética: seis conferencias*. Barcelona: Crítica; 2005.
5. La Biblia. Génesis. 3.1-24.
6. Platón. *Cratilo*. Biblioteca Virtual Universal. 2006. [Acceso: 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.biblioteca.org.ar/libros/133614.pdf>.
7. Borges JL. *El Golem*. En: *Obras completa 2923-1972*. Buenos Aires: Emecé; 1974.
8. Martí J. *Frasas y pensamientos*. [Acceso: 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.frasasy pensamientos.com.ar/autor/jose-marti.html>.
9. Rivera S. *Ludwing Wittgenstein, entre paradojas y aporías. El tractus lógico-philosophicus*. Buenos Aires: Almagesto; 1994. Págs. 15-76.
10. Freud S. *Psicoanálisis aplicado*. En: *Obras completas*. Buenos Aires: Santiago Rueda; 1954.
11. Lacan J. *Psicoanálisis y cibernética o de la naturaleza del lenguaje*. En: *El Yo en la teoría de Freud y en la técnica psicoanalítica*. Buenos Aires: Paidós; 1983. Págs. 435-54.

Language: what makes us humans

Horacio Lejarraaga, M.D., DM^a

ABSTRACT

Pediatricians carry out the surveillance of language in preschool children as one of the components of child development (language, fine and gross motor skills, etc.). However, language is more than that. The process of transformation of the magic meaning on the word present in the initial stages of human evolution (Myth period) into a new, symbolic meaning as representative of the object (Logos period) took around 40,000 years. With the mastering of language, man was capable of thinking; from then onwards, these two functions, thought and language, became inextricably linked, they evolved hand in hand. But this achievement had a high price: the alienation of man from nature. Hence, language became a social construction which, far from representing the objects of nature, was capable of assigning attributes and meaning to the objects themselves. Language can be used as a commercial strategy (making the words *value* and *cost* indistinguishable). According to Lacan, language is also a part of the subject, we are constructed by language. By promoting language in children we contribute to the promotion of the child as a person, as an individual and as a social being.

Key words: language, child development, promotion, thought, social integration.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.382>

To cite: Lejarraaga H. Language: what makes us humans. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):382-384.

INTRODUCTION

Pediatricians “use” child language as a tool (among others) to promote and assess psychomotor development.^{1,2} The acquisition of language is the most important intellectual adventure of human being. Language is included into the list of developmental areas, composed of fine and gross motor, personal-social, and many others. It is obviously quite a necessary and relevant practice; in order to accomplish this task, pediatricians have guidelines, recommendations, screening tests, etc. However, language is much more than that; the implications of language invade all our human existence. It is because of this reason that I thought it is convenient

to describe some aspects of language which are beyond child development and could help to better understand its utterly transcendent meaning.

Origins of language.

The Myth and the Logos

This first oral expressions in human life seem to be present approximately some 40,000 years ago. It is a matter of linguistic debate whether these expressions had or did not have an onomatopoeic relationship with the object.³ However, taking into consideration that some words do have a similar expressive sound in several languages (for example the word “mama”, “mamma”, “mother” “mutter”), it is possible that the first words might have had a relationship with the object of reference. In the origins of language, men believed that words had a concrete effect on reality, that is to say, they believed that words had a magic effect which could influence the real world. This period of history in which words and the symbolized things are fused, is called The Myth.

There certainly are reminiscences of this period in our present days. For example, in one of the stories of the book “*The thousand nights and one night*”, about Alí Baba and the forty thieves, it is told that the thief, coming back from his robberies with the booty of spoil, used to say the words “Open, Sesame!” at the front of his cave, and forthwith the cave’s door opened magically. The word “*abracadabra*”, and many others are pronounced by magicians to produce a special effect on the audience. Even us, when we express the wish of some evil to fall on someone we dislike, (I wish you’d ...) and this evil actually affects the person, we have a feeling of guilt, thinking that our words might have had some real effect on

a. Honorary Professor,
Universidad de
Buenos Aires.

E-mail address:
Horacio Lejarraaga, M.D.:
cursotesis07@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-9-2017
Accepted: 3-15-2017

the person. We have ancestral remains of the mythical period of language. Borges says that poetry may be an attempt of man to rescue that original, magic meaning of words. The cave man did not paint bisons or guanacos on the walls of the paleolithic caves of Altamira or the Río Pinturas in Argentinian Patagonia, in an attempt to decorate his living room, but as a tool in the struggle for life, addressing them to promote the success of the hunting.

After tens of thousands of years, man realizes that the word "tree" has nothing to do with the actual tree he sees in the countryside. The word is actually detached from the object; we cannot live within the word *house*, and the word *heat* is useless for protecting us from cold winter. This concept has enormous consequences for man's fate. In the first place, man starts thinking with words (we think with words), we build a world with words and those words contribute to drive us away from nature. When man thinks about his tribe, he does not (and will never again) think about the tribe, but about the tribe he has in his head. Man starts building a world in his head, the world in which he thinks he lives; that process expels us from nature. Some writer said once: *"the tiger does not think about his tigerness, the tiger jumps"*. Instead, we humans think, reflect. In a certain way, the expulsion of man from paradise described in the Bible is true,⁴ since this expulsion took place with development of language.

Language and thinking

Language and thinking go hand in hand; we think with words. If we have few words, we have few thoughts. Words are in a way, an expression of relationship with the world. Dogs have no language, not symbolic language, they have no words, consequently, have no thoughts. I am not saying they have no feelings, (jealousy, fear, hunger, etc.), but they have not what we understand by the word *thought*. What would dogs say if they could speak?, they would say *"wharf"*.

The word and the things

The first rational interpretation of language was given by Plato in his book *"The Cratylus"*.⁵ The philosopher said that each word reflected its corresponding object existing in nature. For example, if there were trees in nature, then man created the word *tree*, if there were horses, then the word *horse* was used. This interpretation led Borges to write the following poem:⁶

*Si, como dice el griego en "El Cratilo",
el nombre es arquetipo de la cosa
en la letra de rosa está la rosa,
y todo el Nilo en la palabra Nilo.*

*If, as the greek man says in "The Cratylus",
the name is an archetype of the thing
In the letter of rose is contained the rose,
and all the Nile river in the word Nile.*

But, unfortunately this interpretation seems to be a little naïf because... what object in nature is represented by the word *democracy*, or the word *freedom*? These concepts are absent in nature because they are social constructions, and precisely because of that, they are represented by words. Metaphores are figures of speech originally used to designate an object, are used to qualify other objects. For example, if we want to qualify an evil person we could say he is a *"scorpion"*, or use other words of the kind. Consequently, words do not represent objects present in Nature, on the contrary, they **assign** meaning to the things present in Nature. This concept is opposite to that of Plato. Here it seems suitable to quote José Martí, who said *"language is not the horse of thought, but its rider"*.⁷ It is because of this that we are deeply concerned on the poorness of language seen in our adolescents; far from being something funny, it only expresses a scaring inner emptiness. The practice of reading books, recommended by pediatricians to adolescents, is one of the few actions capable of promoting language and, consequently, thinking.

Sometimes the use of words produces a curious phenomenon: some words become worn out and lose their original meaning. For example, the word *"terrific"* which originally meant something very scaring, capable of generating terror, is used nowadays also to express something excellent, very good, which is very contradictory with its original meaning. There are many examples, and we want to quote here the Austrian philosopher Wittgenstein, who said that *"... some words not only do they change their meaning, but also they lose all meaning at all, and we no longer know what their meaning is"*. *"In these cases (Wittgenstein said), it is convenient to send them to the dry cleaner and re-introduce them in the vocabulary again"*.⁸

Language as falsification

Language has an extraordinary power on people. Words can mobilize a crowd, convince an entire country to go to war, fight for freedom. This

power can be used for different ends. Find below some examples:

Some powerful nations have hundreds of military bases deployed all over the world, they were never invaded, but they have a ministry in charge of war called "Ministry of Defense". In fact, all wars are produced with the argument of defense, or from some outside threaten. There are even people who think that wars are simply the fight for the meaning of words. When we go to buy a shirt and ask for its price, the attendant says: "... the shirt is worth xx pesos". In fact, the shirt is not worth xx pesos, it **costs** xx pesos. The answer of the attendant is simply a commercial strategy, and it is not innocent.

When we watch television and see something we would like to question, we do not have a way to do it, the TV set has no microphone, consequently, there is no communication between the speaker and the watcher, the flux of information is unidirectional, there is no exchange of information between both agents. Then we should reject the use of the word communication, and call the TV a tool of broadcasting, not a communication tool. For us, communication is a bidirectional process: a person sends a message, another one receives it and even processes it. Thereafter the second person sends the message back, perhaps with a modification of the original idea. We should assume the responsibility of deciding the meaning of words. What do we want the word *communication* to mean?, what do we want the word *friendship* to mean?, and so on. It is not about looking for the meaning of the word in the dictionary, it is about the fact that we should work hard in order to get the words to mean what we think they should mean. It is about us performing an action on the words, on language.

Some time ago I walked into a vegetarian warehouse, and read an announcement: "soya milk". Immediately, I approached the landlady and told her that milk is a white fluid coming out of a mammalians breast, very rich on nutritional contents, and this milk had nothing to do with the fluid obtained from soya, and the advertisement could endanger the nutrition of children, especially infants. I said to her she was cheating the customers. Fortunately she removed the announcement the day after.

Language as a contributor to the structure of the being

Sigmund Freud thought impulses lied in the unconscious,⁹ but Lacan proposed that these impulses were secondary to something structuring

the subject: language, words.¹⁰ He said we were constructed with words.¹¹ This concept, so difficult to understand to me, became clearer when I was once listening to a mother reporting the clinical problems of her 5 year old son with asthma. All of a sudden, I interrupted her and asked the child: "and ...what is wrong with you?" the boy answered: "*my mother does not look at me*". There is no doubt that this phrase plays a relevant role upon his life. There is no doubt that the child is constituted by this phrase, perhaps not only with this phrase, but the persistence of these words will have a decisive influence on his future life.

Perhaps we all have a phrase within us, around which a great part of our lives moves. Let the reader imagine the different fate of a child bearing in his mind the phrase "you are a good boy", or: "you will always be a loser".

Final considerations

It is essential to understand the force of language in its multiple dimensions of human life, as both a part of thinking and as a tool for human development. We should try to rescue it from degradation, distortions, and even the intentional silencing of words. The promotion of language development in children by pediatricians is a way to contribute to the achievement of these ends. ■

REFERENCES

1. Comité Nacional de Pediatría Ambulatoria. La detección oportuna de problemas de desarrollo. La Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE). En: Boggiano E, Breitman F, Andrade M. Manual para la Supervisión de la Salud de Niños, Niñas y Adolescentes. Buenos Aires: SAP – Fundasap; 2010: 447-50.
2. Lejarraga H. Evaluación del Desarrollo. PRONAP '16. Módulo 2. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2016:11-49.
3. Bordelois I. Etimología de las Pasiones. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2007.
4. Borges JL. Arte poética: seis conferencias. Barcelona: Crítica; 2005.
5. La Biblia. Génesis. 3.1-24.
6. Platon. Cratilo. Biblioteca Virtual Universal. 2006. [Consulta: 16 de marzo de 2017] Disponible en: <http://www.biblioteca.org.ar/libros/133614.pdf>
7. Borges JL. El Golem. En: Obras completa 2923-1972. Buenos Aires: Emecé; 1974.
8. Marti J. Frases y pensamientos. [Consulta: 16 de marzo de 2017] Disponible en: <http://www.frasesypensamientos.com.ar/autor/jose-marti.html>
9. Rivera S. Ludwig Wittgenstein, entre paradojas y aporías. El tractus lógico-philosophicus. Buenos Aires: Almagesto; 1994:15-76.
10. Freud S. Psicoanálisis aplicado. En: Obras completas. Buenos Aires: Santiago Rueda; 1954.
11. Lacan J. Psicoanálisis y cibernética o de la naturaleza del lenguaje. En: EL Yo en la teoría de Freud y en la técnica psicoanalítica. Buenos Aires: Paidós; 1983:435-54.

Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones

Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations

Parte 1: Fisiopatología, evaluación diagnóstica, criterios de hospitalización, tratamiento, manejo nutricional

Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management

Dr. David F. Bes^a, Dra. M. Cristina Fernández^a, Dra. Ivone Malla^a,
Dr. Horacio A. Repetto^b, Dr. Daniel Buamscha^a, Dra. Susana López^a,
Dra. Roxana Martinitto^a, Dra. Miriam Cuarterolo^a y Dr. Fernando Álvarez^c

RESUMEN

La ascitis es una complicación grave de la cirrosis. Existen numerosos artículos y guías basadas en la evidencia para adultos, pero poco se ha publicado para niños.

Ante un paciente pediátrico con ascitis secundaria a cirrosis (PPAC), se plantean las siguientes preguntas: ¿Cómo se realiza la evaluación clínica y los exámenes complementarios? ¿Cuándo se considera que la ascitis es refractaria; cómo se trata? ¿Debe infundirse plasma fresco y plaquetas antes de la paracentesis abdominal para evitar el sangrado? ¿Cuáles son los criterios de hospitalización? ¿Cuáles son los tratamientos indicados? ¿Qué complicaciones puede presentar? ¿Cuándo y cómo debe tratarse la hiponatremia? ¿Qué criterios diagnósticos tiene la peritonitis bacteriana espontánea; cómo se trata? ¿Qué es el síndrome hepatorenal; cómo se trata? ¿Cuándo debe infundirse albúmina? ¿Cuándo debe restringirse el aporte líquido?

Las recomendaciones que efectuamos, basadas en la fisiopatología, sugieren el enfoque preferido para encarar sus aspectos diagnósticos, terapéuticos y los cuidados preventivos.

Palabras clave: albúmina, síndrome hepatorenal, hiponatremia, hipertensión portal, peritonitis bacteriana espontánea.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.385>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.385>

Cómo citar: Bes DF, Fernández MC, Malla I, et al. Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones Parte 1. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):385-390.

- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- CHU-Sainte Justine, Montreal, Canadá.

Correspondencia:

Dr. David F. Bes:
davidfbes@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 5-10-2016

Aceptado: 26-12-2016

cirrosis; su presencia marca un hito en la progresión de la enfermedad y está asociada a mala evolución.^{4,5} El trasplante hepático es la opción terapéutica curativa para pacientes cirróticos con ascitis.^{6,7}

Un tratamiento exitoso de la ascitis puede mejorar la evolución y aliviar los síntomas del paciente cirrótico.⁸ Existen numerosos artículos y guías de práctica clínica basadas en evidencias para pacientes adultos, pero poco ha sido publicado en la población pediátrica.^{2,3,5,6,8-13} Además, consideraciones propias de esta edad dificultan a los pediatras basarse en recomendaciones extrapoladas de la población adulta.^{2,14} Entre las diferencias, se encuentran las etiologías de la cirrosis, la función renal en relación con la superficie corporal, la distribución corporal del agua, los requerimientos hídricos y nutricionales que deben contemplar el crecimiento, los niveles séricos de creatinina que definen la insuficiencia renal y el tipo de dieta con mayor contenido de sodio y agua libre de solutos.^{12,15-17} Asimismo, dadas las actuales recomendaciones de las concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) en las soluciones de mantenimiento endovenoso, los aportes de sodio por kg también son mayores y pueden alcanzar 15 mEq/kg/día en lactantes \leq 10 kg.¹⁸⁻²³

Los objetivos de este consenso de expertos son revisar la fisiopatología de la ascitis secundaria a cirrosis y

INTRODUCCIÓN

La ascitis se define como la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal.¹⁻³ Es la complicación más frecuente de la

efectuar recomendaciones basadas en las mejores evidencias existentes para su manejo en pacientes menores de 18 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Dos de los autores con experiencia en el manejo del paciente pediátrico con ascitis secundaria a cirrosis (PPAC) efectuaron una búsqueda bibliográfica inicial en MEDLINE usando los términos MeSH "cirrhosis" y "ascites" sin filtros y fechas entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 2015. Las referencias bibliográficas de los artículos revisados también fueron analizadas buscando artículos relevantes. El análisis de los artículos, que incluyó su evaluación según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*),^{24,25} dio lugar a recomendaciones que fueron revisadas y consensuadas con otros médicos pediatras especialistas en medicina interna, nefrología, hepatología y terapia intensiva.

Dado que casi todos los estudios estaban basados en población adulta, la evidencia se consideró indirecta y la mayoría de las publicaciones en pediatría se fundamentaban en opiniones de expertos sin constituir categorías de evidencia,²⁴ por lo cual las recomendaciones de este consenso no se clasificaron en fuertes o débiles.

Las preguntas formuladas fueron las siguientes: 1) ¿Cómo debe evaluarse el PPAC desde el punto de vista clínico y de exámenes complementarios? 2) ¿Cuándo se considera que la ascitis es refractaria y cómo se trata? 3) ¿Debe infundirse plasma fresco y plaquetas antes de la paracentesis abdominal para evitar el sangrado? 4) ¿Cuáles son los criterios de hospitalización? 5) ¿Cuál debe ser el tratamiento de acuerdo con la magnitud de la ascitis? 6) ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes del PPAC y cómo se tratan? 7) ¿Cómo se corrige la hiponatremia? 8) ¿Cuándo debe sospecharse peritonitis bacteriana espontánea (PBE), cómo se diagnostica y cómo se trata? 9) ¿Cómo se define el síndrome hepatorenal (SHR) y cómo se trata? 10) ¿Cuándo debe administrarse albúmina y furosemida? 11) ¿Cuándo debe restringirse la ingesta líquida?

FISIOPATOLOGÍA DE LA ASCITIS EN LA CIRROSIS

Entender cómo se origina la ascitis es esencial para su adecuado manejo; son factores clave la retención de agua y sodio

en el contexto del desarrollo de hipertensión portosinusoidal.^{9,26-28}

En la cirrosis, existe pérdida de la permeabilidad sinusoidal, activación de las células estrelladas y depósito de colágeno en la microcirculación hepática. La fibrosis y nodularidad combinadas con la vasoconstricción dinámica local aumentan la resistencia al flujo venoso en el hígado.²⁹ A esto se agrega el aumento de sustancias vasoactivas, como óxido nítrico, monóxido de carbono y endocannabinoides, que provocan vasodilatación esplácnica, aumento del flujo sanguíneo en dicho territorio y disminución de la resistencia vascular periférica.³⁰ La consiguiente reducción del volumen arterial efectivo (VAE) (el volumen sanguíneo en el corazón, pulmón y árbol arterial central censado por receptores arteriales que es el principal estímulo para la reabsorción renal de agua y sodio),^{31,32} junto con el mecanismo compensatorio de aumento del volumen minuto, caracterizan el estado hiperdinámico del paciente cirrótico. Clínicamente, se observa taquicardia, disminución de la tensión arterial y pulsos periféricos hiperkinéticos. En este estadio de cirrosis compensada, los pacientes pueden manejar la ingesta líquida y no hay retención sódica, por lo que no se requieren restricciones. Sin embargo, como la excreción sódica es baja y lenta,^{25,33,34} las recomendaciones actuales de sodio en las soluciones parenterales de mantenimiento¹⁸⁻²² pueden producir balances positivos de este electrolito, que, junto con la retención isoosmótica de agua, llevan a la formación de ascitis.

En la evolución de la cirrosis, los barorreceptores censan la disminución del VAE y activan los sistemas simpático, renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina para retener sodio y agua a nivel renal y producir vasoconstricción de los lechos no espláncnicos. No obstante la vasoconstricción renal, el filtrado glomerular, generalmente, es normal. A medida que la resistencia hepática progresa y aumentan los volúmenes vasculares abdominal y no centrales,^{33,35} se desarrolla hipertensión portal y se crea un gradiente de presión hidrostática a nivel de la microcirculación hepática y esplácnica. Líquidos ricos y pobres en proteínas trasudan, respectivamente, de estas dos microcirculaciones y se mezclan en el peritoneo.^{2,36,37} La acumulación patológica ocurre cuando la producción de linfa intestinal sobrepasa el drenaje a través del conducto torácico. Aunque bajo en albúmina, el líquido ascítico contiene proteínas y ejerce presión

oncótica, que contribuye a la retención de líquido y perpetúa la ascitis. En este estadio, la secreción de hormona antidiurética (HAD) responde a estímulos osmóticos y no osmóticos, y la retención isoosmótica de agua sigue pasivamente a la reabsorción de sodio, dependiendo de su balance.

En estadios más tardíos de cirrosis, el VAE continúa disminuyendo y los estímulos no osmóticos sobrepasan los efectos supresores de la hipoosmolaridad, estimulan la secreción de HAD y producen hiponatremia hipervolémica (HH). La mayor parte del volumen expandido de la HH tiene lugar en territorios vasculares no centrales, principalmente, el esplácnico.^{33,35} Además, la secreción conjunta de HAD y de renina-angiotensina lleva a la vasoconstricción periférica y renal, evita la mayor contracción del VAE y mantiene la tensión arterial cercana a la normal, pero a expensas de disminuir la perfusión renal.³⁸ El manejo en este estadio es difícil, ya que el balance de agua depende menos del sódico. Cuando la vía oral está contraindicada, no se deben administrar soluciones hipotónicas endovenosas por la dificultad renal de excretar agua libre.³⁹ En los estadios finales, se desarrolla el SHR.²⁹

De lo anterior se deduce que, si bien la hipoalbuminemia puede agravar la ascitis, no es su causa principal.^{9,29} La acumulación patológica de líquido localizada fundamentalmente en el abdomen es secundaria a la vasodilatación esplácnica que aumenta el flujo esplácnico y que, sumado a hipertensión portosinusoidal (gradientes de presión venosa hepática > 12 mmHg), lleva a trasudar líquido hacia la cavidad peritoneal.^{35,40,41} Este estado hipervolémico contrasta con el estado edematoso del síndrome nefrótico primario, en el cual la acumulación extravascular de líquido se debe a la disminución de la presión oncótica por hipoalbuminemia, que lleva a la contracción del volumen intravascular.⁴² Aunque la infusión de albúmina no es el tratamiento principal de la ascitis cirrótica, hay buenos niveles de evidencia para su uso en este contexto clínico.^{8,13,43-45}

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

1. Clasificación

El Club Internacional de Ascitis (*International Club of Ascites* o *International Ascites Club*) la clasifica de acuerdo con su magnitud y con la respuesta diurética.^{6,9}

a) *Magnitud*. Grado 1 (ascitis leve): se detecta por ecografía. Grado 2 (moderada): el paciente presenta distensión abdominal moderada

y hay evidencia clínica de ascitis. Grado 3 (grave): el paciente tiene ascitis a tensión y/o dificultad respiratoria por incapacidad respiratoria restrictiva.

b) *Respuesta diurética*. 1) refractaria, cuando no se resuelve luego de 7 días de tratamiento adecuado definido como dosis máxima de espirinolactona y furosemida asociada a dieta hiposódica (1,5 mEq/kg/día) o cuando se reacumula dentro del mes de iniciado el tratamiento; 2) resistente, cuando la pérdida de peso es <0,8 kg (en adultos) y la diuresis es menor a la ingesta líquida; y 3) intratable, cuando los diuréticos están contraindicados por la aparición de efectos adversos: encefalopatía, hiponatremia (descenso de natremia ≥ 10 mEq/L a natremia < 125 mEq/L), insuficiencia renal (duplicación de la creatinemia), hipo- o hiperkalemia (< 3 mEq/L o > 6 mEq/L).^{8,9}

Las complicaciones de la ascitis se clasifican en electrolíticas y no electrolíticas (estas últimas engloban la PBE y el SHR).

2. Examen físico

Incluye peso, temperatura, signos vitales, presencia de edemas periféricos y sangrados, palpación abdominal, medición del perímetro abdominal a nivel umbilical y evaluación neurológica (detección de encefalopatía). Debe realizarse al momento del diagnóstico, en cada consulta ambulatoria y diariamente en pacientes internados.

3. Exámenes complementarios

Laboratorio: Recuento de glóbulos blancos y plaquetas, hemoglobina, hematocrito, funcionalidad hepática (bilirrubina total y directa, transaminasa glutámico-oxalacética –*glutamic-oxaloacetic transaminase* (GOT), por sus siglas en inglés–, transaminasa glutámico-pirúvica –*glutamic-pyruvic transaminase* (GPT), por sus siglas en inglés–, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa –GGT–), estudios de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada –*kaolin activated partial thromboplastin time* (KPTT), por sus siglas en inglés– y relación internacional normalizada –RIN–), electrolitos y estado ácido-base (puede ser venoso), funcionalidad renal (uremia, creatinemia, electrolitos en la orina, densidad urinaria, osmolaridad urinaria) y, cuando se realiza paracentesis, examen citoquímico del líquido ascítico. En pediatría, la etiología de la

ascitis, usualmente, surge del interrogatorio y del examen físico; en casos inciertos, un gradiente albúmina sérica - albúmina líquido ascítico $\geq 1,1$ g/dl orienta al diagnóstico de hipertensión portal.^{3,5,8,9,46}

Imágenes: La ecografía abdominal es útil para confirmar la presencia de ascitis, determinar su magnitud y detectar signos de hipertensión portal (tamaño esplénico, relación epiplón/aorta [normal: < 1], circulación colateral) y transformación cavernomatosa de la vena porta.

Paracentesis abdominal: Bajo técnica estéril, se punza el cuadrante inferior izquierdo con un Abbocath 21. Se obtendrán muestras para citoquímico (0,05-0,1 ml en tubo con anticoagulante para el recuento leucocitario y diferencial de neutrófilos) y para cultivo. Para aumentar el rescate microbiológico, 10 ml de líquido ascítico deben inocularse inmediatamente en tubos de cultivo para anaerobios y aerobios.⁹ El sangrado grave es una complicación rara y potencialmente letal, pero la paracentesis abdominal se considera un procedimiento seguro y costo-efectivo.^{47,48} Dado que, en pacientes cirróticos, los estudios de coagulación no reflejan tendencias de sangrado,⁴⁹⁻⁵³ la coagulopatía y la plaquetopenia no contraindican la paracentesis, salvo ante fibrinólisis primaria o coagulación intravascular diseminada. Usualmente, no se recomienda infundir plasma fresco ni plaquetas, salvo las últimas, que podrían considerarse con recuentos $< 40\,000$ /ml, especialmente, en el contexto de insuficiencia renal.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

Estos son ascitis grave, sospecha de PBE o evaluación de proceso infeccioso con o sin fiebre, trastornos electrolíticos, hemorragia del tracto digestivo, falla del tratamiento diurético y sospecha de SHR.

TRATAMIENTO

Depende del cuadro clínico y de la magnitud de la ascitis. El principal objetivo es lograr un balance negativo de sodio. El tratamiento inicial depende, sobre todo, de la restricción salina. A medida que la enfermedad progresa, se deberán agregar antialdosterónicos y, eventualmente, diuréticos de asa para aumentar la excreción sódica. Los diuréticos deberían suspenderse ante trastornos electrolíticos y/o hipovolemia o excreción salina baja a pesar de máximas dosis. La ascitis refractaria se trata con paracentesis evacuatoria.

Ascitis grado 1: Dieta hiposódica (1-2 mEq/kg/día).^{2,3,5,6,8,9}

Ascitis grado 2: Al tratamiento anterior, se agregan de 2 a 4 mg/kg de espironolactona una vez al día. Las relaciones sodio/potasio urinarias más invertidas deberían comenzar con las dosis más altas (máximo de 100 mg). Dada la vida media prolongada de la espironolactona, las dosis se incrementan cada 3-4 días, hasta 9 mg/kg/día^{54,55} (máximo de 400 mg). La evaluación diaria de pacientes internados incluye el estado de hidratación, el balance hidrosalino y el peso. Durante las primeras semanas del tratamiento, se recomienda efectuar controles de laboratorio cada 48 o 72 h que incluyan electrolitos en sangre y orina, uremia y creatinemia.

Si no se obtiene una respuesta con dosis máximas de espironolactona, puede agregarse furosemida, inicialmente, 1 mg/kg/día (máximo de 40 mg), y luego aumentar sin superar los 12 mg/kg/día (máximo de 80 mg en pacientes ≤ 12 años y 120 mg en pacientes de 12-18 años).⁵⁶

Para evitar alteraciones de la kalemia, se sugiere mantener una relación de dosis espironolactona/furosemida de 2,5/1^{3,5} y se pueden administrar ambas una vez al día. Hay poca experiencia en pediatría con el uso de amilorida.

La respuesta adecuada al tratamiento consiste en el descenso de peso y edemas, disminución del perímetro abdominal y aumento de la diuresis. El objetivo es lograr una reducción diaria de peso del 0,5%-1% (300-500 g/día en pacientes mayores) hasta la resolución de la ascitis y luego evitar su reaccumulación.² Una inadecuada respuesta indica que no se logró el balance negativo de sodio y debe considerarse poco "compliance" en la dieta hiposódica y/o aportes inadvertidos de sodio (soluciones parenterales y/o antibióticos). La excreción urinaria sódica ayuda a evaluar el cumplimiento de la dieta y la respuesta diurética, pero, dado que la excreción no es uniforme a lo largo del día, las recolecciones de orina de 24 horas pueden ser más informativas que las muestras aisladas. La reducción de peso diaria debe contemplar que los edemas periféricos^{2,4,5} se reabsorben más rápidamente. En ausencia de estos, si la diuresis excede la reabsorción de líquido ascítico, se producirá contracción del volumen intravascular con aumento de urea y creatinina y disminución de la natremia. Al resolverse la ascitis, la dosis diurética debe disminuirse a la mitad.³

Ascitis grado 3: El tratamiento de elección es

la paracentesis evacuadora con drenaje total de la ascitis.^{3,57,58} Luego de la punción abdominal, se conecta una bolsa que permite el drenaje por gravedad durante 4-6 horas con control de signos vitales periódicos. Los volúmenes en adultos $\geq 5 \text{ L}$ ^{4,5,8,33} o $\geq 50 \text{ ml/kg}$ de peso de normohidratación en el PPAC^{2,58} requieren infundir albúmina al 20-25% para evitar la disfunción circulatoria posparacentesis.^{2,58} Aunque asintomática, esta alteración está asociada a hiponatremia, disfunción renal y aumento de la mortalidad.^{34,45} La infusión de albúmina debe hacerse en forma simultánea o inmediatamente después de la paracentesis evacuadora durante 4 horas. Las dosis en pediatría no han sido establecidas, pero se recomiendan 6-8 g por litro drenado o 1 g/kg del peso de normohidratación.^{2,5,58,59}

Ascitis refractaria: El tratamiento de elección es la paracentesis evacuadora con drenaje total de la ascitis.^{3,8}

MANEJO NUTRICIONAL

La consideración del estado nutricional es fundamental por estar relacionado con la evolución postrasplante.⁶⁰ Varias publicaciones tratan el tema.^{14,60-63} Los pacientes presentan estados hipermetabólicos con altos requerimientos energéticos (130-150% en lactantes, hasta 170% en niños mayores).⁶⁰⁻⁶³ Debe evitarse el ayuno o el hipoaporte del PPAC, ya que, por el bajo contenido de glucógeno, rápidamente se produce catabolismo proteico, y aprovecharse al máximo la ventana de suficiencia hepática para que el apoyo nutricional, además, permita su crecimiento. Si bien esto puede generar una ingesta sódica mayor a la recomendada, debe primar el aporte nutricional y administrar diuréticos al aparecer la ascitis. En niños con enfermedad hepática crónica, es fundamental evaluar el aporte nutricional real en cada control y frecuentemente durante las internaciones. ■

REFERENCIAS

- National Center for Biotechnology Information. MeSH database. Ascites. [Acceso: 10 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=ascites>.
- Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB. Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(5):503-13.
- Yachha SK, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J Pediatr* 2006;73(9):819-24.
- Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol* 2013;5(5):251-63.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. Alexandria: American Association for the Study of Liver Diseases; 2012. [Acceso: 13 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- Moore P, Wong F, Ginés P, Bernardi M, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38(1):258-66.
- Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350(16):1646-54.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
- Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55(Suppl 6):vi1-12.
- Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18(1):1-21.
- Bendtsen F, Grønbaek H, Hansen JB, Aagaard NK, et al. Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis-part I. *Dan Med J* 2012;59(1):C4371.
- Pinto RB, Schneider AC, daSilveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol* 2015;7(3):392-405.
- Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(9):535-44.
- Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008;134(6):1741-51.
- Winters RW. Regulation of normal water and electrolyte metabolism. En: Winters RW, ed. *The Body Fluids in Pediatrics*. Boston: Little, Brown and Company; 1973:95-112.
- Greenbaum LA. Electrolyte and Acid-Base Disorders. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. Págs.212-42.
- Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. Pág.2466.
- Greenbaum LA. Maintenance and Replacement Therapy. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. Págs.242-5.
- Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: do we have the answers? *Pediatrics* 2011;128(5):980-3.
- National Patient Safety Agency. Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children [Internet]. [Acceso: 17 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59809>.
- Choong K, Arora S, Cheng JI, Farrokhyar F, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;128(5):857-66.
- National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE: 2015. [Acceso: 19 de enero de 2017]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng29.
- Bes DF, Rosanova MT, Sberna N, Arrizurieta E. Deoxycholate amphotericin B and nephrotoxicity in the pediatric setting. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(8):e198-206.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, et al. An

- official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):605-14.
25. Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P, Rotaec de Campo R. ¿Cómo clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones? *Aten Primaria* 2006;37(1):5-8.
 26. Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis* 2012;16(2):285-99.
 27. Bernardi M, Santi L. Renal sodium retention in pre-ascitic cirrhosis: the more we know about the puzzle, the more it becomes intricate. *J Hepatol* 2010;53(5):790-2.
 28. Rosner MH, Gupta R, Ellison D, Okusa MD. Management of cirrhotic ascites: physiological basis of diuretic action. *Eur J Intern Med* 2006;17(1):8-19.
 29. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(8):902-11.
 30. Bernardi M, Maggioli C, Zaccherini G. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Crit Care* 2012;16(2):211.
 31. Ginès P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut* 2000;46(5):588-90.
 32. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2028-31.
 33. Henriksen JH, Kiszka-Kanowitz M, Bendtsen F. Review article: volume expansion in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):12-23.
 34. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S69-89.
 35. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Møller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol* 2001;35(5):605-12.
 36. Levy M. Pathophysiology of ascites formation. En Epstein M, ed. *The kidney in liver disease*. 2nd ed. New York: Elsevier Biomedical; 1983. Págs.245-80.
 37. Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. En: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2005. Págs.174-85.
 38. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361(13):1279-90.
 39. Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):186-93.
 40. Casado M, Bosch J, García-Pagan JC, Bru C, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114(6):1296-303.
 41. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151-7.
 42. Pais P, Avner ED. Nephrotic Syndrome. En: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Págs.2521-8.
 43. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):123-30.
 44. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
 45. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55(4):1172-81.
 46. Das B, Acharya U, Purohit A. Comparative utility of sero ascites albumin gradient and ascitic fluid total protein for differential diagnosis of ascites. *Indian Pediatr* 1998;35(6):542-5.
 47. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40(2):484-8.
 48. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(5):525-9.
 49. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):721-3.
 50. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):717-20.
 51. Matsushita T, Saito H. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):2066-7.
 52. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007;46(4):727-33.
 53. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365(2):147-56.
 54. BNF for Children 2012-2013. London: BMJ Group; 2012. Pág.81.
 55. Tomlin S, ed. *Paediatric Formulary*. 9th ed. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust; 2010.
 56. BNF for Children 2012-2013. London: BMJ Group; 2012. p.80.
 57. Thomsen TW, Shaffer RW, White B, Setnik G. Videos in clinical medicine. Paracentesis. *N Engl J Med* 2006;355(19):e21.
 58. Kramer RE, Sokol RJ, Yerushalmi B, Liu E, et al. Large-volume paracentesis in the management of ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(3):245-9.
 59. Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, Srivastava A, et al. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. *J Hepatol* 2015;63(5):1126-32.
 60. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1161-83.
 61. Smart KM, Alex G, Hardikar W. Feeding the child with liver disease: a review and practical clinical guide. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(5):810-5.
 62. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentongo T. Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28(3):317-29.
 63. Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, et al. Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(3):358-63.

Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations

Part 1: Pathophysiology, diagnostic evaluation, hospitalization criteria, treatment, nutritional management

David F. Bes, M.D.^a, M. Cristina Fernández, M.D.^a, Ivone Malla, M.D.^a,
Horacio A. Repetto, M.D.^b, Daniel Buamscha, M.D.^a, Susana López, M.D.^a,
Roxana Martinitto, M.D.^a, Miriam Cuarterolo, M.D.^a and Fernando Álvarez, M.D.^c

ABSTRACT

Ascites is a major complication of cirrhosis. There are several evidence-based articles and guidelines for the management of adults, but few data have been published in relation to children. In the case of pediatric patients with cirrhotic ascites (PPCA), the following questions are raised: How are the clinical assessment and ancillary tests performed? When is ascites considered refractory? How is it treated? Should fresh plasma and platelets be infused before abdominal paracentesis to prevent bleeding? What are the hospitalization criteria? What are the indicated treatments? What complications can patients develop? When and how should hyponatremia be treated? What are the diagnostic criteria for spontaneous bacterial peritonitis? How is it treated? What is hepatorenal syndrome? How is it treated? When should albumin be infused? When should fluid intake be restricted? The recommendations made here are based on pathophysiology and suggest the preferred approach to its diagnostic and therapeutic aspects, and preventive care.

Key words: albumin, hepatorenal syndrome, hyponatremia, portal hypertension, spontaneous bacterial peritonitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.385>

- a. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- c. CHU-Sainte Justine, Montreal, Canadá.

E-mail address:
David F. Bes, M.D.:
davidfbes@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-5-2016
Accepted: 12-26-2016

To cite: Bes DF, Fernández MC, Malla I, et al. Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations Part 1. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):385-390.

INTRODUCTION

Ascites is defined as the pathological accumulation of fluid in the peritoneal cavity.¹⁻³ It is the most common complication of cirrhosis; its development is a milestone in disease progression and is associated with an unfavorable course.^{4,5} Liver transplantation is the curative treatment approach for cirrhotic patients with ascites.^{6,7}

The successful treatment of ascites may improve the course of the disease and relieve symptoms in the cirrhotic patient.⁸ There are several evidence-based articles and guidelines for the management of adult patients, but few data have been published in relation to the pediatric population.^{2,3,5,6,8-13} Additionally, age-specific considerations make it difficult for pediatricians to rely solely on recommendations extrapolated from the adult population.^{2,14} Differences include etiologies of cirrhosis, renal function parameters in relation to the body surface area, water body distribution, fluid and nutritional requirements taking growth into account, creatinine serum levels defining renal failure, and the type of diet with high sodium content and solute-free water.^{12,15-17} Likewise, given the present recommendations regarding sodium chloride (NaCl) levels in intravenous maintenance solutions, sodium intake per kg is also higher and may reach 15 mEq/kg/day among infants ≤ 10 kg.¹⁸⁻²³

The objectives of this consensus of experts are to review the pathophysiology of cirrhotic ascites and make recommendations based on the best available evidence for the management of cirrhotic ascites in patients younger than 18 years.

MATERIAL AND METHODS

Two authors, with experience in the management of pediatric patients with cirrhotic ascites (PPCA), conducted an initial bibliographic

search in MEDLINE using “cirrhosis” and “ascites” as MeSH descriptors, with no filters applied, between January 1st, 1985 and December 31st, 2015. Bibliographic references of reviewed articles were also analyzed for relevant articles. The analysis of articles that included their assessment based on the GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation)^{24,25} resulted in recommendations which were reviewed and agreed upon with other pediatricians specialized in internal medicine, nephrology, hepatology, and intensive care.

Given that almost all the studies were based on the adult population, the evidence was considered indirect, and most pediatric publications were grounded on expert opinions, which do not account for a category of evidence,²⁴ therefore, the recommendations of this consensus were not classified as strong or weak.

The following questions were posed: 1) How should PPCA be assessed from a clinical and ancillary testing standpoint? 2) When is ascites considered refractory? How is it treated? 3) Should fresh plasma and platelets be infused before abdominal paracentesis to prevent bleeding? 4) What are the hospitalization criteria? 5) What should the treatment be considering on the severity of ascites? 6) What are the most common complications in PPCA? How are they treated? 7) How is hyponatremia corrected? 8) When should spontaneous bacterial peritonitis (SBP) be suspected? How is it diagnosed and how is it treated? 9) How is hepatorenal syndrome (HRS) defined? How is it treated? 10) When should albumin and furosemide be administered? 11) When should fluid intake be restricted?

PATHOPHYSIOLOGY OF ASCITES IN CIRRHOSIS

Understanding how ascites develops is critical for its adequate management; sodium and water retention are key factors in the setting of the development of sinusoidal portal hypertension.^{9,26-28}

In cirrhosis there is a loss of sinusoidal permeability, activation of stellate cells, and collagen deposition in liver microcirculation. Fibrosis and nodularity combined with local, dynamic vasoconstriction increase resistance to the venous blood flow through the liver.²⁹ In addition, there is an increased production of vasoactive substances, such as nitric oxide, carbon monoxide, and endocannabinoids, which cause

splanchnic vasodilation, increased blood flow through this area, and a decrease in peripheral vascular resistance.³⁰ The resulting reduction of the effective arterial volume (EAV) (that is, the blood volume in the heart, lungs, and central arterial tree that is sensed by arterial receptors, which is the main stimulus for renal sodium and water reabsorption),^{31,32} together with the increased cardiac output –a compensatory mechanism– are typical of the hyperdynamic state observed in cirrhotic patients. Clinical signs include tachycardia, reduced blood pressure, and hyperkinetic peripheral pulses. At this stage of compensated cirrhosis, patients can manage fluid intake and there is no sodium retention, so no restrictions are required. However, due to the slow and low sodium excretion,^{25,33,34} current recommendations regarding sodium in parenteral maintenance solutions¹⁸⁻²² may cause positive sodium balances, which, together with iso-osmotic water retention, lead to the development of ascites.

In the course of cirrhosis, baroreceptors sense the decrease of EAV and activate the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems together with vasopressin to retain sodium and water in the kidneys and induce vasoconstriction of non-splanchnic beds. In spite of renal vasoconstriction, glomerular filtration is usually normal. As hepatic resistance progresses, intravascular volumes in the abdomen and noncentral territories increase,^{33,35} portal hypertension develops, and a hydrostatic pressure gradient is developed in the liver and splanchnic microcirculation. Protein-rich and -poor fluids transudate from these two microcirculations, respectively, and mix in the peritoneum.^{2,36,37} Pathologic accumulation occurs when the intestinal lymph production exceeds the lymphatic drainage through the thoracic duct. Although low in albumin, ascitic fluid contains proteins and exerts oncotic pressure, which contributes to fluid retention, thus perpetuating ascites formation. In this stage, antidiuretic hormone (ADH) secretion responds to osmotic and non-osmotic stimuli, and iso-osmotic water retention passively follows sodium re-absorption, depending on its balance.

At later cirrhosis stages, EAV continues reducing, and non-osmotic stimuli overcome the suppressive effects of hypo-osmolality, stimulate ADH secretion, and cause hypervolemic hyponatremia (HH). Most of the volume expansion in HH occurs in noncentral

vascular territories, mainly the splanchnic area.^{33,35} In addition, combined ADH and renin-angiotensin secretion leads to renal and peripheral vasoconstriction, prevents further EAV contraction maintaining blood pressure close to normal, although at the expense of reducing renal perfusion.³⁸ Management at this stage is difficult because water balance is less dependent on sodium balance. If oral intake is contraindicated, hypotonic intravenous fluids should not be administered due to the kidneys' impaired ability to excrete free water.³⁹ HRS develops in the end stages.²⁹

From the above, it follows that, although hypoalbuminemia may worsen ascites, it is not its main cause.^{9,29} Pathological fluid accumulation, mainly located in the abdomen, is secondary to splanchnic vasodilation, which increases the splanchnic blood flow in this area and, in the presence of sinusoidal portal hypertension (hepatic venous pressure gradients > 12 mmHg), results in fluid transudation into the peritoneal cavity.^{35,40,41} Such hypervolemic state contrasts the edematous state in primary nephrotic syndrome, where extravascular fluid accumulation is the result of the reduction of oncotic pressure due to hypoalbuminemia, which induces intravascular volume contraction.⁴² Although albumin infusion is not the main treatment for cirrhotic ascites, there are good levels of evidence of its use in this clinical setting.^{8,13,43-45}

DIAGNOSTIC EVALUATION

1. Classification

The International Ascites Club classifies ascites according to its severity and response to diuretics.^{6,9}

- a) *Severity*. Grade 1 (mild): ascites is detectable by ultrasound. Grade 2 (moderate): the patient suffers from moderate abdominal distension and there is clinical evidence of ascites. Grade 3 (severe): the patient has tense ascites and/or respiratory distress due to a restrictive respiratory disability.
- b) *Response to diuretics*. 1) refractory ascites, which fails to respond after 7 days of adequate treatment, defined as a maximum dose of spironolactone and furosemide combined with a low-sodium diet (1.5 mEq/kg/day) or when fluid reaccumulates within one month of treatment initiation; 2) resistant, when weight loss is < 0.8 kg (adults) and diuresis is lower than fluid intake; and 3) intractable, when diuretics are contraindicated due to adverse effects: encephalopathy, hyponatremia

(reduction in blood sodium level ≥ 10 mEq/L to blood sodium level < 125 mEq/L), renal failure (doubling of blood creatinine level), hypo- or hyperkalemia (< 3 mEq/L or > 6 mEq/L).^{8,9}

Ascites complications are classified into electrolyte and nonelectrolyte disturbances (the latter include SBP and HRS).

2. Physical examination

It includes weight, body temperature, vital signs, presence of peripheral edema and bleeding, abdominal palpation, waist circumference measurement at the level of the umbilicus, and neurological examination (screening of encephalopathy). Physical examination should be done at the time of diagnosis, during each outpatient visit, and on a daily basis for hospitalized patients.

3. Ancillary testing

Lab tests: white blood cell count, platelet count, hemoglobin, hematocrit, liver function tests (total and direct bilirubin, glutamic-oxaloacetic transaminase [GOT], glutamic-pyruvic transaminase [GPT], alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT]), coagulation tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin time [aPTT], and international normalized ratio [INR]), electrolytes, and acid-base status (may be venous), kidney function tests (blood urea, blood creatinine, urine electrolytes, urine density, urine osmolality) and, if paracentesis is performed, ascitic fluid cytochemistry. In pediatrics, the etiology of ascites is usually determined based on the case history and physical examination; in case of uncertainty, a serum albumin-ascitic fluid albumin gradient ≥ 1.1 g/dL will be helpful in the diagnosis of portal hypertension.^{3,5,8,9,46}

Imaging tests: an abdominal ultrasound is useful to confirm the presence of ascites, establish its severity, and detect signs of portal hypertension (splenic size, omentum:aortic diameter ratio [normal: < 1], collateral circulation), and cavernous transformation of the portal vein.

Abdominal paracentesis: using a sterile technique, a puncture is made on the lower left abdominal quadrant with an Abbocath catheter gauge 21. Specimens are collected for cytochemistry (0.05-0.1 mL in a tube with anticoagulant for white blood cell and neutrophil differential counts) and for culture. To increase microorganism rescue, 10 mL of ascitic fluid should be immediately

inoculated to culture tubes for anaerobic and aerobic bacteria.⁹ Severe bleeding is a rare, potentially life-threatening complication, but abdominal paracentesis is considered to be a safe and cost-effective procedure.^{47,48} Given that in cirrhotic patients coagulation tests do not reflect bleeding tendencies,⁴⁹⁻⁵³ coagulopathy and thrombocytopenia are not considered contraindications for paracentesis except in the case of primary fibrinolysis or disseminated intravascular coagulation. In general, the infusion of fresh plasma or platelets is not recommended; platelets may be considered in the case of a platelet count < 40 000/mL, especially in the setting of renal failure.

HOSPITALIZATION CRITERIA

These include severe ascites, suspected SBP or evaluation of an infectious process with or without fever, electrolyte disturbances, gastrointestinal bleeding, failure of diuretic treatment, and suspected HRS.

TREATMENT

Treatment depends on the clinical picture and the severity of ascites. The main goal is to achieve a negative sodium balance. The initial treatment is largely dependent on sodium restriction. As ascites progresses, antialdosterone agents and, eventually, loop diuretics should be added to increase sodium excretion. Diuretics should be discontinued in case of electrolyte disturbances and/or hypovolemia or low sodium excretion in spite of maximum doses. Refractory ascites is treated with large-volume paracentesis.

Grade 1 ascites: low-sodium diet (1-2 mEq/kg/day).^{2,3,5,6,8,9}

Grade 2 ascites: In addition to the above-mentioned treatment, 2-4 mg/kg of spironolactone once daily are added. The most reversed urinary sodium:potassium ratios should start with the highest doses (up to 100 mg). Given spironolactone prolonged half life, doses are increased every 3-4 days, up to 9 mg/kg/day^{54,55} (up to 400 mg). Daily examination of hospitalized patients includes hydration status, sodium and water balance, and weight. During the first weeks of treatment, lab tests should be conducted every 48 or 72 hours, including blood and urine electrolytes, blood urea, and blood creatinine levels.

If there is still no response to maximum doses of spironolactone, then furosemide may be added,

initially at 1 mg/kg/day (up to 40 mg), then increasing the dose up to 12 mg/kg/day (up to 80 mg for patients ≤ 12 years and 120 mg for patients aged 12-18 years).⁵⁶

To prevent blood potassium alterations, the spironolactone:furosemide dose ratio should be maintained at 2.5:1,^{3,5} and both may be administered once daily. Experience with the use of amiloride in pediatrics is limited.

An adequate treatment response consists of weight loss and edema resolution, waist circumference reduction, and increased diuresis. The goal is to reduce body weight by 0.5-1% (300-500 g/day for older patients) each day until ascites is gone, and to prevent reaccumulation of ascites.² An inadequate response indicates that negative sodium balance was not achieved, and the patient should be considered to have poor compliance with low-sodium diet and/or unnoticed sodium intake (parenteral solutions and/or antibiotics). Urine sodium excretion helps to assess diet compliance and diuretic response; however, given that excretion is not consistent throughout the day, 24-hour urine specimens may be more indicative than isolated specimens. Daily weight loss should contemplate that peripheral edemas^{2,4,5} are more rapidly reabsorbed. In the absence of edema, if diuresis exceeds ascitic fluid reabsorption, intravascular volume contraction will occur with increased blood urea and creatinine levels, and reduced blood sodium levels. Once ascites is resolved, diuretics should be reduced to half the dose.³

Grade 3 ascites: The treatment of choice is large-volume paracentesis with complete drainage of ascites.^{3,57,58} Following the abdominal tap, a bag is connected for gravity drainage over 4-6 hours with periodic vital sign monitoring. Adult volumes ≥ 5 L^{4,5,8,33} or ≥ 50 mL/kg of dry body weight in PPCA^{2,58} require 20-25% albumin infusion to prevent postparacentesis circulatory dysfunction.^{2,58} Although this alteration is asymptomatic, it may be associated with hyponatremia, renal failure, and increased mortality.^{34,45} Albumin infusion should be administered at the same time or immediately after a large-volume paracentesis over 4 hours. No pediatric dosage has been established, but the recommendation is 6-8 g per drained liter or 1 g/kg of dry body weight.^{2,5,58}

Refractory ascites: The treatment of choice is large-volume paracentesis with complete drainage of ascites.^{3,8}

NUTRITIONAL MANAGEMENT

Nutritional status assessment is critical because it is related to post-transplantation outcome.⁶⁰ This topic has been discussed in several publications.^{14,60-63} Patients have hypermetabolic state and high energy requirements (130-150% for infants, up to 170% for older children).⁶⁰⁻⁶³ Fasting or low intake should be prevented in PPCA because low glycogen content results in rapid protein catabolism, and advantage should be taken while function is adequate so that the nutritional support also favors growth. Even though this may result in a sodium intake higher than recommended, nutrient intake should prevail, and diuretics should be administered when ascites develops. In children with chronic liver disease, it is critical to assess the actual nutrient intake at each outpatient visit and frequently during hospitalization. ■

REFERENCES

- National Center for Biotechnology Information. MeSH database. Ascites. [Accessed on: July 10th, 2016]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=ascites>.
- Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB. Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(5):503-13.
- Yachha SK, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J Pediatr* 2006;73(9):819-24.
- Moore CM, Van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: Pathophysiology, diagnosis and management. *World J Hepatol* 2013;5(5):251-63.
- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. Alexandria: American Association for the Study of Liver Diseases;2012. [Accessed on: January 13th, 2017]. Available at: https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- Moore P, Wong F, Ginès P, Bernardi M, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38(1):258-66.
- Ginès P, Cardenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350(16):1646-54.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53(3):397-417.
- Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55(Suppl 6):vi1-12.
- Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18(1):1-21.
- Bendtsen F, Grønbaek H, Hansen JB, Aagaard NK, et al. Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis - part I. *Dan Med J* 2012;59(1):C4371.
- Pinto RB, Schneider AC, daSilveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol* 2015;7(3):392-405.
- Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(9):535-44.
- Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008;134(6):1741-51.
- Winters RW. Regulation of normal water and electrolyte metabolism. In: Winters RW, ed. *The Body Fluids in Pediatrics*. Boston: Little, Brown and Company; 1973:95-112.
- Greenbaum LA. Electrolyte and Acid-Base Disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.Pgs.212-42.
- Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.Pg.2466.
- Greenbaum LA. Maintenance and Replacement Therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.Pgs.242-5.
- Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: do we have the answers? *Pediatrics* 2011;128(5):980-3.
- National Patient Safety Agency. Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children [Internet]. [Accessed on: January 17th, 2017]. Available at: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59809>.
- Choong K, Arora S, Cheng JI, Farrokhhyar F, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;128(5):857-66.
- National Institute for Health and Care Excellence. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE: 2015. [Accessed on: January 19th, 2017]. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng29.
- Bes DF, Rosanova MT, Sberna N, Arrizurieta E. Deoxycholate amphotericin B and nephrotoxicity in the pediatric setting. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(8):e198-206.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):605-14.
- Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P, Rotaache del Campo R. ¿Cómo clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones? *Aten Primaria* 2006;37(1):5-8.
- Gordon FD. Ascites. *Clin Liver Dis* 2012;16(2):285-99.
- Bernardi M, Santi L. Renal sodium retention in pre-ascitic cirrhosis: the more we know about the puzzle, the more it becomes intricate. *J Hepatol* 2010;53(5):790-2.
- Rosner MH, Gupta R, Ellison D, Okusa MD. Management of cirrhotic ascites: physiological basis of diuretic action. *Eur J Intern Med* 2006;17(1):8-19.
- Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(8):902-11.
- Bernardi M, Maggioli C, Zaccherini G. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Crit Care* 2012;16(2):211.
- Ginès P, Arroyo V. Is there still a need for albumin infusions to treat patients with liver disease? *Gut* 2000;46(5):588-90.
- Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2028-31.
- Henriksen JH, Kiszka-Kanowitz M, Bendtsen F. Review article: volume expansion in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 5):12-23.
- Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S69-89.

35. Kiszka-Kanowitz M, Henriksen JH, Møller S, Bendtsen F. Blood volume distribution in patients with cirrhosis: aspects of the dual-head gamma-camera technique. *J Hepatol* 2001;35(5):605-12.
36. Levy M. Pathophysiology of ascites formation. In Epstein M, ed. *The kidney in liver disease*. 2nd ed. New York: Elsevier Biomedical; 1983. Pgs.245-80.
37. Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2005. Pgs.174-85.
38. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361(13):1279-90.
39. Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):186-93.
40. Casado M, Bosch J, García-Pagan JC, Bru C, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114(6):1296-303.
41. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151-7.
42. Pais P, Avner ED. Nephrotic Syndrome. In: Kliegman RM, Stanton B, St. Geme J, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Pgs.2521-8.
43. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):123-30.
44. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341(6):403-9.
45. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55(4):1172-81.
46. Das B, Acharya U, Purohit A. Comparative utility of sero ascites albumin gradient and ascitic fluid total protein for differential diagnosis of ascites. *Indian Pediatr* 1998;35(6):542-5.
47. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40(2):484-8.
48. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(5):525-9.
49. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):721-3.
50. Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):717-20.
51. Matsushita T, Saito H. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look. *J Thromb Haemost* 2006;4(9): 2066-7.
52. Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007;46(4):727-33.
53. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365(2):147-56.
54. BNF for Children 2012-2013. London: BMJ Group; 2012. Pg.81.
55. Tomlin S, ed. *Paediatric Formulary*. 9th ed. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust; 2010.
56. BNF for Children 2012-2013. London: BMJ Group; 2012: p.80.
57. Thomsen TW, Shaffer RW, White B, Setnik G. Videos in clinical medicine. Paracentesis. *N Engl J Med* 2006;355 (19):e21.
58. Kramer RE, Sokol RJ, Yerushalmi B, Liu E, et al. Large-volume paracentesis in the management of ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(3):245-9.
59. Sen Sarma M, Yachha SK, Bhatia V, Srivastava A, et al. Safety, complications and outcome of large volume paracentesis with or without albumin therapy in children with severe ascites due to liver disease. *J Hepatol* 2015;63(5):1126-32.
60. Nightingale S, Ng VL. Optimizing nutritional management in children with chronic liver disease. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1161-83.
61. Smart KM, Alex G, Hardikar W. Feeding the child with liver disease: a review and practical clinical guide. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(5):810-5.
62. Young S, Kwarta E, Azzam R, Sentongo T. Nutrition assessment and support in children with end-stage liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28(3):317-29.
63. Greer R, Lehnert M, Lewindon P, Cleghorn GJ, et al. Body composition and components of energy expenditure in children with end-stage liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(3):358-63.

Estudio de la subunidad ácido-lábil y su utilidad en pediatría

Analysis of acid-labile subunit and its usefulness in pediatrics

Bioq. Verónica E. Zaidman^a

RESUMEN

La subunidad ácido-lábil (*acid-labile subunit*; ALS, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína de 85 kiloDalton (kD) que pertenece a la superfamilia de repeticiones ricas en leucina. Principalmente, circula en suero dentro de un complejo ternario de alto peso molecular.

La principal y más estudiada función de la ALS es prolongar la vida media del complejo binario que forman los factores de crecimiento insulino-símil tipo 1 y 2 con sus proteínas de transporte 3 y 5. El nivel sérico de la ALS es menor en neonatos, aumenta para llegar a un pico en la pubertad tardía y luego disminuye lentamente durante la vida adulta. Su déficit tiene consecuencias sobre el crecimiento, el metabolismo hidrocarbonado, el óseo y, en algunos casos, en el desarrollo puberal. Hasta el momento, se han encontrado 25 pacientes con déficit completo de la ALS debido a mutaciones del gen *IGFALS*.

Palabras clave: subunidad ácido-lábil, factor 1 del crecimiento similar a la insulina, baja talla.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.391>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.391>

Cómo citar: Zaidman V. Estudio de la subunidad ácido-lábil y su utilidad en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):391-398.

GLOSARIO

ALS: subunidad ácido-lábil
ALS-D: déficit completo de subunidad ácido-lábil
DMO: densidad mineral ósea
HC: hormona de crecimiento
IGF: factores de crecimiento insulino-símil
IGFBP: proteínas de unión a los factores de crecimiento insulino-símil
kD: kiloDalton
LRR: repeticiones ricas en leucina
SDE: *score* de desvío estándar

a. Servicio de Endocrinología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:
Bioq. Verónica E. Zaidman:
vez2202@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-9-2016
Aceptado: 16-1-2017

INTRODUCCIÓN

La subunidad ácido-lábil (*acid-labile subunit*; ALS, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína de 85 kiloDalton (kD) que pertenece a

la superfamilia de repeticiones ricas en leucina (*leucine-rich repeats*; LRR, por sus siglas en inglés), una familia caracterizada por participar en la unión proteína-proteína. El gen que la codifica está ubicado en el cromosoma 16 y contiene dos exones y un intrón.¹

Esta glicoproteína es secretada por el hígado en respuesta a la hormona de crecimiento (HC) y, principalmente, circula en suero dentro de un complejo ternario de alto peso molecular (150 kD). En este complejo, se encuentra asociado a alguna de las proteínas de la familia de los factores de crecimiento insulino-símil (*insulin-like growth factor*; IGF, por sus siglas en inglés) y a una de las proteínas de unión a los factores de crecimiento insulino-símil (*insulin-like growth factor-binding protein*; IGFBP, por sus siglas en inglés): IGFBP3 o IGFBP5.^{2,3}

La familia de los IGF está compuesta por 2 hormonas peptídicas sintetizadas por el hígado: IGF1 e IGF2. Estas tienen en común, aproximadamente, el 50% de su secuencia aminoacídica y comparten gran parte de su secuencia con la proinsulina, pero, a diferencia de esta, retienen el péptido C y, por lo tanto, son más extensas. Las acciones y la biodisponibilidad de los IGF están reguladas por una familia de 6 proteínas de unión a los IGF, conocidas como IGFBP1, 2, 3, 4, 5 y 6,⁴ en conjunto con la ALS. De estas, solo las IGFBP3 y 5 pueden formar parte del complejo ternario.⁵

Descripción molecular

El gen *IGFALS*, que codifica para la ALS humana, comprende, aproximadamente, 3300 pares de

bases, localizadas en la región cromosómica 16p13.3, y consta de 2 exones separados por un intrón. El exón 1 codifica para los primeros 5 aminoácidos del péptido señal y la primera base del codón correspondiente al sexto aminoácido; el exón 2 codifica las 2 últimas bases del codón seis y los 599 aminoácidos restantes.¹ El péptido señal comprende los primeros 27 aminoácidos. La proteína madura consiste en 578 aminoácidos organizados en 3 dominios, uno amino-terminal, un dominio central que contiene 21 LRR de 24 aminoácidos cada uno (que constituyen el 75% de la ALS) y un dominio carboxiterminal; ambos dominios terminales contienen residuos ricos en cisteína. La proteína se pliega de manera que LRR-1 queda ubicada muy cercanamente a LRR-20 y forman una estructura tipo rosquilla.³

El primer modelo estructural fue descrito en 1999. Más recientemente, David y col.,² presentaron un nuevo modelo que analizaba su glicosilación, distribución de cargas y los mecanismos por los cuales las mutaciones con cambio de sentido afectaban la estructura proteica.² Este modelo estructural contiene seis puentes disulfuro, los cuales están agrupados, principalmente, hacia el extremo aminoterminal (LRR-1) y hacia el extremo carboxiterminal (LRR-20). También propone siete sitios de N-glicosilación potenciales; seis de ellos se encuentran hacia los extremos aminoterminal y carboxiterminal, mientras que uno se encuentra en la región central de la proteína (LRR-14).

En cuanto a los sitios de O-glicosilación, se predicen 14 posibles: ocho están localizados hacia los extremos aminoterminal y carboxiterminal; 12 de esos 14 están localizados en la superficie exterior convexa y 2, en la superficie interior cóncava. Las regiones aminoterminal y carboxiterminal son ricas en prolina. Respecto al potencial electrostático, este modelo muestra regiones cargadas positivamente en la superficie externa y una predominancia de regiones cargadas negativamente en la superficie cóncava interior.²

Esta estructura facilitaría la interacción con la región carboxiterminal de IGFBP3, que es rica en residuos básicos y, por lo tanto, tiene carga positiva.³

También se determinó que la remoción de toda la carga negativa del ácido siálico de las cadenas glicosiladas reducía la afinidad de la ALS por el complejo binario, pero no anulaba la formación del complejo ternario.⁶

Síntesis y regulación

La síntesis de la ALS está, principalmente, confinada a los hepatocitos.⁷ Es probable que el suero sea la mayor fuente de la ALS extravascular, pero también existe síntesis local en ciertos tejidos. Usando técnicas sensibles, se ha encontrado expresión génica de IGFALS extrahepática en riñones, hueso en desarrollo, glándulas mamarias en lactancia, timo y pulmón.^{3,7}

Independientemente de su origen, la ALS extravascular puede regular la acción local de los IGF a través de su unión al complejo ternario.⁸

El comienzo de la síntesis de la ALS es uno de los últimos eventos en el desarrollo del sistema de IGF; la proteína es indetectable en humanos a las 27 semanas de gestación, pero sí está presente en los niños nacidos a término.⁹ La ALS libre representa el 30% del total de esta glicoproteína durante la vida fetal. Este porcentaje aumenta en la niñez hasta alcanzar un máximo de, aproximadamente, 70% en la pubertad.¹⁰

La HC es el más potente inductor del ácido ribonucleico mensajero de la ALS en hígado y, en consecuencia, de los niveles circulantes de la proteína en plasma.⁴ Esto se evidencia por la marcada disminución o ausencia de los niveles de la ALS en los pacientes con déficit de HC.¹¹ Pruebas hechas en ratas evidencian que estos efectos de la HC sobre el hígado son directos y ocurren a nivel transcripcional en el gen de *IGFALS*.^{12,13}

También existe una variedad de condiciones que reducen los niveles séricos de la ALS, como desnutrición, ayuno, enfermedades catabólicas, diabetes, lesión cerebral y cirrosis.¹⁴⁻²⁰

Funciones

La principal y más conocida función de la ALS es prolongar la vida media del complejo binario IGF1-IGFBP3/IGFBP5. La vida media de IGF1 libre es de 12 minutos; en cambio, en complejo con la IGFBP3 y la ALS, la vida media de los IGF se extiende a más de 12 horas. Así, el complejo ternario se convierte en el principal reservorio de los IGF y regula su biodisponibilidad y bioactividad.²¹ La ALS también actúa regulando la acción de los IGF en ciertos tejidos extravasculares con la formación del complejo localmente. El rol inhibitorio de la ALS en las acciones de los IGF se demuestra en la observación de que una sobreexpresión generalizada de la ALS produce retardo del crecimiento en ratones de 4-8 semanas.²²

Es importante decir que la ALS no tiene afinidad por ninguna de estas proteínas en estado libre, de manera que es necesario que se forme el complejo binario IGF1-IGFBP3/IGFBP5 antes de conformar el complejo ternario.⁸

La ALS también cumple un rol importante en la prevención de efectos metabólicos inespecíficos de los IGF, como la hipoglucemia. Esto ocurre gracias a que los IGF en el complejo ternario no pueden atravesar el endotelio capilar y activar el receptor de insulina, lo que restringe los efectos intrínsecos similar a la insulina de los IGF.²³

Déficit completo de la subunidad ácido-lábil Efecto sobre el sistema de factores de crecimiento insulino-símil

La ausencia de la ALS en circulación resulta en una deficiencia generalizada del llamado "sistema de IGF", con disminución de los niveles de los IGF1 e IGF2; los niveles de la IGFBP3 se encuentran profundamente reducidos y tanto la IGFBP1 como la IGFBP2 también se hallan bajas.²⁴ Lo característico de este déficit es una falta de proporción en la reducción de los niveles del IGF1 y la IGFBP3 comparado con el efecto sobre el crecimiento posnatal, ya que, en la mayoría de los casos, la talla antes y durante la pubertad se encuentra entre -2 *score* de desvío estándar (SDE) y -3 SDE.²⁵

La HC en estos pacientes está normal o, a veces, elevada cuando la muestra es tomada de manera espontánea o bajo estímulo, efecto que podría explicarse como resultado de la deficiencia de una retroalimentación negativa de los IGF1 sobre la secreción de la HC.²⁶ En niños con déficit completo de subunidad ácido-lábil (*acid-labile subunit deficit* ALS-D, por sus siglas en inglés), se ha observado un peso al nacer por debajo de la media de entre -2,23 SDE y -0,08 SDE, lo que sugiere un posible efecto en el crecimiento prenatal, aunque todavía su mecanismo es incierto.²⁵

Efectos metabólicos

En pacientes con ALS-D, la glucosa en ayunas fue normal en todos los casos de los que se obtuvieron datos. En 10 de 11 pacientes, se sugirió insensibilidad a la insulina por cumplir 1 o más criterios de análisis, a saber: insulinemia en ayunas >15 mU/L, pico de insulina >150 mU/L pos glucosa en la prueba de tolerancia, insulinemia a 120 minutos >75 mU/ml o índice de evaluación de la homeostasis de la glucosa >3.²⁵

Estos datos sugieren que la deficiencia de la

ALS tiene consecuencias sobre el metabolismo hidrocarbonado. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados son todavía desconocidos. Los niveles de la HC ligeramente elevados reportados en estos pacientes podrían contribuir a esta deficiencia en la acción de la insulina por múltiples mecanismos, como el aumento de ácidos grasos libres por el efecto lipolítico, un efecto de entrecruzamiento de señales entre las vías de señalización del receptor de la HC y del receptor de insulina, entre otras cosas. De todos modos, no parecería ser esa leve elevación de la HC la única causante de la insensibilidad a la insulina en estos pacientes. Se ha demostrado que los IGF1 mejoran la absorción de glucosa, especialmente, en músculo esquelético,²⁷ y se ha sugerido que la marcada disminución de los IGF1 podría contribuir a la insensibilidad a la insulina observada en estos pacientes. El leve aumento de la secreción de la HC, la reducción de los niveles de los IGF1 o la interacción de estos 2 factores podrían ser la posible causante de este desorden del metabolismo hidrocarbonado.²¹

Efectos óseos

Los IGF1 juegan un rol importante en la adquisición y el mantenimiento del tejido óseo y la ALS es el responsable del aumento en la vida media de IGF1; por lo tanto, un descenso de la vida media de los IGF1 en circulación podría ser el responsable de que se vea afectada la densidad mineral ósea (DMO). Se ha descrito una disminución de la DMO en tres pacientes con ALS-D.^{28,29} Esto se correspondería con los hallazgos reportados en ratones con deleciones inactivantes del gen de la ALS, en los cuales se encontraron diferencias significativas respecto a los controles tanto en la DMO como en la longitud femoral y en el espesor cortical.³⁰

Otros efectos

También se ha encontrado, en la mitad de los pacientes con ALS-D, pubertad retrasada, con predominio en pacientes de sexo masculino, aunque todavía no se ha estudiado el mecanismo por el cual ocurre.²⁵

Efecto de la mutación en heterocigosis simple

Para evaluar el efecto de las mutaciones del gen de la ALS en heterocigosis simple, la Sociedad Internacional de la ALS realizó un estudio que incluyó a los familiares de los casos con ALS-D. Se utilizó la información de 21 pacientes, los cuales eran homocigotas o heterocigotas compuestas, y

de 44 familiares, de los cuales 36 eran portadores heterocigotas y 8 no tenían mutación alguna en el gen de la ALS. Este estudio mostró un posible efecto de dosis, dado que los homocigotas y heterocigotas compuestos eran, aproximadamente, 1,5 SDE más bajos que los portadores heterocigotas, y que estos presentaban una altura en promedio 1 SDE menor que los que no presentaban mutación alguna.²¹

Sin embargo, en una familia descrita en 2014, en la que 3 miembros presentaban heterocigosis simple para una mutación del gen *IGFALS* que generaba un codón de *stop* prematuro, los 3 casos tenían talla entre -2 SDE y -3,2 SDE.³¹ Estos datos remarcan la necesidad de realizar un trabajo más extenso en el que se estudie el efecto de dosis en detalle, teniendo en cuenta el grado de daño molecular.

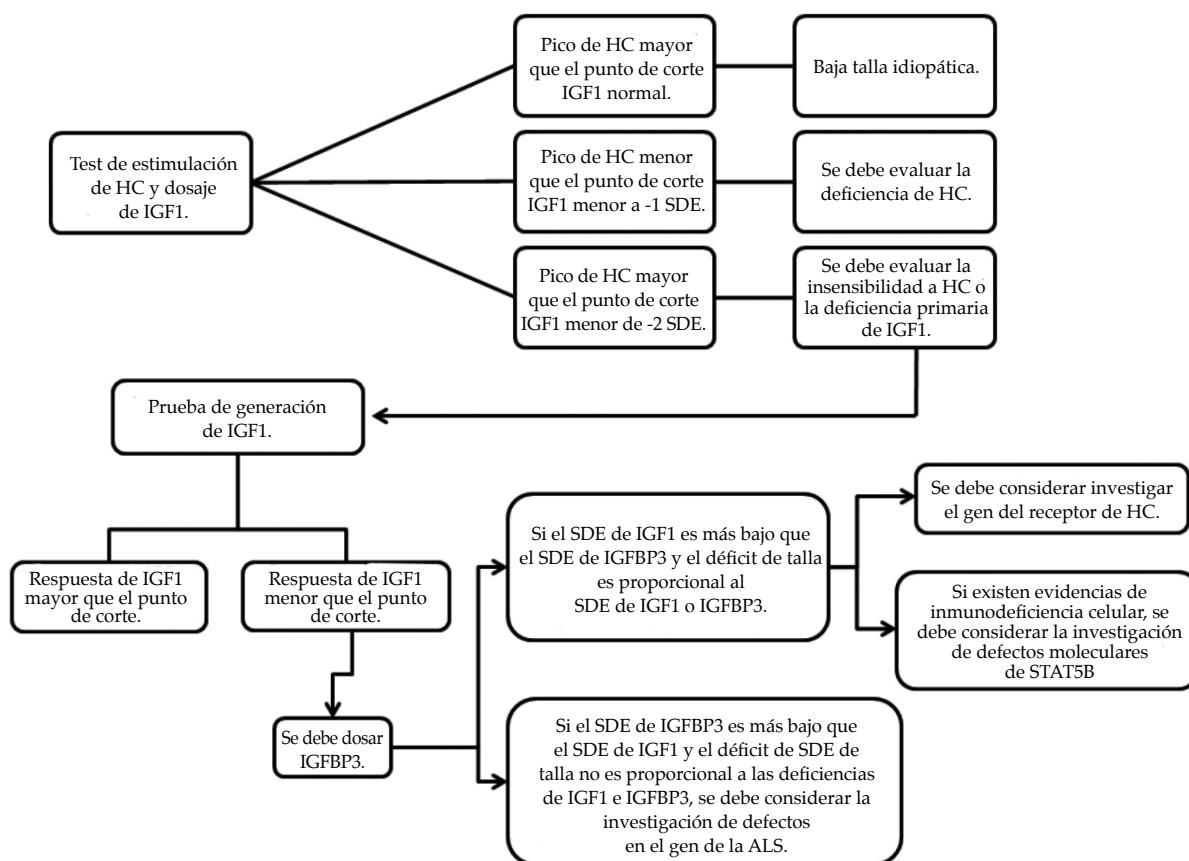
¿Cuándo sospechar de un déficit completo de la subunidad ácido-lábil?

El ALS-D debe ser considerado en los pacientes que presentan lo siguiente:

- 1) una respuesta normal o exagerada al test de estimulación de la HC.
- 2) niveles séricos de los IGF1 bajos con niveles séricos de IGFBP3 profundamente reducidos.
- 3) retardo leve del crecimiento en comparación con el grado de déficit del IGF1 y la IGFBP3.
- 4) test de generación del IGF1 carente de respuesta.

En el caso de tener que evaluar a un niño/a con baja estatura (<-2,5 SDE) y sospecha de ALS-D, se propone un diagrama de flujo (Figura 1).

FIGURA 1 Diagrama de diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de déficit de subunidad ácido-lábil



SDE: score de desvío estándar; HC: hormona de crecimiento; IGF1: factor de crecimiento insulino-símil tipo 1; IGFBP3: proteína de unión a los factores de crecimiento insulino-símil; ALS: subunidad ácido-lábil; STAT5B: proteínas activadoras de transcripción 5B. Diagrama traducido y modificado de Domené y col., 2011.²¹

Evaluación del laboratorio clínico

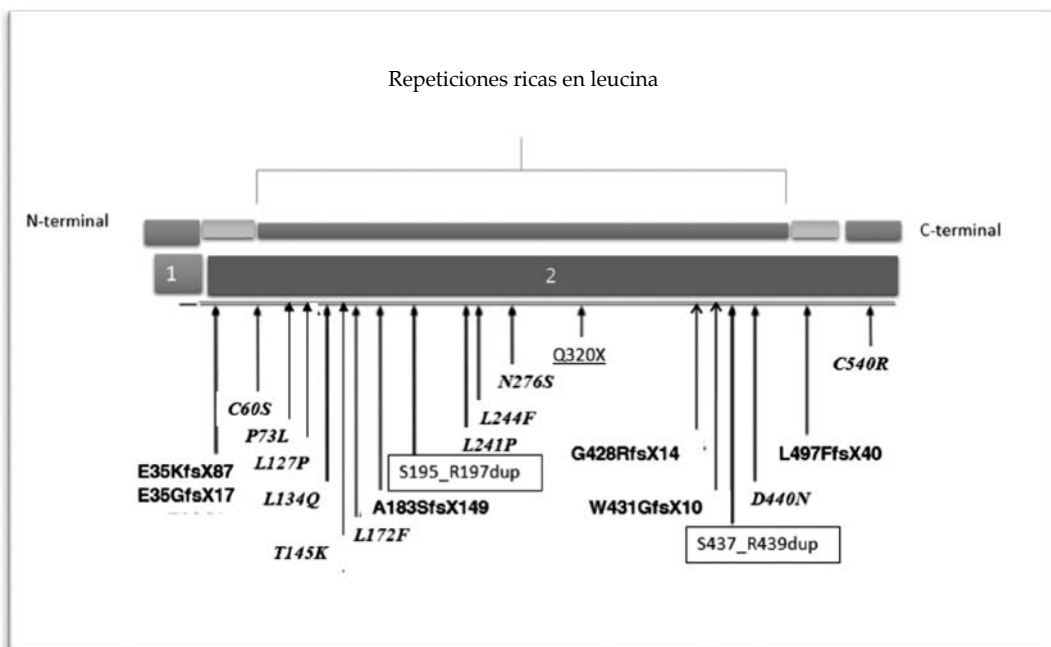
Cuando se tiene la sospecha de un ALS-D, el primer paso es evaluar la concentración de la proteína en sangre; la herramienta más utilizada es el ensayo de inmunoenzimología. Existen ensayos comerciales que miden los niveles de la ALS con gran especificidad. Este ensayo es tipo sándwich y utiliza dos anticuerpos monoclonales de alta afinidad contra la ALS.³²

En cuanto a los valores esperados para niños y adolescentes sin patología del eje somatotrófico, distintos estudios han publicado que el nivel sérico de la ALS es menor en neonatos, aumenta de modo constante para llegar a un pico en la pubertad tardía y luego disminuye lentamente durante la vida adulta.^{4,10,33-35} En cuanto a los niños pretérmino, nacen con valores menores, comparándolos con los nacidos a término.¹⁰ Hay reportes que publican diferencias según género, en los que las niñas presentan concentraciones de la ALS sérica mayores que los niños,³³⁻³⁵ mientras que, al menos, un reporte no encuentra diferencias significativas entre géneros.¹⁰

Evaluación del laboratorio molecular

Luego de verificar el nivel disminuido o indetectable de la proteína en suero, el paso siguiente es hallar el origen molecular de esta patología. La evaluación en busca de posibles mutaciones se realiza a partir de ácido desoxirribonucleico genómico, el cual puede ser obtenido de leucocitos de sangre periférica. Se utilizan *primers* (cebadores) específicos para amplificar el gen *IGFALS* con una reacción en cadena de la polimerasa. Los fragmentos obtenidos son visualizados primero en un gel de agarosa, para luego ser secuenciados. Esa secuenciación es comparada con la del gen *IGFALS* normal para encontrar dónde existe alguna discordancia.^{21,36} Las variantes genómicas halladas deben ser testeadas con las bases disponibles del Proyecto 1000 Genomas Humanos y evaluar la frecuencia en la población de referencia para catalogarla como posible variante deletérea. Estudios de predicción "in silico" representan una estrategia para orientar la posible patogenicidad de la variante hallada.

FIGURA 2. Representación esquemática de las 20 mutaciones encontradas hasta el momento en el gen de la subunidad ácido-lábil que indica su localización



Mutaciones: subrayado, sin sentido; en recuadro, duplicación; *italica*, cambio de sentido; en **negrita**, corrimiento del marco de lectura. Diagrama realizado usando como referencia Domené y col., 2011,²¹ y actualizado con las mutaciones encontradas posteriormente.

Estudios recientes muestran resultados sobre este tipo de ensayos.³⁷

Mutaciones encontradas

El primer caso de una mutación inactivante en el gen *IGFALS* humano, asociado con baja estatura, insensibilidad a la HC y niveles anormalmente bajos de los IGF1 y la IGFBP3, que produce un corrimiento en el marco de lectura con un codón de finalización prematuro, fue detectado en Argentina por el grupo de Domené y col. en 2004.³⁸ Desde ese momento, se identificaron 20 mutaciones (Figura 2).

Se han descrito 24 pacientes de 19 familias con alguna de las 20 mutaciones distintas reportadas hasta el momento en el gen *IGFALS*, con ALS-D congénito. Estas 19 familias representan una gran diversidad de etnias y países de residencia. Dieciséis

pacientes presentan una mutación en homocigosis y nueve, heterocigosis compuesta^{21,24,29,36,38-40} (Tabla 1). Solo cinco son niñas, probablemente, debido a que la baja talla no muy pronunciada en las niñas despierta menor preocupación en los padres, lo cual puede llevar a subestimar la proporción de niñas con esta patología.

Se ha demostrado un patrón de herencia autonómico recesivo.²¹ Además, se han encontrado mutaciones en heterocigosis simple.^{31,37,47}

El espectro de mutaciones del gen *IGFALS*, tanto homocigotas como heterocigotas simples o compuestas, cubre la mayoría de la extensión del gen, todas en el área codificada por el exón 2 (Figura 2).

Utilidad clínica

Los pacientes con diagnóstico de deficiencia

TABLA 1. Mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas encontradas en 24 pacientes con déficit completo de subunidad ácido-lábil

Año de publicación	Mutación	Tipo de mutación	Homocigota/heterocigota	Origen étnico	Paciente número	Referencia
2004	p.E35KfsX87	Cml, csp	Homocigota	Argentino	1	(38)
2006	p.D440N	Ccs	Homocigota	Turco	2	(45)
2007	p.C540R p.S195_R197dup	Ccs Ddml	Heterocigota compuesto	Noruego/alemán	3,4,5	(24)
2008	p.N276S	Ccs	Homocigota	Español	6,7	(40)
	p.Q320X	Ss	Homocigota	Español	8	(40)
	p.L497FfsX40	Cml, csp	Homocigota	Kurdo	9,10,11	(41)
2009	p.L437_L439dup	Ddml	Homocigota	Maya	12	(29)
	p.C60S p.L244F	Ccs Ccs	Heterocigota compuesto	Judío/europeo del este/islandés/europeo	13	(29)
	p.L134Q	Ccs	Homocigota	Hindú/pakistani	14	(29)
	p.P73L P.L241P	Ccs Ccs	Heterocigota compuesto	Judío ashkenazí	15	(29)
	p.L172F	Ccs	Homocigota	Sueco	16	(44)
	p.L172F p.S195_R197dup	Ccs Ddml	Heterocigota compuesto	Sueco	17	(44)
	p.N276S p.E35GfsX17	Ccs Cml, csp	Heterocigota compuesto	Español	18,19	(43)
	p.L134Q p.A183SfsX149	Ccs Cml, csp	Heterocigota compuesto	Británico asiático	20	(42)
2010	p.P73L	Ccs	Homocigota	Británico asiático	21	(42)
2013	p.T145K	Ccs	Homocigota	Turco	22	(46)
2014	p.L127P	Ccs	Homocigota	Árabe-musulmán	23	(39)
	p.W431GfsX10	Cml, csp	Homocigota	Marroquí	24	(36)

Cml: corrimiento del marco de lectura; csp: codón de *stop* prematuro; ccs: con cambio de sentido; ss: sin sentido; ddml: duplicación de 3 aminoácidos dentro del marco de lectura.

de la ALS no presentan buena respuesta al tratamiento con la HC. Por lo tanto, la principal utilidad de evaluar a los niños con sospecha clínica de esta patología es tratar de evitar las consecuencias metabólicas, óseas y sobre el desarrollo puberal que pudieran afectar su calidad de vida y evitar tratamientos inefectivos.

DISCUSIÓN

En los últimos 12 años, desde la descripción del primer paciente con ALS-D, se realizó un exhaustivo estudio tanto de la molécula como de nuevas posibles mutaciones, aunque todavía falta mucho por conocer.

Es importante entender los mecanismos por los cuales el ALS-D afecta el metabolismo hidrocarbonado, el metabolismo óseo y el desarrollo puberal, y también el efecto de dosis génica en relación con el grado de daño molecular.

Por el contrario, ya se ha avanzado en el conocimiento de la molécula, de su estructura y de la manera en que la afectan las mutaciones con cambio de sentido, así como en el diagnóstico diferencial y el estado de alerta para poder llegar al diagnóstico de estos casos.

La importancia del correcto diagnóstico de estos niños con baja talla es elaborar estrategias de tratamiento útiles para prevenir los efectos y evitar sustituciones hormonales inefectivas, como el tratamiento con la HC y la sustitución hormonal para inducir la pubertad. ■

Agradecimientos:

A la Dra. Alicia Belgorosky, el Dr. Eduardo Chaler, la Dra. Patricia Pennici, la Dra. Mercedes Maceiras, la Dra. Dolores Urso, la Dra. Melina Pelanda y el Dr. Juan Manuel Lazzati por la corrección y los valiosos aportes al trabajo.

REFERENCIAS

1. Suwanichkul A, Boisclair YR, Olney RC, et al. Conservation of a growth hormone-responsive promoter element in the human and mouse acid-labile subunit genes. *Endocrinology* 2000;141(2):833-8.
2. David A, Kelley LA, Sternberg MJ. A new structural model of the acid-labile subunit: Pathogenetic mechanisms of short stature-causing mutations. *J Mol Endocrinol* 2012;49(3): 213-20.
3. Janosi JB, Ramsland PA, Mott MR, et al. The Acid-labile Subunit of the Serum Insulin-like Growth Factor-binding Protein Complexes. Structural determination by molecular modeling and electron microscopy. *J Biol Chem* 1999;274(33):23328-32.
4. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. *Horm Res* 1994;42(4-5): 140-4.
5. Twigg SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J Biol Chem* 1998;273(11):6074-9.
6. Janosi JB, Firth SM, Bond JJ, et al. N-Linked Glycosylation and Sialylation of the Acid-labile Subunit. *J Biol Chem* 1999;274(9):5292-8.
7. Chin E, Zhou J, Dai J, et al. Cellular Localization and Regulation of Gene Expression for Components of the Insulin-Like Growth Factor Ternary Binding Protein Complex. *Endocrinology* 1994;134(6):2498-504.
8. Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I, et al. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: An important but forgotten component of the circulating IGF system. *J Endocrinol* 2001;170(1):63-70.
9. Lewitt MS, Scott FP, Clarke NM, et al. Developmental regulation of circulating insulin-like growth factor-binding proteins in normal pregnancies and in pre-eclampsia. *Prog Growth Factor Res* 1995;6(2-4):475-80.
10. Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, et al. Normative data for total and free acid-labile subunit of the human insulin-like growth factor-binding protein complex in pre- and full-term newborns and healthy boys and girls throughout postnatal development. *Horm Res* 2000;53(3):148-53.
11. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, de A Barretto ES, et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4118-26.
12. Ooi GT, Cohen FJ, Tseng LY, et al. Growth hormone stimulates transcription of the gene encoding the acid-labile subunit (ALS) of the circulating insulin-like growth factor-binding protein complex and ALS promoter activity in rat liver. *Mol Endocrinol* 1997;11(7):997-1007.
13. Ooi GT, Hurst KR, Poy MN, et al. Binding of STAT5a and STAT5b to a Single Element Resembling a gamma-Interferon-Activated Sequence Mediates the Growth Hormone Induction of the Mouse Acid-Labile Subunit Promoter in Liver Cells. *Mol Endocrinol* 1998;12(5):675-87.
14. Dai J, Scott CD, Baxter RC. Regulation of the acid-labile subunit of the insulin-like growth factor complex in cultured rat hepatocytes. *Endocrinology* 1994;135(3):1066-72.
15. Bereket A, Wilson TA, Blethen SL, et al. Regulation of the acid-labile subunit of the insulin-like growth factor ternary complex in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and severe burns. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1996;44(5):525-32.
16. Lang CH, Fan J, Frost RA, et al. Regulation of the insulin-like growth factor system by insulin in burn patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2474-80.
17. Lang CH, Liu X, Nystrom GJ, et al. Acute response of IGF-I and IGF binding proteins induced by thermal injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278(6):E1087-96.
18. Oster MH, Levin N, Fielder PJ, et al. Developmental differences in the IGF-I system response to severe and chronic calorie malnutrition. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 1):E646-53.
19. Fukuda I, Hotta M, Hizuka N, et al. Decreased serum levels of acid-labile subunit in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):2034-6.
20. Møller S, Juul A, Becker U, et al. The acid-labile subunit of the ternary insulin-like growth factor complex in cirrhosis: relation to liver dysfunction. *J Hepatol* 2000;32(3):441-6.
21. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(1):101-13.
22. Modric T, Shi Z, Rajkumar K, et al. Growth retardation of transgenic mice overexpressing insulin-like growth factor binding protein-3 and acid labile subunit. In:

- Proceedings of the 5th International Symposium on Insulin-like Growth Factors. Brighton, United Kingdom, oct 31-nov 4, 1999:393.
23. Zapf J, Hauri C, Futo E, et al. Intravenously injected insulin-like growth factor (IGF) I/IGF binding protein-3 complex exerts insulin-like effects in hypophysectomized, but not in normal rats. *J Clin Invest* 1995;95(1):179-86.
 24. Domené HM, Scaglia PA, Lteif A, et al. Phenotypic effects of null and haploinsufficiency of acid-labile subunit in a family with two novel IGFALS gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4444-50.
 25. Domené HM, Hwa V, Argente J, et al. Human Acid-Labile Subunit Deficiency: Clinical, Endocrine and Metabolic Consequences. *Horm Res* 2009;72(3):129-41.
 26. Domené HM, Scaglia PA, Jasper HG. Deficiency of the insulin-like growth factor-binding protein acid-labile subunit (ALS) of the circulating ternary complex in children with short stature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;7(4):339-46.
 27. Dohm GL, Elton CW, Raju MS, et al. IGF-I--stimulated glucose transport in human skeletal muscle and IGF-I resistance in obesity and NIDDM. *Diabetes* 1990;39(9):1028-32.
 28. Domené HM, Bengolea S V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit deficiency : Phenotypic similarities and differences between human and mouse. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(5 Suppl):43-6.
 29. Fofanova-Gambetti V, Hwa V, Kirsch S, et al. Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF-I/IGFBP-3 deficiency in children of different ethnic origins. *Horm Res* 2009;71(2):100-10.
 30. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002;110(6):771-81.
 31. Grandone A, Miraglia del Giudice E, Cirillo G, et al. Clinical features of a new acid-labile subunit (IGFALS) heterozygous mutation: anthropometric and biochemical characterization and response to growth hormone administration. *Horm Res Paediatrics* 2014;81(1):67-72.
 32. Stadler S, Wu Z, Dressendorfer RA, et al. Monoclonal anti-acid-labile subunit oligopeptide antibodies and their use in a two-site immunoassay for ALS measurement in humans. *J Immunol Methods* 2001;252(1-2):73-82.
 33. Ertl DA, Gleiss A, Sagmeister S, et al. Determining the normal range for IGF-I, IGFBP-3 and ALS: New reference data based on current internal standards. submitted. *Wien Med Wochenschr* 2014;164(17-18):343-52.
 34. Nimura A, Katsumata N, Horikawa R, et al. Acid-labile subunit (ALS) measurements in children. *Endocr J* 2000;47(Suppl:S111-4).
 35. Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12):4408-15.
 36. Poukoulidou T, Kowalczyk J, Metherell L, et al. A novel homozygous mutation of the IGFALS gene in a female adolescent: indirect evidence for a contributing role of the circulating IGF-I pool in the pubertal growth spurt. *Horm Res Paediatrics* 2014;81(6):422-7.
 37. Martucci LC, Gutiérrez ML, Karabatas LM, et al. Assessment of pathogenicity of natural IGFALS gene variants by in silico bioinformatics tools and invitro functional studies. *Mol Cell Endocrinol* 2016;429:19-28.
 38. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 2004;350(6):570-7.
 39. Hess O, Khayat M, Hwa V, et al. A novel mutation in IGFALS, c.380T>C (p.L127P), associated with short stature, delayed puberty, osteopenia and hyperinsulinaemia in two siblings: insights into the roles of insulin growth factor-1 (IGF1). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(6):838-44.
 40. Heath KE, Argente J, Barrios V, et al. Primary Acid-Labile Subunit Deficiency due to Recessive IGFALS Mutations Results in Postnatal Growth Deficit Associated with Low Circulating Insulin Growth Factor (IGF)-I, IGF Binding Protein-3 Levels, and Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1616-24.
 41. van Duyvenvoorde HA, Kempers MJE, Twickler TB, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel mutation of the acid-labile subunit. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):113-20.
 42. David A, Rose SJ, Miraki-Moud F, et al. Acid-labile subunit deficiency and growth failure: Description of two novel cases. *Horm Res Paediatr* 2010;73(5):328-34.
 43. Gallego-Gómez E, Sánchez del Pozo J, Rojo J, et al. Novel compound heterozygous IGFALS mutation associated with impaired postnatal growth and low circulating IGF-I and IGFBP-3 levels. *Horm Res* 2009;72(Suppl 3):90-1.
 44. Bang P, Fureman A, Nilsson A, et al. A novel missense mutation of the ALSIGF gene causing a L172F substitution in LRR6 is associated with short stature in two Swedish children homozygous or compound heterozygous for the mutation. *Horm Res* 2009;72(Suppl 3):86.
 45. Hwa V, Haeusler G, Pratt KL, et al. Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1826-31.
 46. Schreiner F, Schoenberger S, Koester B, et al. Novel acid-labile subunit (IGFALS) mutation p.T145K (c.434C>A) in a patient with ALS deficiency, normal stature and immunological dysfunction. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):424-30.
 47. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: Impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr* 2014;80(6):413-23.

Analysis of acid-labile subunit and its usefulness in pediatrics

Verónica E. Zaidman, Biochemist^a

ABSTRACT

The acid-labile subunit (ALS) is an 85 kDa glycoprotein that belongs to the leucine-rich repeat superfamily. It mainly circulates in serum bound to a high molecular weight ternary complex.

The main and most widely studied function of ALS is to prolong the half-life of the binary complex formed by insulin-like growth factors type 1 and 2 and its transport proteins 3 and 5. ALS serum levels are lower in neonates, reach a peak in late puberty, and then slowly decrease throughout adulthood. ALS deficiency has consequences on growth, hydrocarbon and bone metabolism, and, in some cases, it affects pubertal development. To date, 25 patients with complete ALS deficiency due to *IGFALS* gene mutations have been found.

Key words: acid-labile subunit, insulin-like growth factor-1, short stature.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.391>

To cite: Zaidman V. Analysis of acid-labile subunit and its usefulness in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):391-398.

GLOSSARY

ALS:	acid-labile subunit
ALS-D:	complete acid-labile subunit deficiency
BMD:	bone mineral density
GH:	growth hormone
IGF:	insulin-like growth factor
IGFBP:	insulin-like growth factor-binding protein
kDa:	kilodalton
LRR:	leucine-rich repeats
SDS:	standard deviation score

INTRODUCTION

The acid-labile subunit (ALS) is an 85 kilodalton (kDa) glycoprotein that belongs to the leucine-rich repeat (LRR) superfamily, characterized for its involvement in protein-protein binding. The gene responsible for encoding it is located in chromosome 16 and comprises 2 exons and 1 intron.¹

This glycoprotein is secreted by the liver in response to growth hormone (GH) and mainly circulates

in serum bound to a high molecular weight (150 kDa) ternary complex. In such complex, ALS is associated with some of the proteins of the insulin-like growth factor (IGF) family and one of the insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBP): IGFBP3 or IGFBP5.^{2,3}

The IGF family is comprised of 2 peptide hormones synthesized by the liver: IGF1 and IGF2. These share approximately 50% of their amino acid sequence and a large portion of their sequence displays homology to proinsulin but, unlike the latter, they retain C-peptide and are therefore longer. IGF actions and bioavailability are regulated by a family of 6 IGF-binding proteins, known as IGFBP1, 2, 3, 4, 5, and 6,⁴ together with ALS. Of these, only IGFBP3 and IGFBP5 can be part of the ternary complex.⁵

Molecular description

For human ALS, the *IGFALS* gene encodes approximately 3300 base pairs, located in chromosome region 16p13.3, and is comprised of 2 exons separated by 1 intron. Exon 1 encodes the first 5 amino acids of the signal peptide and the first codon base corresponding to the 6th amino acid; exon 2 encodes the last 2 codon bases of the 6th codon and the remaining 599 amino acids.¹ The signal peptide comprises the first 27 amino acids. The mature protein is made up of 578 amino acids organized into 3 domains: 1 N-terminal domain, 1 central domain containing 21 LRR of 24 amino acids each (comprising 75% of ALS), and 1 C-terminal domain; both terminal domains contain cysteine-rich residues. The protein folds into a doughnut-shaped structure with LRR-1 aligned closely to LRR-20.³

The first structural model was

a. Department of Endocrinology. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

E-mail address: Verónica E. Zaidman, Biochemist: vez2202@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-2-2016

Accepted: 1-16-2017

described in 1999. More recently, David et al.² have introduced a new model analyzing ALS glycosylation, charge distribution, and the mechanisms by which missense mutations affected the protein structure.² This structural model contains 6 disulphide bridges, which are mainly clustered towards the N-terminus (LRR-1) and the C-terminus (LRR-20). It also proposes 7 potential N-glycosylation sites; 6 of these are located towards the N- and C-terminal ends whereas 1 site is located in the central region of the ALS (LRR-14). Fourteen potential O-glycosylation sites are predicted: 8 are located towards the N- and C-terminal ends; 12 of these 14 sites are located on the outer convex surface and 2 on the inner concave surface. N- and C-terminal regions are rich in proline. In relation to the electrostatic potential, this model shows positively charged regions on the outer surface and a predominance of negatively charged regions on the inner concave surface.² Such structure may facilitate the interaction with the C-terminal region of IGFBP3, which is rich in basic residues and is therefore positively-charged.³

It was also shown that the removal of all negatively charged sialic acids on the glycosylated chains reduced the affinity of ALS for the binary complex but did not disrupt the formation of the ternary complex.⁶

Synthesis and regulation

ALS synthesis is mainly restricted to hepatocytes.⁷ Serum is probably the greatest source of extravascular ALS although in certain tissues synthesis also occurs locally. Using sensitive techniques, extrahepatic *IGFALS* gene expression has been found in the kidneys, developing bone, mammary glands during breastfeeding, thymus, and lungs.^{3,7}

Regardless of its source, extravascular ALS may regulate local IGF action by binding to the ternary complex.⁸

The initiation of ALS synthesis is one of the last events in the development of the IGF system; ALS is not detectable in humans at 27 weeks of gestation but it is present in infants born at term.⁹ Free ALS accounts for 30% of the total glycoprotein throughout fetal life. This percentage increases during childhood until reaching a peak of approximately 70% during puberty.¹⁰

GH is the most potent inducer of ALS mRNA in the liver and, therefore, of ALS plasma circulating levels.⁴ This is evidenced by the marked reduction or even the absence of ALS

levels among patients with GH deficiency.¹¹ Studies in rats have shown that such GH effects on the liver are direct and occur at the transcriptional level of the *IGFALS* gene.^{12,13}

There are also several conditions that reduce ALS serum levels, e.g., malnutrition, fasting, catabolic diseases, diabetes, brain injury, and cirrhosis.¹⁴⁻²⁰

Functions

The main and best-known function of ALS is to prolong the half-life of the binary complex IGF1-IGFBP3/IGFBP5. The half-life of free IGF1 is 12 minutes; however, the IGFBP-3/IGF-I complex with ALS prolongs IGF half-life to more than 12 hours. Thus, the ternary complex becomes the main IGF reservoir and regulates IGF bioavailability and bioactivity.²¹ ALS also acts by regulating IGF action in certain extravascular tissues, forming the complex at a local level. The inhibitory role of ALS on IGF actions is consistent with the observation that generalized overexpression of ALS causes growth retardation in 4- and 8-week-old mice.²²

It is worth noting that ALS has no affinity for free proteins, so the IGF1-IGFBP3/IGFBP5 binary complex needs to be formed before the ternary complex.⁸

ALS also plays an important role in the prevention of non-specific metabolic effects caused by IGFs, such as hypoglycemia. This is because IGFs in the ternary complex cannot cross the capillary endothelial barrier and activate the insulin receptor, thus restricting IGFs' insulin-like intrinsic effects.²³

Complete acid-labile subunit deficiency Effect on insulin-like growth factor system

The absence of circulating ALS causes a generalized deficiency of the so-called "IGF system," with reduced IGF1 and IGF2 levels; IGFBP3 levels are markedly reduced, and both IGFBP1 and IGFBP2 are also low.²⁴ A characteristic of such deficiency is a disproportionate reduction in IGF1 and IGFBP3 levels relative to the effect on postnatal growth because, in most cases, height before and after puberty ranges between -2 and -3 standard deviation score (SDS).²⁵

GH in these patients is normal or sometimes even high when the sample is collected spontaneously or using a stimulation test; such effect may be described as a result of IGF1 negative feedback deficiency on GH secretion.²⁶ In children with complete ALS deficiency (ALS-D) it has been observed a birth weight below the mean -2.23 to -0.08 SDS; this suggests a potential effect

on prenatal development, although its mechanism is still uncertain.²⁵

Metabolic effects

Among patients with ALS-D for whom data were collected, fasting glucose was normal. Insulin resistance was suggested in 10 out of 11 patients because they met 1 or more lab test criteria as follows: fasting blood insulin level > 15 mU/L, insulin peak > 150 mU/L post-glucose (oral glucose tolerance test), blood insulin level at 120 minutes > 75 mU/mL or a glucose homeostasis index > 3.²⁵

These data suggest that ALS-D has implications on hydrocarbon metabolism. The pathophysiological mechanisms involved in such alteration are still unknown. The slightly elevated GH levels reported in these patients may contribute to this deficiency in insulin action due to multiple mechanisms, such as an increase of free fatty acids because of the lipolytic effect, which is a signal intertwining effect between GH receptor and insulin receptor signaling pathways, among other factors.

Anyhow, this slight increase in GH levels does not seem to be the only cause of insulin resistance in these patients. It has been shown that IGF1 improves glucose absorption, especially in the skeletal muscle,²⁷ and it has been suggested that a marked reduction in IGF1 may contribute to the insulin resistance observed in these patients. A slight increase in GH secretion, a reduction in IGF1 levels or the interaction of these two factors may be the potential cause of the disorder in hydrocarbon metabolism.²¹

Bone effects

IGF1 plays a key role in bone tissue acquisition and maintenance, and ALS is responsible for the increase in IGF1 half-life; therefore, a reduced half-life of circulating IGF1 may be the cause of the effects on bone mineral density (BMD). A reduction in BMD has been described in 3 patients with ALS-D.^{28,29} This finding may be consistent with those reported in mice with ALS gene inactivating deletions, which showed significant differences compared to controls in terms of BMD, femur length, and cortical thickness.³⁰

Other effects

One half of patients with ALS-D have also shown delayed puberty, predominately males, although the mechanism of this effect has not been studied yet.²⁵

Effect of mutation on simple heterozygosity

To assess the effect of ALS gene mutations on simple heterozygosity, the International ALS Society conducted a study on family members of patients with ALS-D. They used data collected for 21 patients who were homozygotes or compound heterozygotes, and for 44 family members who were heterozygous carriers³⁶ or who lacked ALS gene mutations⁸. This study demonstrated a potential dose effect because homozygotes and compound heterozygotes were approximately 1.5 SDS shorter than heterozygous carriers, and, in turn, these were an average of 1 SDS shorter than individuals without mutations.²¹

However, in 2014, a family was described to have 3 members with simple heterozygosity for an *IGFALS* gene mutation that resulted in a premature stop codon, and their height ranged between -2 and -3.2 SDS.³¹ These data emphasize the need for more extensive studies to investigate the dose effect in detail and considering the severity of molecular damage.

When should complete acid-labile subunit deficiency be suspected?

ALS-D should be suspected in patients with the following:

- Normal or exaggerated response to GH stimulation test.

- Low IGF1 serum levels with profoundly reduced IGFBP3 serum levels.

- Mild growth retardation relative to the degree of IGF1 and IGFBP3 deficiency.

- Lack of response to a IGF1 generation test.

The following flow chart (*Figure 1*) is proposed for the assessment of children with short stature (< -2.5 SDS) and suspected ALS-D.

Clinical laboratory assessment

The first step when ALS-D is suspected is to check blood ALS levels. An enzyme immunoassay is the most commonly used tool to this effect. There are tests in the market to measure ALS levels that offer adequate specificity. This is a sandwich test that uses 2 monoclonal antibodies with high affinity against ALS.³²

In relation to the expected values for children and adolescents without somatotrophic axis disorders, several studies have reported that ALS serum levels are lower in neonates, increase continuously until reaching a peak during late puberty, and then slowly decrease throughout adulthood.^{4,10,33-35} In relation to preterm infants, their ALS levels are lower than those of term

infants.¹⁰ Several publications have reported differences in terms of sex, indicating that girls have higher ALS levels than boys³³⁻³⁵ whereas at least one report found no significant differences between male and female individuals.¹⁰

Molecular testing assessment

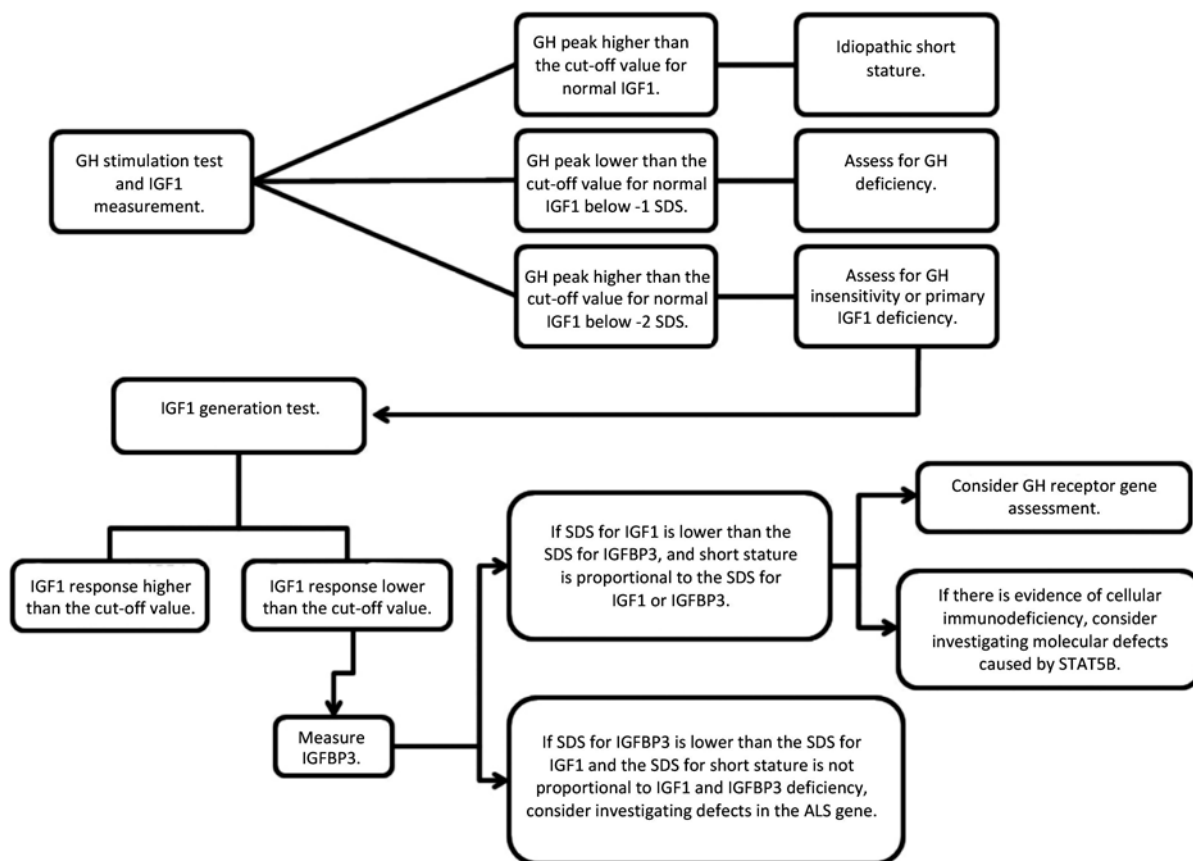
Once it has been checked that ALS serum levels are reduced or undetectable, the next step is to find the molecular origin of this condition. Tests to look for potential mutations are done using genomic DNA, which may be collected from peripheral blood leukocytes. Specific primers are applied to amplify the *IGFALS* gene using a polymerase chain reaction assay. DNA fragments are first visualized in agarose gel and subsequently sequenced. Such DNA sequencing is compared to normal *IGFALS* gene sequencing

to look for discrepancies.^{21,36} Any genomic variant observed should be tested using the databases available from the 1000 Genomes Project to assess its frequency in the reference population and classify it as a potential deleterious variant. *In silico* prediction studies serve as a strategy to guide the potential pathogenicity of the variant found. Recent studies have shown results on this type of testing.³⁷

Mutations

The first case of an inactivating mutation in the human *IGFALS* gene associated with short stature, GH insensitivity, and abnormally low IGF1 and IGFBP3 levels, causing a frameshift with a premature stop codon was detected in Argentina by Domené et al. in 2004.³⁸ Since that, 20 mutations have been identified (Figure 2).

FIGURE 1. Flow chart of the differential diagnosis of patients suspected of acid-labile subunit deficiency



SDS: standard deviation score; GH: growth hormone; IGF1: insulin-like growth factor-1; IGFBP3: insulin-like growth factor-binding protein; ALS: acid-labile subunit; STAT5B: signal transducer and activator of transcription 5B. Flow chart translated and modified by Domené et al., 2011.²¹

Twenty-four patients from 19 families have been reported to have one of these different 20 mutations described to date in the *IGFALS* gene together with congenital ALS-D. The 19 families come from various ethnic origins and countries of residence. Sixteen patients had a homozygous mutation and 9 had a compound heterozygous mutation^{21,24,29,36,38-40} (Table 1). Only 5 patients were girls, probably because mild short stature does not call the attention of parents, and this may result in an underestimation of the proportion of girls with this condition.

An autosomal recessive inheritance pattern has been demonstrated.²¹ In addition, simple heterozygous mutations have been identified.^{31,37,47}

The variety of *IGFALS* gene mutations, either homozygous, simple or compound heterozygous ones, covers most of the gene and are all located in the area encoded by exon 2 (Figure 2).

Clinical usefulness

Patients diagnosed with ALS-D fail to adequately respond to treatment with GH. Therefore, the main use for the assessment of children with clinical suspicion of ALS-D is trying to prevent metabolic, bone, and pubertal

development consequences that may affect their quality of life and avoid ineffective treatments.

DISCUSSION

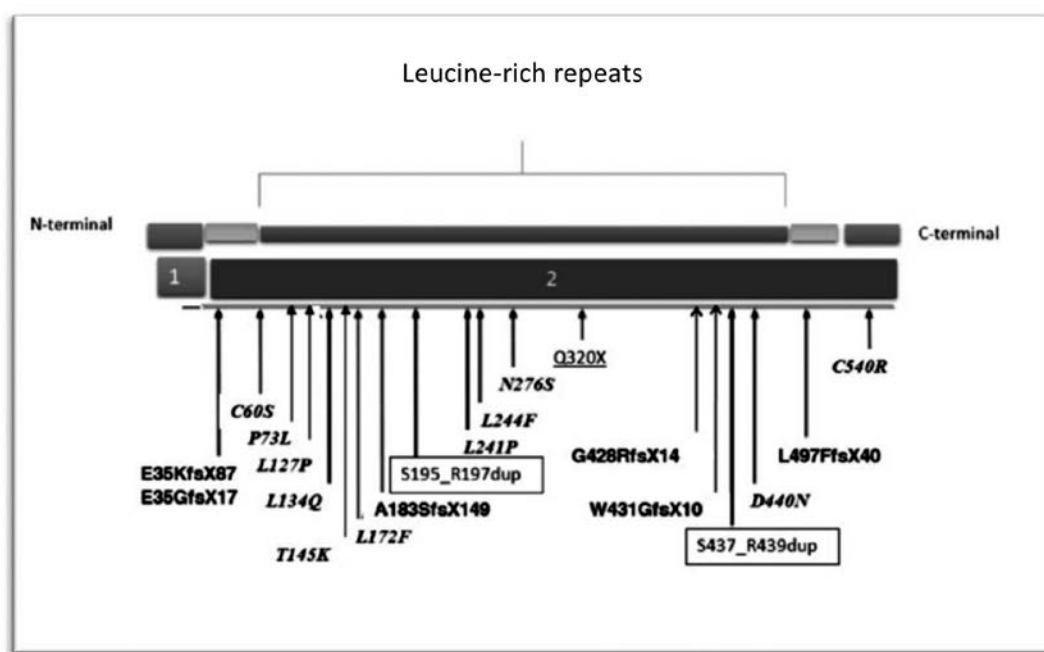
Over the past 12 years, since the description of the first patient with ALS-D, a comprehensive study of both the molecule and potential new mutations has been conducted, but there is still much to be learned.

It is important to understand how ALS-D affects hydrocarbon metabolism, bone metabolism, and pubertal development, as well as the gene dosage effect in relation to the severity of molecular damage.

On the contrary, advances have been made regarding the knowledge of the molecule, its structure, and how it is affected by missense mutations, and also on the differential diagnosis and alertness necessary to make a final diagnosis of these patients.

The importance of an adequate diagnosis in these children with short stature lies on the development of useful treatment strategies to prevent consequences and avoid ineffective hormonal replacement therapies, such as GH treatment and hormonal replacement to induce puberty. ■

FIGURE 2. Schematic of the 20 mutations found to date in the acid-labile subunit gene including their location



Mutations: underlined, nonsense; boxed, duplication; italics, missense; bold, frameshift.

Schematic developed based on Domené et al., 2011,²¹ and updated with the mutations found subsequently.

Acknowledgments

I would like to thank Alicia Belgorosky, M.D., Eduardo Chaler, M.D., Patricia Pennici, M.D., Mercedes Maceiras, M.D., Dolores Urso, M.D., Melina Pelanda, M.D., and Juan Manuel Lazzati, M.D., for their corrections and valuable collaboration with this study.

REFERENCES

1. Suwanichkul A, Boisclair YR, Olney RC, et al. Conservation of a growth hormone-responsive promoter element in the human and mouse acid-labile subunit genes. *Endocrinology* 2000;141(2):833-8.
2. David A, Kelley LA, Sternberg MJ. A new structural model of the acid-labile subunit: Pathogenetic mechanisms of short stature-causing mutations. *J Mol Endocrinol* 2012;49(3): 213-20.
3. Janosi JB, Ramsland PA, Mott MR, et al. The Acid-labile Subunit of the Serum Insulin-like Growth Factor-binding Protein Complexes. Structural determination by molecular modeling and electron microscopy. *J Biol Chem* 1999;274(33):23328-32.
4. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. *Horm Res* 1994;42(4-5): 140-4.
5. Twigg SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J Biol Chem* 1998;273(11):6074-9.
6. Janosi JB, Firth SM, Bond JJ, et al. N-Linked Glycosylation and Sialylation of the Acid-labile Subunit. *J Biol Chem* 1999;274(9):5292-8.
7. Chin E, Zhou J, Dai J, et al. Cellular Localization and Regulation of Gene Expression for Components of the Insulin-Like Growth Factor Ternary Binding Protein Complex. *Endocrinology* 1994;134(6):2498-504.
8. Boisclair YR, Rhoads RP, Ueki I, et al. The acid-labile subunit (ALS) of the 150 kDa IGF-binding protein complex: An important but forgotten component of the circulating IGF system. *J Endocrinol* 2001;170(1):63-70.
9. Lewitt MS, Scott FP, Clarke NM, et al. Developmental regulation of circulating insulin-like growth factor-binding proteins in normal pregnancies and in pre-eclampsia. *Prog Growth Factor Res* 1995;6(2-4):475-80.

TABLE 1. Homozygous or compound heterozygous mutations found in 24 patients with complete acid-labile subunit deficiency

Year of publication	Mutation	Mutation type	Homozygous/heterozygous	Ethnic origin	Patient number	Reference
2004	p.E35KfsX87	FS, PSC	Homozygous	Argentine	1	(38)
2006	P.D440N	MS	Homozygous	Turkish	2	(45)
2007	P.C540R p.S195_R197dup	MS DWRF	Compound heterozygous	Norwegian/German	3, 4, 5	(24)
2008	p.N276S	MS	Homozygous	Spanish	6,7	(40)
	p.Q320X	NS	Homozygous	Spanish	8	(40)
	p.L497FfsX40	FS, PSC	Homozygous	Kurdish	9, 10, 11	(41)
2009	p.L437 L439dup	DWRF	Homozygous	Mayan	12	(29)
	p.C60S P.L244F	MS MS	Compound heterozygous	Jewish/Eastern European/Icelandic/European	13	(29)
	p.L134Q	MS	Homozygous	Hindu/Pakistani	14	(29)
	p.P73L P.L241P	MS MS	Compound heterozygous	Ashkenazi Jew	15	(29)
	p.L172F	MS	Homozygous	Swedish	16	(44)
	P.L172F p.S195_R197dup	MS DWRF	Compound heterozygous	Swedish	17	(44)
	p.N276S p.E35GfsX17	MS FS, PSC	Compound heterozygous	Spanish	18,19	(43)
2010	P.L134Q p.A183SfsX149	MS FS, PSC	Compound heterozygous	British Asian	20	(42)
	p.P73L	MS	Homozygous	British Asian	21	(42)
2013	P.T145K	MS	Homozygous	Turkish	22	(46)
2014	P.L127P	MS	Homozygous	Arab-Muslim	23	(39)
	p.W431GfsX10	FS, PSC	Homozygous	Moroccan	24	(36)

FS: frameshift; PSC: premature stop codon; MS: missense; NS: nonsense; DWRF: duplication of 3 amino acids within the reading frame.

10. Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, et al. Normative data for total and free acid-labile subunit of the human insulin-like growth factor-binding protein complex in pre- and full-term newborns and healthy boys and girls throughout postnatal development. *Horm Res* 2000;53(3):148-53.
11. Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, de A Barretto ES, et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4118-26.
12. Ooi GT, Cohen FJ, Tseng LY, et al. Growth hormone stimulates transcription of the gene encoding the acid-labile subunit (ALS) of the circulating insulin-like growth factor-binding protein complex and ALS promoter activity in rat liver. *Mol Endocrinol* 1997;11(7):997-1007.
13. Ooi GT, Hurst KR, Poy MN, et al. Binding of STAT5a and STAT5b to a Single Element Resembling a gamma-Interferon- Activated Sequence Mediates the Growth Hormone Induction of the Mouse Acid-Labile Subunit Promoter in Liver Cells. *Mol Endocrinol* 1998;12(5):675-87.
14. Dai J, Scott CD, Baxter RC. Regulation of the acid-labile subunit of the insulin-like growth factor complex in cultured rat hepatocytes. *Endocrinology* 1994;135(3):1066-72.
15. Bereket A, Wilson TA, Blethen SL, et al. Regulation of the acid-labile subunit of the insulin-like growth factor ternary complex in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and severe burns. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1996;44(5):525-32.
16. Lang CH, Fan J, Frost RA, et al. Regulation of the insulin-like growth factor system by insulin in burn patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2474-80.
17. Lang CH, Liu X, Nystrom GJ, et al. Acute response of IGF-I and IGF binding proteins induced by thermal injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278(6):E1087-96.
18. Oster MH, Levin N, Fielder PJ, et al. Developmental differences in the IGF-I system response to severe and chronic calorie malnutrition. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 1):E646-53.
19. Fukuda I, Hotta M, Hizuka N, et al. Decreased serum levels of acid-labile subunit in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):2034-6.
20. Møller S, Juul A, Becker U, et al. The acid-labile subunit of the ternary insulin-like growth factor complex in cirrhosis: relation to liver dysfunction. *J Hepatol* 2000;32(3):441-6.
21. Domené HM, Hwa V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit (ALS) deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(1):101-13.
22. Modric T, Shi Z, Rajkumar K, et al. Growth retardation of transgenic mice overexpressing insulin-like growth factor binding protein-3 and acid labile subunit. In: Proceedings of the 5th International Symposium on Insulin-like Growth Factors. Brighton, United Kingdom, oct 31-nov 4, 1999:393.
23. Zapf J, Hauri C, Futo E, et al. Intravenously injected insulin-like growth factor (IGF) I/IGF binding protein-3 complex exerts insulin-like effects in hypophysectomized, but not in normal rats. *J Clin Invest* 1995;95(1):179-86.
24. Domené HM, Scaglia PA, Lteif A, et al. Phenotypic effects of null and haploinsufficiency of acid-labile subunit in a family with two novel IGFALS gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4444-50.
25. Domené HM, Hwa V, Argente J, et al. Human Acid-Labile Subunit Deficiency: Clinical, Endocrine and Metabolic Consequences. *Horm Res* 2009;72(3):129-41.
26. Domené HM, Scaglia PA, Jasper HG. Deficiency of the insulin-like growth factor-binding protein acid-labile subunit (ALS) of the circulating ternary complex in children with short stature. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;7(4):339-46.
27. Dohm GL, Elton CW, Raju MS, et al. IGF-I-stimulated glucose transport in human skeletal muscle and IGF-I resistance in obesity and NIDDM. *Diabetes* 1990;39(9):1028-32.
28. Domené HM, Bengolea S V, Jasper HG, et al. Acid-labile subunit deficiency: Phenotypic similarities and differences between human and mouse. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (5 Suppl):43-6.
29. Fofanova-Gambetti V, Hwa V, Kirsch S, et al. Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF-I/IGFBP-3 deficiency in children of different ethnic origins. *Horm Res* 2009;71(2):100-10.
30. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002;110(6):771-81.
31. Grandone A, Miraglia del Giudice E, Cirillo G, et al. Clinical features of a new acid-labile subunit (IGFALS) heterozygous mutation: anthropometric and biochemical characterization and response to growth hormone administration. *Horm Res Paediatrics* 2014;81(1):67-72.
32. Stadler S, Wu Z, Dressendörfer RA, et al. Monoclonal anti-acid-labile subunit oligopeptide antibodies and their use in a two-site immunoassay for ALS measurement in humans. *J Immunol Methods* 2001;252(1-2):73-82.
33. Ertl DA, Gleiss A, Sagmeister S, et al. Determining the normal range for IGF-I, IGFBP-3 and ALS: New reference data based on current internal standards. submitted. *Wien Med Wochenschr* 2014;164(17-18):343-52.
34. Nimura A, Katsumata N, Horikawa R, et al. Acid-labile subunit (ALS) measurements in children. *Endocr J* 2000;47(Suppl):S111-4.
35. Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12): 4408-15.
36. Poukoulidou T, Kowalczyk J, Metherell L, et al. A novel homozygous mutation of the IGFALS gene in a female adolescent: indirect evidence for a contributing role of the circulating IGF-I pool in the pubertal growth spurt. *Horm Res Paediatrics* 2014;81(6):422-7.
37. Martucci LC, Gutiérrez ML, Karabatas LM, et al. Assessment of pathogenicity of natural IGFALS gene variants by in silico bioinformatics tools and invitro functional studies. *Mol Cell Endocrinol* 2016;429:19-28.
38. Domené HM, Bengolea S V, Martínez AS, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 2004;350(6):570-7.
39. Hess O, Khayat M, Hwa V, et al. A novel mutation in IGFALS, c.380T>C (p.L127P), associated with short stature, delayed puberty, osteopenia and hyperinsulinaemia in two siblings: insights into the roles of insulin growth factor-1 (IGF1). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(6):838-44.
40. Heath KE, Argente J, Barrios V, et al. Primary Acid-Labile Subunit Deficiency due to Recessive IGFALS Mutations Results in Postnatal Growth Deficit Associated with Low Circulating Insulin Growth Factor (IGF)-I, IGF Binding Protein-3 Levels, and Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1616-24.
41. van Duyvenvoorde HA, Kempers MJE, Twickler TB, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel mutation of the acid-labile subunit. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):113-20.
42. David A, Rose SJ, Miraki-Moud F, et al. Acid-labile subunit deficiency and growth failure: Description of two novel cases. *Horm Res Paediatr* 2010;73(5):328-34.
43. Gallego-Gómez E, Sánchez del Pozo J, Rojo J, et al. Nov-

- el compound heterozygous IGFALS mutation associated with impaired postnatal growth and low circulating IGF-I and IGFBP-3 levels. *Horm Res* 2009;72(Suppl 3):90-1.
44. Bang P, Fureman A, Nilsson A, et al. A novel missense mutation of the ALSIGF gene causing a L172F substitution in LRR6 is associated with short stature in two Swedish children homozygous or compound heterozygous for the mutation. *Horm Res* 2009;72(Suppl 3):86.
45. Hwa V, Haeusler G, Pratt KL, et al. Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1826-31.
46. Schreiner F, Schoenberger S, Koester B, et al. Novel acid-labile subunit (IGFALS) mutation p.T145K (c.434C>A) in a patient with ALS deficiency, normal stature and immunological dysfunction. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):424-30.
47. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: Impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr* 2014;80(6):413-23.

Normoblastemia multinuclear en un recién nacido secundaria a hipoxia

Multinucleated normoblastemia in a newborn secondary to hypoxia

Dra. Gozdem Kayki^a, Dr. Davut Bozkaya^b, Dra. Melek Buyukeren^b, Dra. Betul Tavit^c y Dra. Sule Yigit^b

RESUMEN

Es posible detectar normoblastos en los frotis de sangre periférica de los recién nacidos. En general, la cantidad de normoblastos por cada 100 leucocitos está en el intervalo de 0 a 10. Se observan con más frecuencia de lo usual ante una situación de hipoxia porque la hipoxia intrauterina aumenta la producción de eritrocitos. Sin embargo, no se había informado antes un caso de normoblastos multinucleados en un recién nacido a causa de la hipoxia. Presentamos el caso de un recién nacido con normoblastos multinucleados secundarios a hipoxia intrauterina. Este caso es importante porque es la primera vez que se han detectado normoblastos multinucleados en el frotis de sangre periférica de un recién nacido hipóxico.

Palabras clave: normoblastos multinucleados, hipoxia, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e217>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e217>

Cómo citar: Kayki G, Bozkaya D, Buyukeren M, et al. Normoblastemia multinuclear en un recién nacido secundaria a hipoxia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e217-e219.

INTRODUCCIÓN

El normoblasto es un precursor en el desarrollo eritrocitario. Estos eritrocitos nucleados se observan en el frotis de sangre periférica de los recién nacidos.¹ En general, la cantidad

de normoblastos por cada 100 leucocitos se encuentra en el intervalo de 0 a 10.^{2,3} Si se produce la hipoxia, el recuento de normoblastos puede ser mayor a 10, porque la hipoxia es el principal regulador de la producción de eritrocitos.^{2,4}

Los normoblastos multinucleados se han detectado en el frotis de la aspiración de médula ósea de pacientes con anemia diseritropoyética congénita de tipo II y III; en el frotis de sangre periférica de un paciente con el tipo II de esta enfermedad.⁵ Los normoblastos multinucleados también pueden observarse en la mielodisplasia y la eritroleucemia.⁵ No obstante, la hipoxia no se había presentado como un causante de la presencia de normoblastos multinucleados hasta ahora. En este artículo, presentamos este caso de normoblastemia multinuclear en un recién nacido secundaria a hipoxia.

A propósito de un caso

Tras un embarazo normal, un bebé de sexo masculino nacido a término (38 semanas) por parto vaginal espontáneo de una madre de 38 años, con 4 embarazos y 4 partos previos. El cordón umbilical se enredó alrededor del cuello durante el parto. Los puntajes de Apgar fueron 6 en el minuto 1 y 9 en el minuto 5. El líquido amniótico era transparente. El peso al nacer fue de 3900 g. El recién nacido presentó taquipnea y succión inadecuada a la sexta hora de vida. Se tomó una muestra de sangre. El hemograma completo automatizado mostró valores de hemoglobina (Hb) de 19 g/dl, recuento de leucocitos de $96,5 \times 10^9/l$; y recuento de plaquetas de $55 \times 10^9/l$. Se derivó al paciente de un hospital local por una posible leucemia y se lo ingresó en la unidad de terapia intensiva neonatal de nuestro hospital.

Al momento del ingreso, las constantes vitales eran normales. En el examen físico se observó piel seca, descamación generalizada, disminución de la grasa subcutánea, hemorragia subconjuntiva y ubicación del hígado 2 cm por debajo del margen costal derecho. En el análisis del hemograma completo se notó lo siguiente: Hb 18,5 g/dl; recuento de leucocitos, $79 \times 10^9/l$; y recuento de plaquetas, $50 \times 10^9/l$. En el frotis

- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Hacettepe Üniversitesi, Turquía.
- División de Neonatología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Hacettepe Üniversitesi, Turquía.
- División de Hematología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Hacettepe Üniversitesi, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Gozdem Kayki: gozdemkayki@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-5-2016

Aceptado: 20-2-2017

de sangre periférica del paciente, la cantidad de normoblastos era de 360 por cada 100 leucocitos. La mayoría de estos normoblastos era binucleado o multinucleado (Figura 1). El recuento real de leucocitos fue aproximadamente de $17 \times 10^9/l$; la presencia de numerosos normoblastos aumenta el recuento de leucocitos en el analizador del hemograma completo automatizado. Los marcadores bioquímicos fueron: bilirrubina total/bilirrubina directa: 13,1/0,7 mg/dl; nitrógeno ureico en sangre, 13,8 mg/dl, y creatinina, 1,7 mg/dl. En el análisis de gases sanguíneos se observaron los siguientes valores: pH: 7,24; pCO_2 : 34 mmHg; pO_2 : 40 mmHg; y HCO_3^- : 17 mmol/l. No se detectó incompatibilidad ABO y la prueba de Coombs fue negativa.

El paciente recibió alimentación oral e hidratación intravenosa. En el segundo día de hospitalización, recibió fototerapia cuando su nivel de bilirrubina fue de 15,6 mg/dl. En el quinto día de hospitalización, los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina volvieron a valores normales. El nitrógeno ureico en sangre disminuyó hasta 3,1 mg/dl y la creatinina disminuyó a 0,59 mg/dl. Luego se retiró la hidratación intravenosa de sostén. Un radiólogo realizó ecografías abdominales y craneales y las evaluó como normales. La actividad y succión del paciente mejoraron día a día. En el décimo día de hospitalización, el recuento de normoblastos fue de 2 por cada 100 leucocitos en el frotis de

sangre periférica (Tabla 1). El paciente recibió el alta a los 15 días. No se recibió información del seguimiento.

DISCUSIÓN

Los normoblastos pueden detectarse dentro del intervalo de 0 a 10 por cada 100 leucocitos en el frotis de sangre periférica de recién nacidos durante los primeros 5 días de vida.¹ Debido a la inmadurez del sistema reticuloendotelial, es posible que ocurra hipoesplenismo durante el período neonatal. En general, los normoblastos circulantes provienen de la médula ósea y se eliminan a través del bazo. En consecuencia, es posible detectar normoblastos en el frotis de sangre periférica de los recién nacidos.¹ Asimismo, si aumentan los componentes celulares, la capacidad del bazo se ve excedida y pueden observarse más normoblastos de lo habitual en los frotis de sangre periférica.¹ En circunstancias que aumentan la producción de precursores eritrocitarios, como la diabetes mellitus materna, el retraso del crecimiento intrauterino y la hipoxia, el recuento de normoblastos puede ser de más de 10 por cada 100 leucocitos.¹⁻³

Al ocurrir la hipoxia, según la magnitud de la disminución de los niveles de oxígeno en los tejidos, la eritropoyetina aumenta para promover una mayor producción de eritrocitos. Por lo tanto, los niveles elevados de eritropoyetina provocan un aumento en la producción de eritoblastos en la médula ósea, lo cual puede aumentar la cantidad de normoblastos en el frotis de sangre periférica.⁶ En estudios previos, se ha demostrado que los normoblastos pueden ser un marcador de hipoxia fetal.^{2,3,7,8} De acuerdo con el estudio realizado por Fox H y col., es posible que exista una relación entre el recuento de normoblastos y la duración de la hipoxia.⁷ En una hipoxia de corta duración, no se cuenta con tiempo suficiente para que aumente la producción de normoblastos.⁷ El tiempo transcurrido entre el aumento de la eritropoyetina causado por la hipoxia y la aparición de normoblastos debería ser aproximadamente de 36 a 48 horas.⁹ Por lo tanto, en nuestro caso, los niveles tan altos de

FIGURA 1. Normoblastos multinucleados en el frotis de sangre periférica

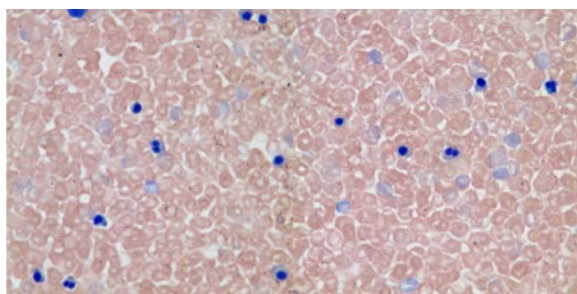


TABLA 1. Normoblastos y recuento de leucocitos en el analizador de hemograma completo automatizado

	Día 1	Día 2	Día 4	Día 5	Día 10
Recuento de normoblastos (por cada 100 leucocitos)	360	320	340	280	2
Recuento de leucocitos en el analizador de hemograma completo automatizado ($\times 10^9/l$)	79,3	54,4	42,7	26,9	12

normoblastos pueden explicarse no solo por la hipoxia aguda causada por la circular de cordón, sino también por la hipoxia intrauterina. Los hallazgos de trastornos de la maduración también respaldaron esta idea, dado que la hipoxia intrauterina es una causa conocida de trastornos de la maduración.⁴

La característica distintiva de este caso es la presencia de normoblastos multinucleados en el frotis de sangre periférica. Los normoblastos multinucleados también se han observado en pacientes con anemia diseritropoyética congénita de tipos II y III.¹⁰ En pacientes con el tipo II de esta enfermedad, también se observan anemia leve, ictericia, esplenomegalia o hepatomegalia.⁵ Liljeholm y col. han demostrado que ocurre una disminución de la citocinesis debido a la mutación del gen *KIF23* en el tipo III,¹¹ y el gen *KIF23* codifica una proteína que regula la separación celular durante la mitosis.⁵ Por lo tanto, es posible observar normoblastos multinucleados en pacientes con anemia diseritropoyética congénita de tipo III.¹¹ El diagnóstico de los tipos II y III de este trastorno suele establecerse a mayor edad, porque los síntomas son más leves. La eritroleucemia y la mielodisplasia también pueden causar la presencia de normoblastos multinucleados.⁵ Sin embargo, nuestro caso no podía explicarse por ninguna de estas tres afecciones. Si la causa de los normoblastos multinucleados hubiese sido la diseritropoyesis, se hubiesen observado también la disminución de los niveles de hemoglobina y la presencia de anemia. Sin embargo, los niveles de hemoglobina de nuestro paciente siempre estuvieron dentro del intervalo normal. Asimismo, los síntomas del paciente comenzaron durante el período neonatal pero fueron transitorios, lo cual sugiere que no se trata de anemia diseritropoyética congénita de tipo II o III. El motivo del fenómeno

multinuclear puede ser el aumento de la producción de eritoblastos secundario a la hipoxia. Por primera vez, se observa la presencia de normoblastos multinucleados secundarios a la hipoxia. Parece razonable asumir que la hipoxia crónica y la hipoxia aguda adicional debido a la circular de cordón pudieron ser la causa de los normoblastos multinucleados observados en los frotis de sangre periférica de nuestro paciente. ■

REFERENCIAS

1. Constantino BT, Cogionis B. Nucleated RBCs- Significance in the peripheral blood film. *Lab Med* 2000;31(4):223-9.
2. Phelan JP, Ahn MO, Korst LM, et al. Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1380-4.
3. Korst LM, Phelan JP, Ahn MO, et al. Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4 Pt 1):843-6.
4. Lanskowsky P. Polycythemia. En: Lanskowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. London: Elsevier; 2011. Págs.257-71.
5. Lerner NB. Congenital Dyserythropoietic Anemias. En: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. Pág.1654.
6. Soothill PW, Nicolaides KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6579):1051-3.
7. Fox H. The incidence and significance of nucleated erythrocytes in the foetal vessels of the mature human placenta. *J Obstet Gynaec Brit Commonw* 1967;74(1):40-3.
8. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1500-5.
9. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):210-2.
10. Fukuda MN. Congenital dyserythropoietic anaemia type II (HEMPAS) and its molecular basis. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6(2):493-511.
11. Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, *KIF23*. *Blood* 2013;121(23):4791-9.

Multinucleated normoblastemia in a newborn secondary to hypoxia

Gozdem Kayki, M.D.^a, Davut Bozkaya, M.D.^b, Melek Buyukeren, M.D.^b, Betul Tavil, M.D.^c and Sule Yigit, M.D.^b

ABSTRACT

Normoblasts may be seen in peripheral blood smear of newborns. The number of normoblasts per 100 white blood cells is generally in the range of 0-10. They can be seen more common than usual in hypoxic condition, because intrauterine hypoxia increases the production of red blood cells. However, multinucleated normoblasts in a newborn caused by hypoxia haven't been reported before. We present a newborn with multinucleated normoblasts secondary to intrauterine hypoxia. This case is important, because it is the first time multinucleated normoblasts in peripheral blood smear of a hypoxic newborn has been detected.

Key words: multinucleated normoblasts, hypoxia, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e217>

To cite: Kayki G, Bozkaya D, Buyukeren M, et al. Multinucleated normoblastemia in a newborn secondary to hypoxia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e217-e219.

INTRODUCTION

Normoblast is a precursor in erythroid series. These nucleated red blood cells can be seen in peripheral blood smear of newborns.¹ The number of normoblasts per 100 white blood cells is generally in the range of 0-10.^{2,3} If there is a hypoxic condition, normoblast count may be higher than 10, because hypoxia is the major regulator of production of red blood cells (RBCs).^{2,4}

Multinucleated normoblasts have been demonstrated in bone marrow aspiration smears of patients with congenital dyserythropoietic anemia (CDA) type II and type III; in peripheral blood smear of a patient with CDA type II.⁵ Multinucleated normoblasts can also be seen in myelodysplasia and erythroleukemia.⁵ However, hypoxia hasn't been presented as a reason of multinucleated normoblasts until now. Here, we report this case of multinucleated normoblastemia of a newborn secondary to hypoxia.

CASE REPORT

Following an uneventful pregnancy, a full-term (38 weeks), male infant was born by spontaneous vaginal delivery to a 38-year-old gravida 4, para 4 mother. Umbilical cord had wrapped around his neck on the delivery. Apgar scores were 6 and 9 at 1 and 5 minutes. Amniotic fluid was clear. Birth weight was 3900 g. The baby presented with tachypnea and poor sucking at 6th hour of his life. Blood sample was taken. In automated complete blood count, his hemoglobin (Hb) was 19 g/dL; white blood cell count, $96.5 \times 10^9/L$; and platelets count, $55 \times 10^9/L$. The baby was referred from a local hospital because of probable leukemia and was admitted to the neonatal intensive care unit of our hospital.

On admission, the vital signs were normal. Physical examination revealed dry skin, widespread desquamation, decreased subcutaneous fat, subconjunctival hemorrhage, and liver 2-cm below right costal margin. His complete blood count analysis showed: Hb 18.5 g/dL; white blood cell count, $79 \times 10^9/L$; and platelet count, $50 \times 10^9/L$. In his peripheral blood smear; the number of normoblasts was 360 per 100 white blood cells. Most of these normoblasts were binucleated or multinucleated (*Figure 1*). The real leukocyte count was approximately $17 \times 10^9/L$; the presence of numerous normoblasts have increased the white blood cell count in automated complete blood count analyzer. The biochemical markers were: total bilirubin/direct bilirubin was 13.1/0.7mg/dL; blood urea nitrogen, 13.8 mg/dL, and creatinine, 1.7 mg/dL. Venous blood gas analysis revealed that pH was 7.24; pCO_2 , 34 mmHg; pO_2 , 40 mmHg; and HCO_3 , 17 mmol/L.

a. Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey.

b. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey.

c. Division of Pediatric Hematology, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey.

E-mail Address:

Gozdem Kayki, M.D. gozdemkayki@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-27-2016

Accepted: 2-20-2017

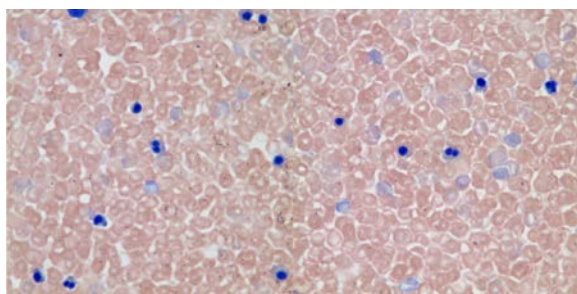
There wasn't any ABO incompatibility and direct Coombs test was negative.

Oral feeding and intravenous hydration were administered to the baby. On the 2nd day of hospitalization the baby received phototherapy when total bilirubin level was 15.6 mg/dL. On the 5th day of hospitalization, blood urea nitrogen and creatinine levels became to normal values. Blood urea nitrogen decreased to 3.1 mg/dL and creatinine decreased to 0.59 mg/dL. Then, the intravenous hydration support was stopped. Abdominal and cranial ultrasounds were performed by a radiologist and evaluated as normal. Baby's activity and sucking became much better day-by-day. On the 10th day of hospitalization, normoblast counted was 2 per 100 white blood cells in peripheral blood smear (Table 1). On the 15th day, the baby was discharged. There was no information about his follow-up.

DISCUSSION

Normoblasts can be seen in a range of 0-10 for every 100 WBC in peripheral blood smear in newborns during the first 5 days of their life.¹ Due to the immaturity of reticuloendothelial system, hyposplenism may occur in neonatal period. Generally, normoblasts in circulation, which leak from bone marrow, are cleared in spleen. That's the reason why normoblasts can be seen in peripheral blood smears of newborns.¹

FIGURE 1. Multinucleated normoblasts in peripheral blood smear



Furthermore, if cellular components increase, the capacity of spleen is overcome and normoblasts can be seen more than usual in peripheral blood smears.¹ In conditions with an increase in production of erythroid precursors including maternal diabetes mellitus, intrauterine growth retardation, and hypoxia; normoblast count can be more than 10 for every 100 WBC.¹⁻³

At hypoxia, depending on the decrease of oxygen content in tissues, erythropoietin increases for red blood cell production. Therefore; high erythropoietin levels result in elevated production of erythroblasts in bone marrow and there can be more normoblasts in peripheral blood smear.⁶ Previous studies showed that normoblasts could be a marker of fetal hypoxia.^{2,3,7,8} According to the study reported by Fox H et al., there can be a relationship with normoblast count and duration of hypoxia.⁷ In case of a short duration of hypoxia, there can not be enough time to increase normoblast production.⁷ The time between the increase of erythropoietin caused by hypoxia and the appearance of normoblasts should be at least 36-48 hours.⁹ Therefore, in our case, very high levels of normoblasts may be explained not only by acute hypoxia due to wrapping of the cordon, but also by intrauterine chronic hypoxia. The findings of dysmaturity also supported this idea, because intrauterine hypoxia is known a cause of dysmaturity.⁴

The distinctive feature of this case is the presence of multinucleated normoblasts in peripheral blood smear. Multinucleated normoblasts have also been demonstrated in patients with congenital dyserythropoetic anemia type II and type III.¹⁰ Normocytic mild anemia, jaundice, splenomegaly, or hepatomegaly is typically seen in patients with CDA type II.⁵ Liljeholm et al., have shown failure of cytokinesis occurs due to *KIF23* gene mutation in CDA type III,¹¹ and *KIF23* gene encodes a protein that regulates cell separation during mitosis.⁵ Therefore multinucleated normoblasts can be seen in patients with CDA type III.¹¹ Diagnoses of CDA type II and III are generally made later in life, because their symptoms are milder. Besides,

TABLE 1. Normoblast and WBC count in automated complete blood count analyzer

	1 st day	2 nd day	4 th day	5 th day	10 th day
Normoblast count (per 100 WBC)	360	320	340	280	2
WBC count in automated complete blood count analyzer (x10 ⁹ /L)	79,3	54,4	42,7	26,9	12

erythroleukemia and myelodysplasia maybe other reasons of multinucleated normoblasts.⁵ However, our case could not be explained by these conditions. If dyserythropoiesis was the reason for multinucleated normoblasts, decreased hemoglobin level and anemia would be seen. However, hemoglobin levels of our patient were always in a normal range. Moreover, the patient's symptoms that began in neonatal period were transient; which was not suggestive for CDA type II or III. The reason of multinuclearity may be the increase in production of erythroblasts secondary to hypoxia. For the first time, multinucleated normoblasts have been shown secondary to hypoxia. It seems reasonable to assume that chronic hypoxia and additional acute hypoxia due to cord wrapping may be the cause for multinucleated normoblasts seen in our patient's peripheral blood smears. ■

REFERENCES

1. Constantino BT, Cogionis B. Nucleated RBCs- Significance in the peripheral blood film. *Lab Med* 2000;31(4):223-9.
2. Phelan JP, Ahn MO, Korst LM, et al. Nucleated red blood cells: a marker for fetal asphyxia? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1380-4.
3. Korst LM, Phelan JP, Ahn MO, et al. Nucleated red blood cells: an update on the marker for fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4 Pt 1):843-6.
4. Lanszkowsky P. Polycythemia. In: Lanszkowsky P, ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed. London: Elsevier; 2011:257-71.
5. Lerner NB. Congenital Dyserythropoietic Anemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, et al, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1654.
6. Soothill PW, Nicolaidis KH, Campbell S. Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, hypoglycaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6579):1051-3.
7. Fox H. The incidence and significance of nucleated erythrocytes in the foetal vessels of the mature human placenta. *J Obstet Gynaec Brit Commonw* 1967;74(1):40-3.
8. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1500-5.
9. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):210-2.
10. Fukuda MN. Congenital dyserythropoietic anaemia type II (HEMPAS) and its molecular basis. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6(2):493-511.
11. Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, KIF23. *Blood* 2013;121(23):4791-9.

Síndrome de Loeys-Dietz, 3 generaciones, 4 casos familiares

Loeys-Dietz Syndrome, 3 generations, 4 familial cases

Dr. Carlos F. Rosental^a, Dra. Silvina Neiling^a, Dra. Natalia Napoli^b, Dra. Claudia Villalba^a, Dr. Jorge Barretta^b y Dr. Horacio Capelli^a

RESUMEN

El síndrome de Loeys-Dietz es una enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por aneurismas aórticos, tortuosidad arterial generalizada, hipertelorismo y úvula bífida o paladar hendido. La complicación cardiovascular más grave es la disección aórtica.

Se presentan cuatro casos familiares de este síndrome en tres generaciones, todos con dilatación aórtica grave, y se describen sus aspectos diagnósticos, indicación y tratamiento quirúrgico, como así también pautas de seguimiento.

Palabras clave: síndrome de Loeys-Dietz, aneurisma aórtico, disección aórtica.

ABSTRACT

Loeys-Dietz Syndrome is an autosomal dominant disease with aortic aneurysms, arterial tortuosity with hypertelorism and bifid uvula. We describe four familial cases within three generations. The diagnosis, surgical management and follow-up will be addressed.

Key words: Loeys-Dietz syndrome, aortic aneurysm, aortic dissection.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e220>

Cómo citar: Rosental CF, Neiling S, Napoli N, et al. Síndrome de Loeys-Dietz, 3 generaciones, 4 casos familiares. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e220-e224.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Loeys-Dietz (*Loeys-Dietz Syndrome*; LDS, por sus siglas en inglés) es un trastorno del tejido conectivo descrito por primera vez en 2005.^{1,2} Se trata de una patología de transmisión autosómica dominante caracterizada, principalmente, por presentar aneurismas

aórticos, tortuosidad arterial generalizada, hipertelorismo y úvula bífida o paladar hendido. También puede presentar manifestaciones esqueléticas, como escoliosis, pectus carinatum o excavatum y laxitud articular.¹⁻³

El compromiso de la aorta torácica con alto riesgo de aneurismas y posterior disección es la complicación más grave y demanda una actitud intervencionista temprana ante el hallazgo de una dilatación aórtica significativa.⁴

Afecta tanto a hombres como a mujeres sin distinción étnica. Se desconoce la prevalencia de este síndrome. Es probable que existan pacientes con diagnóstico de alguna otra enfermedad del tejido conectivo que presentan LDS, especialmente, aquellos pacientes con síndrome de Marfan diagnosticados como Marfan "atípico".

Se presentan cuatro casos familiares con LDS en tres generaciones, todos con dilatación aórtica grave, y se mencionan sus aspectos diagnósticos, indicación y tratamiento quirúrgico y pautas de seguimiento.

Presentación del caso

Un niño de 14 años llegó a la consulta cardiológica derivado por su pediatra por presentar un soplo sistólico. Refirió como antecedentes familiares una abuela materna fallecida por disección aórtica.

Al momento del examen físico, se destacaba la presencia de hipertelorismo y, en la auscultación, un soplo sistólico y un clic de eyección sugestivo de válvula aórtica bicúspide. El electrocardiograma era acorde a la edad. En la telerradiografía de tórax, se observaba una silueta cardíaca de tamaño normal, pero con un botón aórtico prominente y flujo pulmonar conservado. En el ecocardiograma doppler color, se constató dilatación significativa de aorta ascendente.

Ante la sospecha de encontrarse frente a un niño con LDS, se revisó la cavidad oral y se detectó la presencia de úvula bífida (*Figura 1*). La madre refirió que su madre, también operada de una disección aórtica, presentaba la misma úvula característica y la recordaba como "campanita doble".

a. Hospital General de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

b. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Carlos F. Rosental: cfrosental@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-9-2016

Aceptado: 21-3-2017

Para optimizar la dimensión y extensión de la dilatación aórtica, se indicó una resonancia magnética nuclear cardíaca. Este estudio demostró que la dilatación aórtica incluía toda la aorta ascendente y su dimensión era 40 mm (Z: + 5),⁵ sin insuficiencia aórtica. No presentaba otros aneurismas (*Figura 2*).

Figura 1. Úvula bífida



Dado el alto riesgo de disección aórtica, el paciente fue referido a Cirugía Cardiovascular y se realizó una cirugía de Tirone David, consistente en el recambio de toda la aorta ascendente con una prótesis vascular con preservación de la válvula aórtica nativa (*Figuras 3 y 4*).

A partir de este caso, se realizó una evaluación cardiovascular del grupo familiar cercano. La madre también tenía dilatación de aorta ascendente y úvula bífida y, luego de ser evaluada con los mismos exámenes complementarios, fue intervenida con idéntica técnica quirúrgica que su hijo. Los hermanos del paciente presentaban ecocardiogramas normales.

Ampliando el relevamiento familiar, se detectó que un tío materno presentaba dilatación grave de la raíz aórtica con insuficiencia aórtica moderada, por lo que se indicó cirugía cardiovascular y fue luego intervenido en otro centro con cirugía de Bentall (recambio de la aorta ascendente y reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica).

Figura 2. Angiorresonancia magnética nuclear cardíaca. Reconstrucción 3D de aorta



De este modo, en el término de un mes, gracias a la derivación oportuna del pediatra, un minucioso interrogatorio, un examen físico completo, análisis complementarios y relevamiento familiar, se detectó una patología grave con riesgo de disección aórtica y muerte súbita en tres generaciones y se intervinieron con celeridad y éxito tres integrantes de una misma familia.

DISCUSIÓN

El LDS es una enfermedad genética que se describió, originalmente, por la expresión variable de las mutaciones en el receptor I y II del factor transformador de crecimiento β (*transforming*

growth factor beta receptor 1 and 2; TGFBR1 y TGFBR2, por sus siglas en inglés) y luego se observó en otras mutaciones con manifestaciones típicas de LDS (*SMAD3* gen) (TGFB2).³

La enfermedad aneurismática aórtica rápidamente progresiva es una característica distintiva de LDS, lo que requiere una estrecha vigilancia. Los individuos con LDS con alteraciones craneofaciales características (originalmente descrito como LDS I)⁶ presentan un riesgo muy alto de disección aórtica. En estos casos, la ruptura de los aneurismas puede producirse en edades tempranas y con dimensiones menores que aquellas con otros síndromes de afectación del tejido conectivo,

Figura 3. Vista desde la cabecera del paciente, corazón y aorta ascendente dilatada

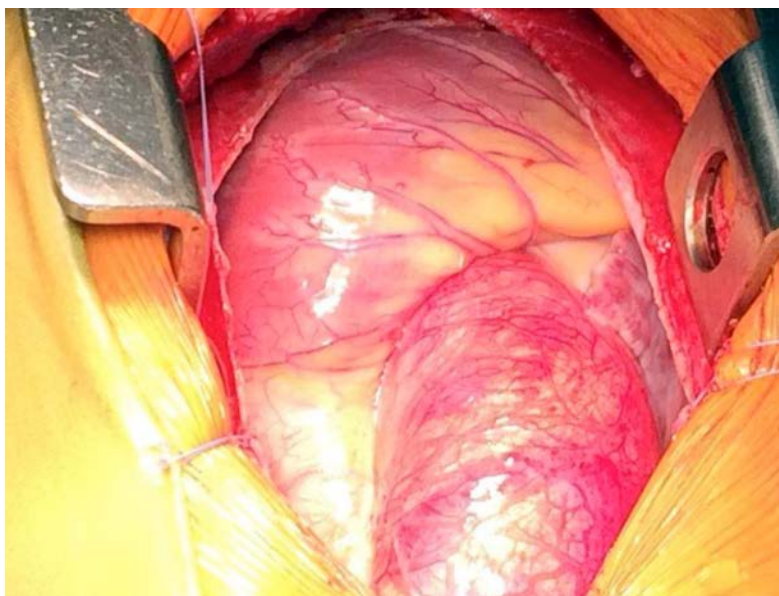
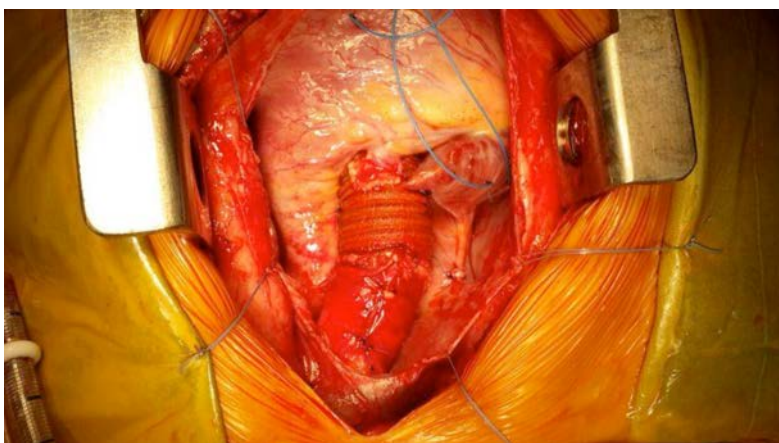


Figura 4. Vista desde la cabecera del paciente, cirugía de reemplazo de aorta ascendente con preservación de la válvula



como el Marfan. Se ha publicado disección aórtica en niños de tan solo 3 meses y hemorragia cerebral a partir de los 3 años^{7,8} en pacientes con LDS.

Estos pacientes requieren evaluación ecocardiográfica con intervalos frecuentes para monitorear la raíz aórtica y aorta ascendente.

El uso de medicación profiláctica debe ser considerado para los individuos con LDS sin dilatación aórtica si presentan una historia familiar de LDS con dilatación o disección de aorta.⁹

La dilatación o disección aórtica está presente en el 95% de los casos. Como tratamiento preventivo, se deben restringir los ejercicios competitivos, de contacto o isométricos que aumentan el estrés parietal aórtico y considerar la administración de betabloqueantes,¹⁰ bloqueantes de receptor de angiotensina ii y/o inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

La enfermedad aneurismática, que incluye la disección, no se limita a la raíz aórtica y se ha informado en todas las porciones de la aorta y ramas de arterias del cuello, aorta torácica y abdominal. Por ello, los estudios de imágenes vasculares de diagnóstico, como la angiografía por resonancia magnética o angiotomografía computarizada con reconstrucción tridimensional de la cabeza, el cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis, se deben realizar para evaluar los aneurismas y tortuosidad de la aorta y de todo el árbol arterial.^{11,12}

La decisión de intervención oportuna de la aorta se basa típicamente en la dimensión absoluta de la aorta, la tasa de progresión de la dilatación y la función de la válvula aórtica.¹³

Dado el mayor riesgo de disección aórtica en pacientes con LDS, la indicación quirúrgica es más precoz. En adultos, se indica con diámetros de raíz aórtica $\geq 4,0$ cm ($\geq 4,2$ cm según la Sociedad Europea de Cardiología)¹⁴ o un crecimiento mayor de 0,5 cm/año. Para niños con anomalías cráneo-faciales graves, originalmente descritas como LDS I, se sugiere la cirugía cuando la raíz aórtica presenta un puntaje Z $> +3$ o un crecimiento mayor de 0,5 cm/año. Para niños con anomalías cráneo-faciales leves (LDS II), se recomienda la cirugía con puntaje Z de la raíz aórtica $> +4$ o bien un crecimiento de esta mayor de 0,5 cm/año.

Cuando la insuficiencia valvular aórtica no es significativa, se recomienda la cirugía de reemplazo de raíz aórtica con preservación de la válvula,¹⁵ como se indicó y realizó en dos de nuestros 3 casos. La preservación de la válvula tiene la enorme ventaja de evitar la anticoagulación y sus complicaciones, sobre todo, en edad pediátrica. De presentarse disfunción valvular aórtica, la cirugía de Bentall con reemplazo valvular aórtico es el procedimiento de elección, como fue realizado en nuestro tercer paciente.

Dado que la enfermedad aneurismática puede ser progresiva, se debe realizar una evaluación inicial y repetirla con un intervalo de 2 años si

TABLA 1. Guía para el seguimiento cardiológico y cirugía cardiovascular en pacientes con síndrome de Loeys-Dietz⁹

1. Ecocardiograma doppler color anual o más frecuente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad aórtica.
2. Medicación para bajar la presión, bloqueantes de receptor de angiotensina ii, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (losartán: 2,0 mg/kg/día para los niños o 100 mg/día para adultos), β -bloqueantes.
3. Control estricto de la hipertensión arterial.
4. Restricción del ejercicio, que incluye deportes competitivos o de contacto, ejercicios isométricos (sentadillas, flexiones de brazos, levantamiento de pesas), ejercicios exhaustivos.
5. Se deben evitar medicaciones que impactan negativamente en el sistema cardiovascular, que incluyen medicación estimulante (descongestivos, cierta medicación para déficit de atención y vasoconstrictores –triptanos- para el manejo de la migraña).
6. Profilaxis para endocarditis bacteriana en pacientes con prótesis valvulares para procedimientos dentales u otros procedimientos invasivos (las guías de la Asociación Americana del Corazón no son específicas para alteraciones del tejido conectivo, pero debe acomodarse la recomendación de acuerdo con los hallazgos en el ecocardiograma y los factores de riesgo).
7. Manejo según protocolo de la fibrilación auricular y otras arritmias.
8. Interconsulta con un cirujano cardiovascular cuando las dimensiones de la raíz aórtica lo requieran.

no hay aneurismas o disecciones identificados. Así, también en el paciente con LDS operado por dilatación de la raíz aórtica, se recomienda la ecografía posoperatoria con intervalos de 3 a 6 meses durante 1 año después de la cirugía y de 6 meses a 1 año a partir de entonces.⁶ Otra estrategia complementaria son las medidas para disminuir el estrés parietal (véase Tabla 1).

Los pacientes pueden necesitar múltiples intervenciones para la aorta y/u otras arterias. Se han informado hasta un 33% de pacientes con intervenciones múltiples.⁸

Por último, cabe destacar que también se han descrito afectaciones de otros órganos en el LDS que, de presentarse, requieren el abordaje interdisciplinario con especialistas en ortopedia, alergia, gastroenterología, nutrición, neurocirugía, patología vascular periférica, patología espinal, cirugía general, oftalmología, neumonología, psicología para evaluar el impacto psicosocial del diagnóstico en la familia y, por supuesto, la consulta familiar con Genética para decidir el plan de manejo general, consejo genético, chequeo familiar y opciones de estudios durante el embarazo.

En conclusión, el LDS es una enfermedad genética recientemente descrita que presenta similitudes con el síndrome de Marfan, con el que los pediatras están más familiarizados, pero cuya evolución es más desfavorable que este último. El pediatra debe tenerlo presente dentro de sus sospechas diagnósticas por interrogatorio o examen físico y derivar oportunamente al cardiólogo, ya que, en caso de ser confirmado el diagnóstico de dilatación aórtica, presente en el 90% de los casos, obliga a actuar con celeridad debido al alto riesgo de disección aórtica. ■

REFERENCIAS

- Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355(8):788-98.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37(3):275-81.
- Van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43(2):121-6.
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121(13):e266-369.
- Warren AE, Boyd ML, O'Connell C, et al. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006;92(10):1496-500.
- Morris SA, Orbach DB, Geva T, et al. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation* 2011;124(4):388-96.
- Malhotra A, Westesson PL. Loeys-Dietz syndrome. *Pediatr Radiol* 2009;39(9):1015.
- Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):S757-63; discussion S785-90.
- MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014;16(8):576-87.
- Gallo EM, Loch DC, Habashi JP, et al. Angiotensin II-dependent TGF- β signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. *J Clin Invest* 2014;124(1):448-60.
- Valverde I, Simpson J, Beerbaum P. Magnetic resonance imaging findings in Loeys-Dietz syndrome. *Cardiol Young* 2010;20(2):210-3.
- Morris SA, Orbach DB, Geva T, et al. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and young adults with connective tissue disorders. *Circulation* 2011;124(4):388-96.
- Patel ND, Arnaoutakis GJ, George TJ, et al. Valve-sparing aortic root replacement in Loeys-Dietz syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011;92(2):556-60.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35(41):2873-926.
- David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(4):617-21.

Dos mutaciones novedosas en el gen de glicina descarboxilasa en un niño con hiperglicinemia no cetósica clásica: a propósito de un caso

Two novel mutations in the glycine decarboxylase gene in a boy with classic nonketotic hyperglycinemia: case report

Dr. Shu Liu^a, Dra. Zhiqing Wang^b, Téc. Lab. Jinqun Liang^a, Téc. Lab. Nuan Chen^a, Enf. Haimei OuYang^a, Téc. Lab. Weihong Zeng^a, Téc. Lab. Liying Chen^a, Téc. Lab. Xunjie Xie^a y Prof. Dr. Jianhui Jiang^a

RESUMEN

La hiperglicinemia no cetósica es una encefalopatía por glicina autosómica recesiva y hereditaria sumamente rara, causada por una deficiencia en el sistema enzimático de división de la glicina mitocondrial, que provoca síntomas clínicos graves. La hiperglicinemia no cetósica se caracteriza por fenotipos diversos y complejos, por ejemplo, hipotonía, convulsiones, deterioro cognitivo, retrasos del desarrollo y espasmos mioclónicos que podrían causar apnea e incluso la muerte. En este artículo, presentamos el caso de un niño de 1 año con convulsiones mioclónicas, hipotonía y coma, con aumento de la concentración de glicina en el plasma y el líquido cefalorraquídeo y con un índice de glicina en líquido cefalorraquídeo/plasma de 0,24. Existen dos mutaciones heterocigotas novedosas que confirman el diagnóstico de hiperglicinemia no cetósica. Una es una mutación de aminoácido, c.2516A>G (p.Y839C), y la otra es una mutación en los sitios de corte y empalme, c.2457+2T>A, en el gen *GLDC*. **Palabras clave:** hiperglicinemia no cetósica, gen *GLDC*, mutaciones novedosas, glicina descarboxilasa, encefalopatía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e225>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e225>

Cómo citar: Liu S, Wang Z, Liang J, et al. Dos mutaciones novedosas en el gen de glicina descarboxilasa en un niño con hiperglicinemia no cetósica clásica: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e225-e229.

INTRODUCCIÓN

La hiperglicinemia no cetósica (HNC, OMIM 605899), también conocida como encefalopatía por glicina, es un trastorno autosómico recesivo devastador del metabolismo de la glicina.^{1,2} Puede provocar la acumulación de grandes cantidades de glicina en los líquidos corporales y también puede causar disfunción neurológica grave. Al igual que con muchas afecciones congénitas, este trastorno es resultado de una variedad de fenotipos. Sus variantes, denominadas neonatal, infantil, leve episódica, de inicio tardío y transitoria, se caracterizan por fenotipos heterogéneos, por ejemplo, convulsiones, trastornos de la conducta, déficits cognitivos y retrasos del desarrollo. En la mayoría de los pacientes se presenta la forma neonatal, que se manifiesta mediante encefalopatía por glicina en los primeros días de vida, junto con hipotonía, letargo y convulsiones resistentes al tratamiento. Algunos sobreviven y tendrán discapacidad intelectual en el futuro.^{3,4}

La causa de la HNC es un defecto en el sistema enzimático de división de la glicina mitocondrial,^{3,5} que se diagnostica bioquímica y molecularmente. Debe sospecharse HNC en los individuos con síntomas neurológicos acompañados de aumento de la concentración de glicina en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR). El aumento de la concentración de glicina en LCR (> 80 µmol/l) y un índice de glicina en LCR/plasma elevado (normal: < 0,02) indican inequívocamente hiperglicinemia no cetósica típica.⁵ El diagnóstico de HNC debe determinarse con la detección de la mutación en los genes del sistema enzimático de división de la glicina. El sistema enzimático de división de la glicina es un sistema mitocondrial multienzimático formado por cuatro subunidades individuales, que incluyen tres componentes específicos: proteína P (glicina descarboxilasa), proteína T (aminometil transferasa) y proteína H (proteína H

- Departamento de Trastornos Endocrinos y del Metabolismo en Niños, Hospital Materno Infantil de la Provincia de Cantón, Ciudad de Cantón, República Popular China.
- Laboratorio Clave de Gastroenterología de la Provincia de Cantón, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Nanfang, Universidad Médica del Sur, Ciudad de Cantón, República Popular China.

Correspondencia: Dr. Jianhui Jiang: cimedgd@163.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-10-2016

Aceptado: 28-3-2017

del sistema enzimático de división de la glicina), y una enzima constitutiva: la dihidrolipoamida deshidrogenasa, que son codificadas por los genes *GLDC*, *AMT*, *GCSH* y *DLD*, respectivamente.^{3,6,7} Las mutaciones en el gen *GLDC* son responsables por la mayoría de los casos de HNC.³ Por primera vez, se presenta el caso de un niño de 1 año con HNC neonatal heterocigoto para dos mutaciones novedosas en el gen *GLDC*.

Estudio de caso

Se trata de un paciente de 1 año de edad, con antecedentes de hipotonía y fasciculaciones frecuentes en las extremidades, nacido de padres no consanguíneos. El niño nació en otro hospital a las 40 semanas de gestación de una madre primípara de 25 años de edad tras un embarazo sin complicaciones y con movimientos fetales normales (peso al nacer: 3150 g). Se lo hospitalizó en la unidad de cuidados intensivos neonatales debido a alimentación deficiente y a disminución de la actividad al día de vida. Presentó letargo, hipotonía muscular generalizada, alimentación deficiente, ausencia de reflejos tendinosos profundos y retraso del desarrollo. A partir de los 3 meses de vida, se observaron convulsiones mioclónicas progresivas aproximadamente diez veces al día.

Los análisis de laboratorio habituales, entre otros, glucemia, amoníaco en suero, hemograma y coagulación, eran normales. En la resonancia magnética (RM) se observó displasia del cuerpo calloso. En el análisis del LCR se observó que el recuento de leucocitos y las concentraciones de proteínas y glucosa eran normales. El cultivo y el análisis viral del LCR fueron negativos. Las muestras de LCR se analizaron con el kit NeoBase Non-derivatized MS/MS kit™ (3040-001Z) de Perkin Elmer, conforme al protocolo estándar. Se usó el sistema AB Sciex API 3200 LC/MS/MS para el análisis, y los datos se gestionaron con el programa Chemoview™ de Perkin Elmer. En el análisis metabólico se observó un aumento de la concentración de glicina plasmática a 947,8 µM/l (valor de referencia: 115-600 µM/l) y la concentración de glicina en el LCR alcanzó 226,4 µM/l (valor de referencia: 3-20 µM/l). El índice de glicina en LCR/plasma era 0,24 (normal: < 0,02). Por lo tanto, se probó el diagnóstico de hiperglicinemia no cetósica con el análisis de aminoácidos en LCR y plasma, junto con las manifestaciones clínicas típicas.

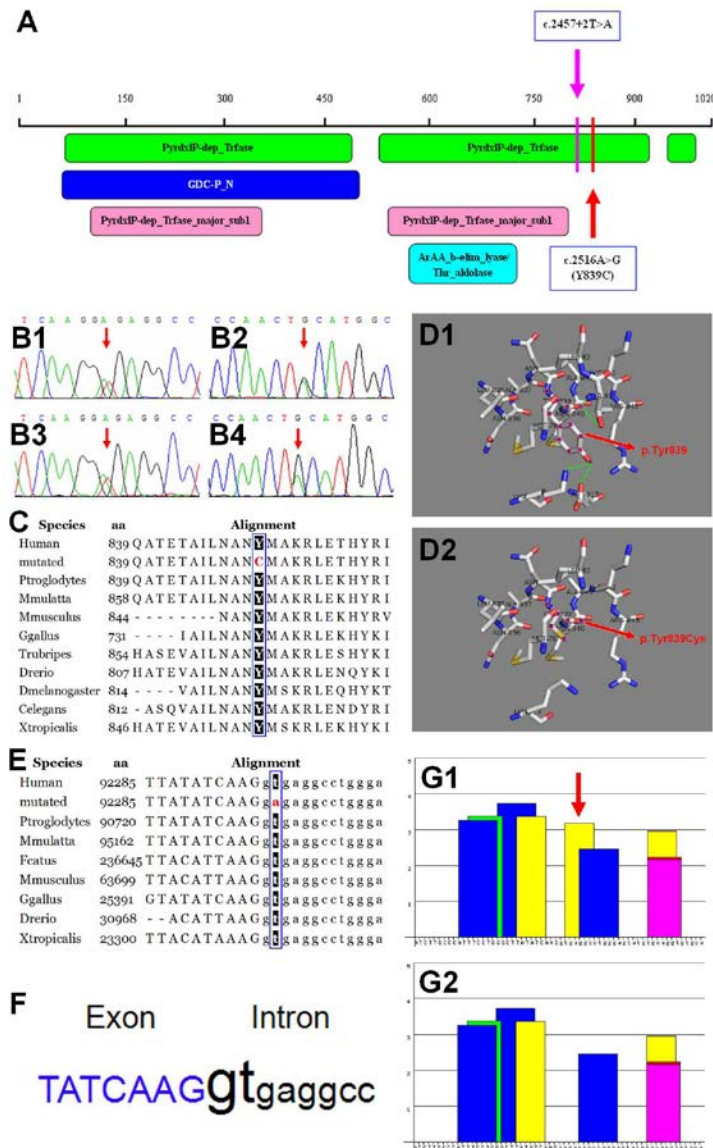
Se confirmó el diagnóstico mediante la secuenciación directa de todos los exones y

los límites intrón-exón de los genes *GLDC*, *GCSH* y *AMT*, con ADN obtenido a partir de linfocitos periféricos. El niño es portador de dos mutaciones heterocigotas novedosas, c.2457+2T>A y c.2516A>G(Y839C), en los exones 20 y 21 del gen *GLDC*, heredadas de su padre y su madre, respectivamente (Figura 1 B1-B4). Hasta el momento, según las investigaciones realizadas, no se habían notificado previamente estas dos mutaciones.

El análisis bioinformático de estas dos mutaciones se hizo mediante SIFT, Mutation Taster, PolyPhen2, BDGP y ESE finder (Figura 1 A, C-G). Los resultados se indican a continuación: (1) c.2457+2T>A: Mutation Taster: causante de la enfermedad, prob: 1; ESE finder: la mutación conlleva a la pérdida del sitio emblemático; BDGP: las predicciones del sitio de corte y empalme indicaron que este sitio natural formó un sitio donante de corte y empalme alternativo, con un puntaje de 0,99. (2) c.2516A>G(Y839C): SIFT: perjudicial, con un puntaje de 0; Mutation Taster: causante de la enfermedad, prob: 0,999999999819036; PolyPhen2: probablemente perjudicial con un puntaje de 1,000 (valor máximo). Según los resultados del análisis bioinformático, se consideró inequívocamente que eran las mutaciones causantes de la enfermedad.

Hasta el momento, no existe un tratamiento eficaz para la HNC. El tratamiento actual consiste en reducir la concentración de glicina con benzoato y bloquear los efectos del exceso de glicina sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) con dextrometorfano.⁸ En este paciente, parte del tratamiento experimental incluye la administración por vía oral de dosis de 500 mg/kg/día de benzoato de sodio, 300 mg/día de piridoxina y 6 mg/kg/día de dextrometorfano. Entretanto, se inició la restricción alimentaria de proteínas naturales como método terapéutico suplementario, que era de 3 g/kg/día al momento del diagnóstico. Para lograr el efecto terapéutico deseado, se realizaron ajustes adicionales de la dosis sobre la base de la concentración real de glicina en la sangre y la respuesta del paciente. Después de un mes de tratamiento combinado, en la primera visita de seguimiento, la hipotonía muscular había mejorado levemente y la frecuencia de las convulsiones había disminuido a una o dos al día; además, la concentración de glicina en plasma cayó a 752 µM/l (valor de referencia: 115-600 µM/l). Sobre la base de estos resultados, se inició el ajuste de la dosis de benzoato de sodio a

FIGURA 1. Identificación de las mutaciones c.2457+2T>A y c.2516A>G (Y839C) en los exones 20 y 21 del gen *GLDC*



(A) Representación gráfica del dominio proteico y la estructura del gen *GLDC*. Los recuadros de color verde, azul, rosado y turquesa, respectivamente, representan los dominios de la transferasa dependiente de piridoxal fosfato (IPR015424), la proteína P, terminal N del sistema enzimático de división de la glicina (IPR020580), la transferasa dependiente de piridoxal fosfato, región mayor, subdominio 1 (IPR015421) y la liasa de eliminación de beta-aminoácidos aromáticos/treonina aldolasa (IPR001597). Las mutaciones puntuales de c.2457+2T>A y c.2516A>G (Y839C) en el gen *GLDC* se muestran con líneas violetas y rojas, respectivamente.

(B) Cromatogramas de secuencia de las mutaciones en el gen *GLDC*. B1 y B2 representan, respectivamente, las secuencias mutadas de c.2457+2T>A y c.2516A>G en el niño, heredadas de su padre (B3) y su madre (B4). El sitio de la mutación se indica con flechas rojas.

(C) Comparación BLAST de la secuencia alrededor de los aminoácidos en la posición 839 en el gen ortólogo *GLDC* entre las diferentes especies. El recuadro y los caracteres indican el aminoácido altamente conservado entre las especies en las que se identificó p.Tyr839Cys.

(D1 y D2) Simulación computarizada de los aminoácidos y las estructuras alrededor de la posición 839 en el gen *GLDC*. Las estructuras animadas del tipo salvaje (D1) y el tipo mutante (D2) del gen *GLDC* muestran la mutagénesis que reemplaza la tirosina con cisteína en la posición 839 en el dominio transferasa dependiente de piridoxal fosfato de la glicina-deshidrogenasa. En D1, las líneas punteadas de color verde indican las interacciones estéricas alrededor de la tirosina en la posición 839, mientras que D2 indica la pérdida de las interacciones estéricas y la conformación del cambio en el dominio como resultado de la sustitución.

(E) Comparación BLAST de la secuencia alrededor del nucleótido c.2457+2 en el gen ortólogo *GLDC* entre las diferentes especies. El recuadro y los caracteres indican el aminoácido altamente conservado entre las especies en las que se identificó c.2457+2T>A.

(F) Diagrama de secuenciación de c.2457+2 que indica que la mutación se encontraba cercana al límite intrón-exón.

(G1 y G2) Predicción computarizada del efecto del cambio c.2457+2T>A en la composición de los potenciadores exónicos de corte y empalme. G1: La T en la posición +2 del intrón 20 del gen *GLDC* incluye un potenciador exónico de corte y empalme. G2: Cabe observar que la sustitución de T por A pierde el potenciador exónico de corte y empalme en el intrón 20 reconocido por la proteína SRSF6. La flecha roja indica la posición de la mutación.

600 mg/kg/día y de dextrometorfano a 12 mg/kg/día. La concentración de glicina en plasma se normalizó (297 $\mu\text{mol/l}$, valor de referencia: 158-302 $\mu\text{mol/l}$). La ingesta de proteínas naturales bajó a 2 g/kg/día después de aumentar la dosis de benzoato de sodio. Antes de que el niño dejara de asistir al seguimiento, después de seis meses de tratamiento, la concentración de glicina en plasma variaba entre 546 y 1132 $\mu\text{M/l}$ (valor de referencia: 115-600 $\mu\text{M/l}$) debido al bajo cumplimiento del tratamiento, como interrumpir los medicamentos y llevar un control deficiente de la ingesta de proteínas. La última evaluación de seguimiento fue seis meses después de completar el tratamiento inicial (cuando el niño tenía 1 año y 7 meses); la dieta con restricción proteica y el tratamiento farmacológico mejoraron los reflejos tendinosos profundos activos y la hipotonía muscular, pero no había tenido efectos evidentes sobre la alimentación deficiente y el retraso mental.

DISCUSIÓN

La patogenia de la HNC es relevante para la acumulación de glicina en el sistema nervioso central como resultado de la deficiencia del sistema enzimático de división de la glicina.⁹ Los síntomas se explican por la función neurotransmisora de la glicina. La glicina cumple una función inhibitoria sobre receptores específicos en el tronco encefálico. Esta función inhibitoria se realza cuando la concentración de glicina aumenta, lo que conduce a insuficiencia respiratoria y letargo. La glicina es también un coagonista obligatorio, junto con el glutamato, del receptor del NMDA excitador del glutamato en la corteza cerebral y el cerebelo, por lo que el exceso de glicina explicaría las convulsiones. Las mutaciones en el gen *GLDC* son responsables por el 70% al 75% de los casos de HNC, mientras que las mutaciones en los genes *AMT* y *GCSH* representan solo el 20% y < 1% de los casos de HNC, respectivamente.³ Según las investigaciones recientes, en unos pocos pacientes con deficiencia enzimática no se identificó una mutación en el gen *GLDC*, *AMT* o *GSH*. Estos casos se deben a la deficiencia en la síntesis del ácido lipoico cofactor^{10,11} o a la disrupción del sistema de transporte de glicina, que está mediado por dos portadores dependientes de sodio, principalmente *GLYT1* y *GLYT2*.¹² En relación con el principal gen causante de la enfermedad, existen hasta el momento 214 variantes en el gen *GLDC* aunque no se hallaron puntos específicos

donde se produzca la mutación. Las mutaciones de aminoácido representan más del 70% de las variantes; el resto son deleciones de mayor escala, inserciones/deleciones de menor escala y mutaciones que podrían afectar el sitio de corte y empalme (*The Human Gene Mutation Database* 2016).¹³

Se prevé que la mutación c.2457+2T>A en el exón 20 interrumpa el sitio de corte y empalme, y afecte el corte y empalme alternativo del ARNm. La mutación de aminoácido c.2516A>G en el exón 21 provoca el reemplazo de tirosina con cisteína en la posición 839 de la proteína P. No se han notificado estas dos mutaciones en la base de datos de mutaciones genéticas humanas (HGMD), la base de datos dbSNP ni PubMed. Según varios programas de bioinformática, es sumamente probable que estas dos mutaciones sean patogénicas. Dado que no se realizó un análisis funcional, se requieren más estudios y pacientes.

La identificación de dos mutaciones novedosas en el gen *GLDC* en este niño indica que la hiperglicinemia no cetósica es la causa más probable de las manifestaciones clínicas observadas en el paciente. Las dos mutaciones novedosas en el gen *GLDC*, asociadas con ausencia de actividad enzimática y aumento de la concentración de glicina, también se correlacionaban con el fenotipo grave presente en este niño. Asimismo, la verificación de estas dos mutaciones novedosas en los padres confirma su estado de portadores. La disponibilidad de un informe sobre estas mutaciones permitiría ofrecer un diagnóstico prenatal ante embarazos futuros. ■

REFERENCIAS

1. Madu AE, Oliver L. Non-ketotic hyperglycinaemia: case report and review of medical literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(5):537-9.
2. Beyoğlu D, Idle JR. The glycine deportation system and its pharmacological consequences. *Pharmacol Ther* 2012;135(2):151-67.
3. Van Hove J, Coughlin C II, Scharer G. Glycine Encephalopathy. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
4. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, et al. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:253-61.
5. Wang W, Wu Z, Dai Z, et al. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids* 2013;45(3):463-77.
6. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Kronquist K, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in *GLDC* and *AMT*. *Genet Med* 2017;19(1):104-11.

7. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet* 2012;21(7):1496-503.
8. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd, et al. Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *J Pediatr* 2016;170:234-9.
9. Love JM, Prosser D, Love DR, et al. A novel glycine decarboxylase gene mutation in an Indian family with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2014;29(1):122-7.
10. Baker PR 2nd, Friederich MW, Swanson MA, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain* 2014;137 (Pt 2):366-79.
11. Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, et al. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet* 2011;89(6):792-7.
12. Alfadhel M, Nashabat M, Qahtani HA, et al. Mutation in SLC6A9 encoding a glycine transporter causes a novel form of non-ketotic hyperglycinemia in humans. *Hum Genet* 2016;135(11):1263-8.
13. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics is Cardiff. 2016. Professional 2016.4. [Acceso: 29 de marzo de 2017] Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.

Two novel mutations in the glycine decarboxylase gene in a boy with classic nonketotic hyperglycinemia: case report

Shu Liu, M.D.^a, Zhiqing Wang, M.D.^b, Jinqun Liang, B.S.^a, Nuan Chen, B.S.^a, Haimei OuYang, B.S.^a, Weihong Zeng, B.S.^a, Liying Chen, B.S.^a, Xunjie Xie, B.S.^a and Jianhui Jiang, Prof. M.D.^a

ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia is an extremely rare autosomal recessively inherited glycine encephalopathy caused by a deficiency in the mitochondrial glycine cleavage system, which leads to severe clinical symptoms. Nonketotic hyperglycinemia is characterized by complex and diverse phenotypes, such as hypotonia, seizures, cognitive impairment, developmental delays and myoclonic jerks that may lead to apnea and even death. Here we report a 1-year-old boy with myoclonic seizures, hypotonia and coma; he had elevated plasma and cerebrospinal fluid glycine levels, and cerebrospinal fluid/plasma glycine ratio was 0.24. Two novel heterozygous mutations confirm the diagnosis of nonketotic hyperglycinemia. One is a missense mutation c.2516A>G (p.Y839C) and the other one is a splicing mutation c.2457+2T>A in the *GLDC* gene.

Key words: nonketotic hyperglycinemia, *GLDC* gene, novel mutations, glycine decarboxylase, encephalopathy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.225>

To cite: Liu S, Wang Z, Liang J, et al. Two novel mutations in the glycine decarboxylase gene in a boy with classic nonketotic hyperglycinemia: case report. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e225-e229.

INTRODUCTION

Nonketotic hyperglycinemia (NKH, OMIM 605899), also known as glycine encephalopathy, is a devastating autosomal recessive disorder of glycine metabolism.^{1,2} It can result in the accumulation of large amounts of glycine in body fluids and also can lead to severe neurologic dysfunction. As many inborn errors, a spectrum of phenotypic variation exists that result in the disorder. These variants, known as neonatal,

infantile, mild episodic, late onset and transitory, are characterized by heterogeneous phenotypes that include seizures, behavioral problems, cognitive deficits, and developmental delays. Most patients have the neonatal form, with the manifestations of glycine encephalopathy in the first few days of life with hypotonia, lethargy, intractable seizures. Some of them survive and will have intellectual disability in the future.^{3,4}

NKH is caused by a defect in the mitochondrial glycine cleavage system,^{3,5} which is diagnosed biochemically and molecularly. NKH is suspected in individuals with neurological symptoms accompanied by elevated glycine concentration in blood and cerebrospinal fluid (CSF). The increase of glycine concentration in CSF (>80 $\mu\text{mol/L}$) together with the increased glycine CSF/plasma level ratio (normally <0.02) strongly suggest the typical nonketotic hyperglycinemia.⁵ The final diagnosis for NKH should be determined by mutation detection of the glycine cleavage system genes. The glycine cleavage system is a mitochondrial multienzyme system consisting of four individual subunits, including three specific components: P protein (glycine decarboxylase), T protein (aminomethyl transferase) and H protein (glycine cleavage system H protein), and one house-keeping enzyme: dihydrolipoamide dehydrogenase, which are respectively encoded by *GLDC*, *AMT*, *GCSH* and *DLD* genes.^{3,6,7} Mutations in the *GLDC* gene are responsible for the majority of the of NKH cases.³ For the first time, we report a 1-year-old boy with neonatal NKH who is heterozygous for two novel mutations in the *GLDC* gene.

Case study

Our patient is a 1-year-old boy with a history of hypotonia and frequent twitching of the limb who was born to non consanguineous parents. The boy was born in another hospital at 40 weeks of gestation to a 25-year-old, primiparous mother after an uneventful pregnancy with normal fetal movements (birth weight, 3150 g). He was hospitalized in a neonatal intensive care unit because of poor feeding and decreased activity on the first day after his birth. He became

a. Children Inherited Metabolism and Endocrine Department, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, P.R. China.

b. Guangdong Provincial Key Laboratory of Gastroenterology, Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China.

E-mail address:

Jianhui Jiang, M.D.: cimedgd@163.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-19-2016

Accepted: 3-28-2017

lethargic, with generalized muscular hypotonia, poor feeding, absent deep tendon reflexes and developmental delay. From 3 months old, progressive myoclonic seizures were observed about 10 times a day.

Routine laboratory findings, including glycemia, serum ammonia, blood cells count, and blood coagulation function, were normal. Magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated dysplasia of corpus callosum. The CSF study indicated a normal leukocyte amount, protein and glucose levels. The culturing and viral examination of CSF were found negative. CSF samples were analyzed using the PerkinElmer NeoBase non-derivatized MS/MS kit™ (3040-001Z), and procedure was performed as the standard protocol. AB Sciex API 3200 LC/MS/MS were used for analysis, and data management was done by the Chemoview™, PerkinElmer. Metabolic investigation showed the plasma glycine level increased to 947.8 $\mu\text{M/L}$ (reference value, 115-600 $\mu\text{M/L}$) and CSF glycine level reached 226.4 $\mu\text{M/L}$ (reference value, 3-20 $\mu\text{M/L}$). The ratio of CSF to plasma glycine was 0.24 (normal < 0.02). Thus, the analysis of amino acids in the CSF and plasma, along with the typical clinical manifestation, proved the diagnosis of nonketotic hyperglycinemia.

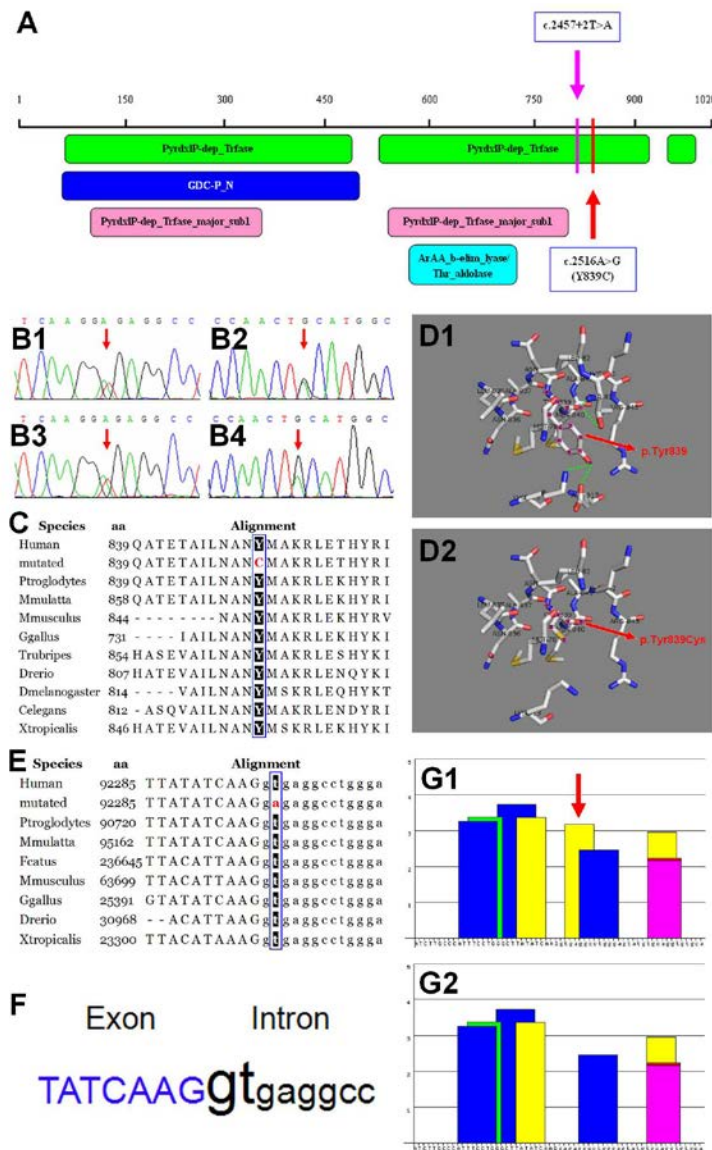
The diagnosis was confirmed by direct sequencing of all exons and intron-exon boundaries of *GLDC*, *GCSH*, and *AMT*, using DNA extracted from the peripheral lymphocytes. The boy carries two novel compound heterozygote mutations, which are c.2457+2T>A and c.2516A>G(Y839C) in exons 20 and 21 of *GLDC* inherited from the father and mother respectively (Figure 1 B1-B4). So far among the existing research, these two mutations have not been reported previously.

Bioinformatic analysis of these two mutations were done by SIFT, Mutation Taster, Polyhen2, BDGP and ESE finder (Fig. 1 A, C-G). The results were as follows: (1) c.2457+2T>A: Mutation Taster: disease causing, prob: 1, ESE finder: the mutation leads to the loss of the motif site, BDGP: the splice site predictions indicated that this site of wildtype formed a donor site of alternative splicing, with a score of 0.99. (2) c.2516A>G(Y839C): SIFT: damaging with a score of 0, Mutation Taster: disease causing, prob: 0.99999999819036, and Polyhen2: probably damaging with a score of 1.000 (the maximum value). Results of bioinformatic analysis strongly suggested that they were disease-causing mutations.

So far there is no effective treatment for NKH. The current treatment consists of reducing the glycine levels with benzoate and blocking the effect of excess glycine on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors with dextromethorphan⁸. In this case, oral administration of sodium benzoate at doses of 500 mg/kg/d, pyridoxine 300 mg/d and dextromethorphan 6 mg/kg/d is used experimentally as a part of the treatment. Meanwhile, as a supplementary therapeutic method, dietary restriction of natural protein intake started, which was 3 g/kg/d at the time of diagnosis. To achieve targeted therapeutic effect, further dosage adjustments were based on actual blood glycine levels and patient's response. After one month of combined treatment, the muscular tone was improved slightly, and the frequency of seizure decreased to once or twice a day in first return visit, and the glycine levels of plasma drops to 752 $\mu\text{M/L}$ (reference value, 115-600 $\mu\text{M/L}$). According to this results, dosage adjustment of sodium benzoate at 600 mg/kg/d and dextromethorphan at 12 mg/kg/d started. His plasma glycine level normalized (297 $\mu\text{mol/L}$; reference range, 158-302 $\mu\text{mol/L}$). Natural protein intake decreased to 2 g/kg/d after dosage increase of sodium benzoate. Before losing child follow-up, after half year's therapy, the glycine plasma levels fluctuated from 546 to 1132 $\mu\text{M/L}$ (reference value, 115-600 $\mu\text{M/L}$) because of poor treatment compliance, such as discontinuous drug therapy and poor protein-intake control. The last follow-up evaluation was at half a year after completion of the initial treatment (one year and seven months old), protein restricted diet and drug therapy improved the brisk deep tendon reflexes and muscular hypotonia, but it had no obvious effects on poor feeding and mental retardation.

DISCUSSION

The pathogenesis of NKH is relevant to accumulation of glycine in central nervous system as a result of glycine cleavage system deficiency.⁹ Symptoms can be explained by the neurotransmitter function of glycine. Glycine has an inhibitory function over specific receptors in the brainstem. The inhibitory function is enhanced when the level of glycine is higher, leading to respiratory insufficiency and lethargy. Glycine is also an obligatory coagonist with glutamate of the excitatory N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in cerebral cortex and cerebellum,

FIGURE 1. Identification of the c.2457+2T>A and c.2516A>G(Y839C) mutations in exons 20 and 21 of *GLDC* gene

(A) Graphical view of protein domain and structure of *GLDC*. The green, blue, pink and cyan boxes respectively represent the domains of pyridoxal phosphate-dependent transferase (IPR015424), glycine cleavage system P-protein, N-terminal (IPR020580), pyridoxal phosphate-dependent transferase, major region, subdomain 1 (IPR015421) and aromatic amino acid beta-eliminating lyase/ threonine aldolase (IPR001597). The point mutations of c.2457+2T>A and c.2516A>G(Y839C) in *GLDC* are marked as purple and red lines respectively.

(B) Sequence chromatograms of the *GLDC* mutations. B1 and B2 respectively represent the mutated sequences of c.2457+2T>A and c.2516A>G. in the boy, which inherit from his father (B3) and mother (B4). The mutation site is indicated (red arrows).

(C) BLAST comparison of the sequence around amino acids 839 in orthologs of *GLDC* among species. The block and characters indicate the amino acid highly conserved among species in which p.Tyr839Cys was identified.

(D1 and D2) Computer simulation of the amino acids and structures around position 839 in *GLDC*. The cartoon structures of wild type (D1) and mutant type (D2) *GLDC* show that mutagenesis replacing tyrosine with cysteine at position 839 in the pyridoxal phosphate-dependent transferase domain of the glycine dehydrogenase. In D1, the dotted green lines indicate steric interactions around tyrosine at position 839, while D2 indicates losing of the steric interactions and conformational change of the domain introduced as a result of substitution.

(E) BLAST comparison of the sequence around nucleotide c.2457+2 in orthologs of *GLDC* among species. The block and characters indicate the nucleotide highly conserved among species in which c.2457+2T>A was identified.

(F) Sequence diagram of the c.2457+2 indicates that the mutation was near the exon-intron boundary.

(G1 and G2) Computational prediction of the effect of c.2457+2T>A change on exon-intron splicing enhancer composition. G1: The T at position +2 of the 20th intron of the *GLDC* gene includes an ESE. G2: Note that the T to A substitution loses the exon-intron splicing enhancer in the 20th intron recognized by the SRSF6 protein. The red arrow indicates the mutation position.

and excess glycine could account for seizures. Mutations in the *GLDC* gene are responsible for 70% -75% of NKH cases, whereas mutations in the *AMT* and *GCSH* genes only account for 20% and <1% of NKH cases respectively.³ Recent research revealed that a few patients with enzymatic deficiency don't have an identified mutation in *GLDC*, either *AMT* or *GSH*. These cases are due to deficiency in the synthesis of cofactor lipoic acid,^{10,11} or disruption of the glycine transport system which is mediated by two sodium-dependent carriers, mainly *GLYT1* and *GLYT2*.¹² For the primary disease-causing gene, there are 214 reported pathogenic variants in *GLDC* up to now, and no mutational hotspots was found. Missense mutations account for more than 70% of the variants, the others being larger-scale deletions, small-scale insertions/deletions, and mutations that may affect splicing (The Human Gene Mutation Database 2016).¹³

The c.2457+2T>A mutation in exon 20, is predicted to disrupt the splice site and affect alternative splicing of mRNA. The c.2516A>G missense mutation in exon 21 leads to the substitution of tyrosine with cysteine at 839th position of the P protein. These two mutations have not been reported in the Human Gene Mutation Database (HGMD), dbSNP database and PubMed. A suite of bioinformatics programmes have indicated that these two mutations are highly likely to be pathogenic. As functional analysis were not done, further studies and patients are needed.

The identification of the two novel mutations of *GLDC* gene in the boy suggests that nonketotic hyperglycinemia is the most probable cause of the clinical manifestations of the boy. The two novel mutations in the *GLDC* gene, which are associated with absent enzymatic activity and elevated glycine levels, also correlated with the severe phenotype in this boy. In addition, the verification of the two novel mutations in the parents confirms

their carrier status. With the availability of the mutations report, prenatal diagnosis could be offered for future pregnancies. ■

REFERENCES

1. Madu AE, Oliver L. Non-ketotic hyperglycinaemia: case report and review of medical literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(5):537-9.
2. Beyoğlu D, Idle JR. The glycine deportation system and its pharmacological consequences. *Pharmacol Ther* 2012;135(2):151-67.
3. Van Hove J, Coughlin C II, Scharer G. Glycine Encephalopathy. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
4. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, et al. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis* 2012;35:253-61.
5. Wang W, Wu Z, Dai Z, et al. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health. *Amino Acids* 2013;45(3):463-77.
6. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Kronquist K, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in *GLDC* and *AMT*. *Genet Med* 2017;19(1):104-11.
7. Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans. *Hum Mol Genet* 2012;21(7):1496-503.
8. Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd, et al. Neurodevelopmental Outcome and Treatment Efficacy of Benzoate and Dextromethorphan in Siblings with Attenuated Nonketotic Hyperglycinemia. *J Pediatr* 2016;170:234-9.
9. Love JM, Prosser D, Love DR, et al. A novel glycine decarboxylase gene mutation in an Indian family with nonketotic hyperglycinemia. *J Child Neurol* 2014;29(1):122-7.
10. Baker PR 2nd, Friederich MW, Swanson MA, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in *LIAS*, *BOLA3* and the novel gene *GLRX5*. *Brain* 2014;137(Pt 2):366-79.
11. Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, et al. Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation. *Am J Hum Genet* 2011;89(6):792-7.
12. Alfadhel M, Nashabat M, Qahtani HA, et al. Mutation in *SLC6A9* encoding a glycine transporter causes a novel form of non-ketotic hyperglycinemia in humans. *Hum Genet* 2016;135(11):1263-8.
13. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics is Cardiff. 2016. Professional 2016.4. [Accessed on: march 29, 2017] Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.

Absceso cerebral en niños: experiencia en diez años en un hospital pediátrico de alta complejidad

Brain abscess in children: ten years of experience in a third level pediatric hospital

Dr. Martín Brizuela^a, Dra. Guadalupe Pérez^a, Dra. Soledad Martiren^a, Dra. Ana N. Varela Baino^a, Dra. Carola Cedillo^a, Dra. Silvina Ruvinsky^a, Dra. Carolina Epelbaum^a, Bioq. Adela Isasmendi^b, Bioq. Mirta Litterio^b, Téc. José L. Pinheiro^b y Dra. Rosa Bologna^a

RESUMEN

El absceso cerebral es una infección focal, que se presenta con una frecuencia de 0,3-1,3 casos cada 100 000 personas/año.¹ Se describe la epidemiología, clínica y microbiología de 38 niños con diagnóstico de absceso cerebral internados entre el 1/4/2005 y el 31/12/2015 en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad de Buenos Aires. Veinticuatro pacientes fueron varones. La mediana de edad fue de 132 meses. Se detectaron factores predisponentes en 25 niños. La mediana de evolución entre el inicio de los síntomas y la consulta fue de 7 días. Hubo 27 casos con lesiones únicas. Se realizó un drenaje quirúrgico en 34 pacientes. Las bacterias más frecuentes fueron anaerobios, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*. La mediana de tratamiento antibiótico fue de 56 días y la mediana de internación fue de 43 días. La letalidad fue del 3%. **Palabras clave:** absceso encefálico, bacterias anaerobias, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

Brain abscess is a focal infection that occurs with a frequency of 0.3-1.3 cases per 100,000 people/year. We describe the epidemiology, clinical and microbiology characteristics of 38 children diagnosed with brain abscess hospitalized between 4/1/2005 and 12/31/2015 at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" in Buenos Aires City. Twenty-four patients were male. The median age was 132 months. Predisposing factors were detected in 25 children. The median evolution from onset of symptoms to the visit was 7 days. There were 27 cases with single lesions. Surgical drainage was performed in 34 patients. The most frequent bacteria were anaerobes, *Streptococcus viridans* and *Staphylococcus aureus*. The median of antibiotic treatment was 56 days and the median of hospitalization was 43 days. The lethality was 3%.

Key words: brain abscess, bacteria, anaerobic, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e230>

Cómo citar: Brizuela M, Pérez G, Martiren S, et al. Absceso cerebral en niños: experiencia en diez años en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e230-e232.

INTRODUCCIÓN

El absceso cerebral es una infección supurada focal del parénquima cerebral, que se presenta con una incidencia de 0,3-1,3 casos/100 000 personas/año. Alrededor del 25% de los casos se produce en menores de 15 años de edad, con una relación varón:mujer de 2-3:1.^{1,2}

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los abscesos cerebrales en un grupo de niños de 1 mes a 16 años de edad internados entre el 1 de abril de 2005 y el 31 de diciembre de 2015 en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad de Buenos Aires.

Se definió "absceso cerebral" a la lesión parenquimatosa focal del parénquima cerebral detectada por tomografía axial computada (TAC) con contraste o resonancia magnética nuclear (RMN) con gadolinio con edema perilesional y refuerzo poscontraste en pacientes con un cuadro clínico compatible, que podía estar asociado a la obtención de material purulento en el acto quirúrgico.

Serie de casos

Se incluyeron 38 pacientes, de los cuales 24 eran varones. La mediana de edad fue de 132 meses (rango intercuartílico -RIC-: 15-154 meses).

Se detectaron factores predisponentes en 25/38 niños. Los más frecuentes fueron otitis media aguda (6 casos), fractura de cráneo y cardiopatías congénitas (4 casos cada uno), procedimientos neuroquirúrgicos y sinusitis aguda (3 casos cada uno). Dos casos se produjeron en huéspedes inmunocomprometidos: un paciente con trasplante renal y una niña con síndrome de Di George.

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

b. Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Martín E. Brizuela: martin.brizuela1984@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-10-2016

Aceptado: 20-2-2017

Los motivos de consulta más frecuentes fueron cefalea (n= 12), fiebre (temperatura axilar > 38°C) (n= 9) y vómitos (= 5).

La mediana de días de evolución desde la aparición de los síntomas hasta la consulta fue de 7 días (RIC: 3-14 días).

Dieciséis pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo a la internación; fueron más frecuentes los betalactámicos, en 10 casos.

Al momento del examen físico, los principales hallazgos fueron fiebre (n= 13), cefalea (n= 13) y convulsiones (n= 6).

La mediana de días desde el ingreso hasta la realización de una imagen del sistema nervioso central (SNC) fue de 1 día (RIC: 0-4 días). En 27 casos, se realizó una TAC de cerebro con contraste y, en 11 casos, una RMN de cerebro con gadolinio. Hubo 27 niños con lesiones cerebrales únicas y 11 con abscesos múltiples.

Las lesiones se localizaron con más frecuencia en el lóbulo frontal (n= 17), temporal (n= 7), temporoparietal y frontoparietal (n= 5 cada uno) y occipital (n= 4).

Se obtuvo aislamiento microbiológico en 27 abscesos. En 15 cultivos, se desarrolló un microorganismo y, en 12, se desarrollaron dos o más microorganismos.

Dentro de los cultivos con un microorganismo, se aislaron más frecuentemente *Staphylococcus aureus* (n= 6), de los cuales 5 fueron resistentes a la oxacilina. *Streptococcus viridans* se desarrolló en 5 casos (2 *Streptococcus intermedius*, 1 *Streptococcus anginosus*, 1 *Streptococcus mitis oralis* y 1 *Streptococcus viridans* sp.). Otros fueron *Staphylococcus epidermidis* resistente a la metilicina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Serratia marcescens* (1 cada uno).

En los cultivos polimicrobianos, se desarrollaron bacterias anaerobias y aerobias. Los anaerobios más frecuentes fueron *Peptostreptococcus* spp. (n= 4), *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp. (n= 2 cada uno) y *Clostridium* spp. y *Corynebacterium* spp. (n= 1 cada uno).

Se realizó un tratamiento médico-quirúrgico en 34 pacientes. En 23 casos, se realizó un solo procedimiento quirúrgico y, en 11 casos, se hicieron dos o más cirugías. El intervalo de tiempo entre el ingreso y la cirugía fue de 2 días (RIC: 1-7 días).

El esquema antibiótico empírico inicial empleado con más frecuencia fue meropenem más vancomicina (n= 14), ceftriaxona más metronidazol más vancomicina (n= 9) y ceftriaxona más metronidazol (n= 6).

Los esquemas antibióticos definitivos fueron ceftriaxona más metronidazol (n= 12), meropenem más vancomicina (n= 5) y vancomicina más rifampicina (n= 5).

La mediana de días de tratamiento antibiótico parenteral fue de 42 días (RIC: 35-56 días) y la de tratamiento antibiótico total (parenteral-oral) fue de 56 días (RIC: 42-60 días). La mediana de días de internación fue de 43 días (RIC: 35-61 días).

El seguimiento al año del alta se realizó en 16 pacientes. Se detectaron secuelas en 14/16 casos. La hemiparesia braquial o crural estuvo presente en 6/16 pacientes, cambios de la conducta en 5/16 y epilepsia en 3/16 casos.

Un paciente falleció durante la internación a causa de un *shock* séptico como complicación de la infección. Se trataba de un huésped con inmunocompromiso por trasplante renal.

DISCUSIÓN

El absceso cerebral es una infección focal del parénquima cerebral que comienza como un área localizada de cerebritis y evoluciona a una colección purulenta rodeada por una cápsula vascularizada.¹⁻³

La mediana de edad de los niños afectados va de 7 a 8,6 años,^{2,4,6} con una relación varón:mujer de 2-3:1.^{2,4,6} En esta serie, la mediana de edad fue de 11 años, con una relación varón:mujer de 1,6:1.

Los microorganismos pueden llegar al parénquima cerebral por vía hematógena o por contigüidad. Las cardiopatías congénitas y las infecciones de cara y cráneo son factores predisponentes.^{1,2,4,5} En nuestra serie, el 70% de los pacientes tuvo algún factor predisponente para la documentación del absceso cerebral. Los más frecuentes fueron otitis media aguda, fractura de cráneo y cardiopatías congénitas.

Algunos estudios refieren que hasta el 20% de los pacientes con absceso cerebral son inmunocomprometidos.^{2,5} En nuestra serie, dos niños presentaron compromiso inmunológico.

Los motivos de consulta, en el 50% de los casos, incluyen cefalea, fiebre y vómitos.¹ La presencia de fiebre y cefalea al momento del ingreso se detectó en la mitad de los pacientes incluidos en nuestra serie. Fue similar a lo descrito en algunos estudios, en los que estos signos se presentaron en un 50% de los casos.^{4,6,7}

La mediana de duración de los síntomas hasta el momento del diagnóstico del absceso cerebral suele ser de 2 semanas. En algunos estudios, se ha descrito una evolución más corta de hasta 3 días.^{1,2} En nuestra serie, la mediana de evolución fue de 7 días.

Se detectaron 27 abscesos únicos. La localización más frecuente suele ser el lóbulo frontal y parietal.^{2,3,5,8} En nuestra serie, fue más frecuente en el lóbulo frontal y temporal.

Las bacterias más frecuentes son estreptococos aerobios y anaerobios, bacilos Gram-negativos, anaerobios, enterobacterias y *Staphylococcus aureus*. Hasta en un 30% de los casos, puede haber aislamientos polimicrobianos y, en otro 30%, puede no haber desarrollo microbiológico.⁵ En nuestro estudio, se obtuvo aislamiento microbiológico en 27 casos, con 15 cultivos monomicrobianos y 12 cultivos polimicrobianos. Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron anaerobios (n= 12), *Streptococcus viridans* (n= 5) y *Staphylococcus aureus* (n= 6).

El tratamiento antibiótico combinado con la cirugía es el abordaje estándar de esta infección.^{1,3} Algunos casos pueden ser manejados sin cirugía, como los abscesos menores de 2-3 cm de diámetro con microorganismo conocido, abscesos múltiples de localización difícilmente abordable, meningitis concomitante, estabilidad neurológica con alto riesgo de complicación quirúrgica.^{3,7,8} En nuestra serie, 4 pacientes recibieron tratamiento antibiótico exclusivo; en todos los casos, fueron abscesos cerebrales múltiples con localización de difícil abordaje.

El tratamiento antibiótico empírico inicial se basa en el tipo de huésped, edad, factores predisponentes, epidemiología microbiológica local y probable origen de la infección.^{3-5,9,10} El tratamiento antibiótico empírico más usado en esta cohorte fue la combinación de meropenem más vancomicina y ceftriaxona más metronidazol más vancomicina.

Según la mejoría clínica y de las imágenes, la duración del tratamiento antibiótico es de 4 a 6 semanas.^{7,9,11,12} Los pacientes incluidos en este estudio recibieron antibiótico parenteral durante 6 semanas y, posteriormente, antibiótico oral y completaron una mediana de 8 semanas de tratamiento antibiótico total.

Alrededor del 75% de los pacientes con abscesos cerebrales se recuperan sin secuelas.^{1,3,10,13} En algunas series, las secuelas se describen en el 40%-45% de los casos y son más frecuentes las convulsiones y la hemiparesia.⁵ En nuestra población, 16 pacientes fueron evaluados al año del alta. Las secuelas estuvieron presentes en

14/16 y la hemiparesia braquial o crural fueron las más frecuentes.

La letalidad va del 3% al 15% de los casos en la actualidad. Es mayor en los abscesos múltiples y cuando se produce la rotura del absceso hacia los ventrículos, que puede llegar al 40%.^{1,3,5,7-9} En nuestra serie, la letalidad fue del 3% (n= 1) a causa de un shock séptico como complicación de la infección en un huésped con inmunocompromiso por trasplante renal. ■

REFERENCIAS

- Harrison CJ. Focal suppurative infections of the nervous system. En: Long S, Pickering L, Prober C. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4^o ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. Págs.319-30.
- Galabert-González M, Serramito-García R, García-Allut A, et al. Management of brain abscess in children. *J Pediatr Child Health* 2008;44(12):731-5.
- Sáez Llorenz X, Nieto Guevara J. Parameningeal infections. En Cherry J, Harrison G, Kaplan S, et al. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7^o ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. Págs.462-72.
- Goodkin H, Harper M, Pomeroy S. Intracerebral abscess in children: historical trends at Children's Hospital Boston. *Pediatrics* 2004;113(6):1765-70.
- Canpolat M, Ceylan O, Per H, et al. Brain abscess in children: results of 24 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. *J Child Neurol* 2015;30(4):458-67.
- Ozsüreki Y, Kara A, Cengiz AB, et al. Brain abscess in childhood: a 28 years experience. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):144-9.
- Shachor-Meyouhas Y, Bar-Joseph G, Guilburd JN, et al. Brain abscess in children-epidemiology, predisposing factors and management in the modern medicine era. *Acta Pediatr* 2010;99(8):1163-7.
- Gutiérrez-Cuadra M, Ballesteros MA, Vallejo A, et al. Abscesos cerebrales en un hospital de tercer nivel: epidemiología y factores que influyen en la mortalidad. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(9):201-6.
- Arlotti M, Grossi P, Pea F, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscess. *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl 4):S79-92.
- Sarmast AH, Showkat HI, Kirmani AR, et al. Aspiration versus excision: a single center experience of forty seven patients with brain abscess over 10 years. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52(10):724-30.
- Landriel F, Ajler P, Hem S, et al. Supratentorial and infratentorial brain abscess: surgical treatment, complications and outcomes: a 10 years single center study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(5):903-11.
- Felsenstein S, Williams B, Shingadia D, et al. Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscess in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(2):129-35.
- Cole TS, Clark ME, Jenkins AJ, et al. Pediatric focal intracranial suppuration: a UK single center experience. *Childs Nerv Syst* 2012;28(12):2109-14.

Duplicación quística intestinal. Caso clínico

Intestinal cystic duplication. Case report

Dra. Ana Herranz Barbero^a, Dr. Jordi Prat Ortells^b, Dra. M. Elena Muñoz Fernández^b,
Dra. Montserrat Castañón García-Alix^b y Dr. Josep Figueras Aloy^a

RESUMEN

Las duplicaciones intestinales quísticas son anomalías congénitas infrecuentes, con incidencia de 1:4500 autopsias y etiopatogenia incierta. Son estructuras quísticas, tubulares o diverticulares revestidas de mucosa gastrointestinal con pared de músculo liso, adheridas al tracto gastrointestinal, pero no suelen comunicar con la luz intestinal. Los quistes de duplicación gástrica representan el 7-9% de los quistes de duplicación intestinal. Pueden diagnosticarse intraútero mediante ecografía y la resonancia magnética fetal permite caracterizar el quiste y descartar patologías concomitantes. La ecografía posnatal revela una imagen quística de "doble pared". Los neonatos suelen permanecer asintomáticos, pero pueden presentar desde síntomas gastrointestinales inespecíficos hasta síntomas de obstrucción por efecto masa, torsión o infección. En pacientes asintomáticos, se aconseja el seguimiento clínico y estudios de imagen periódicos. El tratamiento es la resección quirúrgica electiva, de manera preferente, con técnicas mínimamente invasivas. Se presenta un caso con sospecha prenatal de quiste de duplicación enteral.

Palabras clave: recién nacido, anomalías congénitas, anomalías del sistema digestivo, quistes, ultrasonografía fetal.

ABSTRACT

Intestinal cystic duplications are rare congenital anomalies, with an estimated incidence of approximately 1:4500 autopsies. The etiopathogenesis is uncertain. These duplications are cystic, tubular or diverticular structures lined with gastrointestinal mucosa. They share a common smooth muscle wall with the gastrointestinal tract but usually their lumens do not communicate with each other.

Gastric duplication cysts represent 7-9% of the gastrointestinal tract duplication. They can be diagnosed prenatally by fetal ultrasound; magnetic resonance imaging characterizes the cyst and excludes other malformations. Postnatal ultrasound shows a characteristic double walled cyst. Newborns are usually asymptomatic, although nonspecific gastrointestinal symptoms, intestinal obstruction due to mass effect, volvulus or infection are described. In asymptomatic patients, clinical follow-up and

periodic image controls are recommended. Elective surgical resection is the treatment of choice, using minimally invasive technique whenever possible.

A case of prenatally suspected intestinal cystic duplication is presented.

Key words: newborn infant, congenital abnormalities, cysts, fetal ultrasonography.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e233>

Cómo citar: Herranz Barbero A, Prat Ortells J, Muñoz Fernández ME, et al. Duplicación quística intestinal. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e233-e236.

INTRODUCCIÓN

Las duplicaciones intestinales quísticas son anomalías congénitas raras cuya incidencia aproximada es 1 caso por cada 4500 autopsias.¹ Son estructuras quísticas, tubulares o diverticulares que pueden localizarse en cualquier emplazamiento del tubo digestivo. Su etiopatología es incierta. Se presenta el caso de un paciente con sospecha prenatal de quiste de duplicación enteral.

Caso clínico

Neonato nacido a término con peso de 3635 g. Primera gestación de madre sana, serologías negativas. En la ecografía de las 20 semanas, se observó una imagen tubular quística, avascular, situada por encima y por detrás del estómago, y el resto del estudio fue normal. Se orientó como una duplicación intestinal vs. otros quistes abdominales (quiste de colédoco, quiste mesotelial o linfangioma como alternativas más probables). La imagen permaneció estable y creció proporcionalmente con el feto, hasta un tamaño de 35 x 16 mm. La resonancia nuclear magnética prenatal a las 30 semanas y 4 días de gestación (*Figura 1. A*) sugirió un quiste de duplicación enteral con extensión torácica a través del hiato esofágico. La exploración física al nacer fue normal. La ecografía abdominal posnatal (*Figura 1. B*) mostró dos imágenes quísticas retrogástricas, sin contenido aéreo, una supradiafragmática (20 mm de diámetro máximo) y otra infradiafragmática (16 mm),

a. Servicios de Neonatología, Centro de Medicina Maternofetal y Neonatología de Barcelona (BCNatal). Hospital Clínic y Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

b. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Ana Herranz Barbero: anaherranzbarbero@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-11-2016

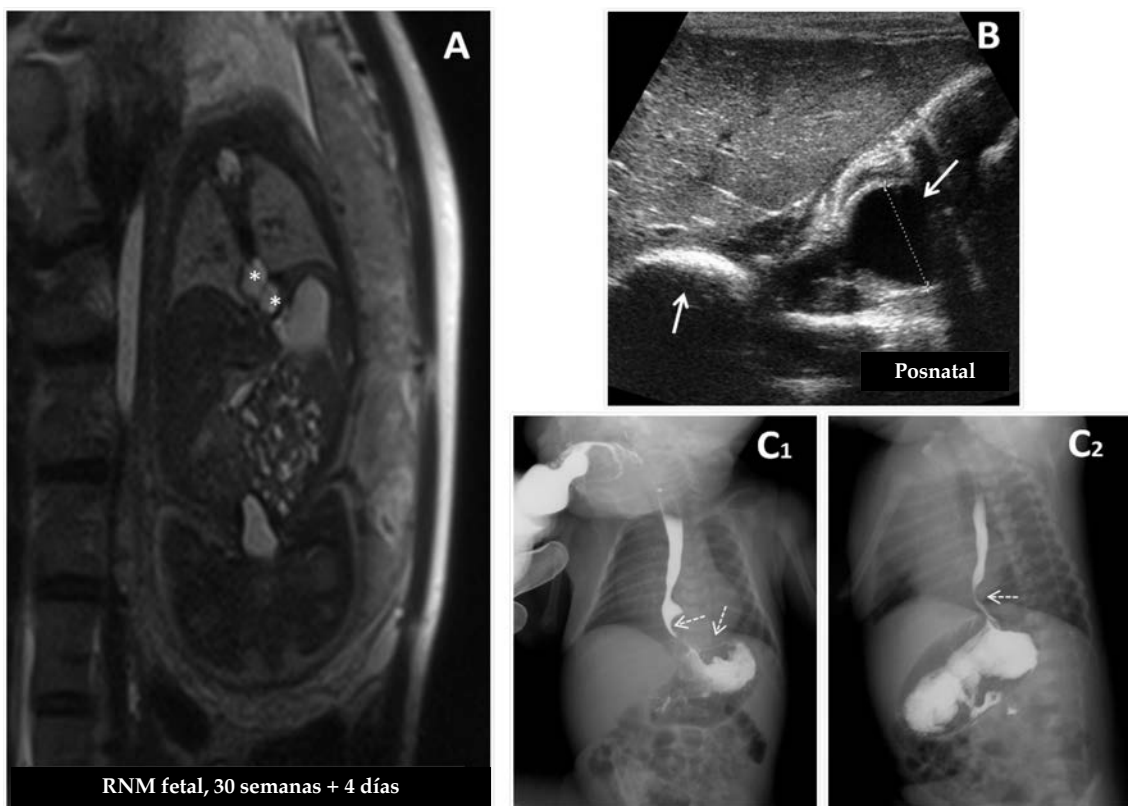
Aprobado: 21-3-2017

correspondientes a quistes de duplicación enteral con localización esofágica y gástrica. En el esofagograma (Figura 1. C.1 y C.2), se observó una imagen de compresión extrínseca sugestiva de duplicación quística congénita en el esófago distal y otra imagen similar en el fundus gástrico.

El paciente estaba asintomático y toleraba adecuadamente la alimentación enteral. La resección electiva se difirió hasta los 9 meses y se realizó mediante un abordaje laparoscópico, bajo anestesia general. Se utilizaron 5 puertos, con una disposición muy similar a la que se realizaría en una funduplicatura de Nissen: abdominal de 5 mm para la cámara de 30°; hipocondrio izquierdo (3 mm), como retractor hepático; hipocondrio derecho (3 mm), para movilizar el cuerpo gástrico y ayudar a la presentación; y dos trócares de trabajo (instrumentos quirúrgicos a

modo de punzón revestidos de una cánula que permiten crear un acceso permanente y seguro a la cavidad abdominal en las intervenciones laparoscópicas) pararectales izquierdo (3 mm) y derecho (5 mm, que, posteriormente, se amplió a 12 mm para poder introducir una Endo GIA® (instrumento quirúrgico para intervenciones laparoscópicas, que se introduce por el trócar y, en su extremo distal, puede tener función de pinza, bisturí eléctrico o grapadora, entre otras). La tumoración se observó en la curvatura menor del estómago ascendiendo al tórax por el hiato esofágico. Se disecaron el ligamento gastrohepático y los pilares del diafragma. Las aparentes dos imágenes quísticas eran, realmente, una única duplicación en la unión esofagogástrica. El quiste se liberó del estómago y quedó adherido solo al esófago abdominal. Las dos estructuras,

FIGURA 1. Estudios de imágenes del paciente



- A. Resonancia nuclear magnética (RNM) fetal: quiste de duplicación enteral con extensión torácica a través del hiato esofágico (*).
- B. Ecografía abdominal posnatal: localización epigástrica, retroesofagogastrico, imágenes quísticas sin contenido aéreo, una supradiafragmática de 20 mm y otra infradiafragmática de 16 mm, separadas por un septo fino (flechas continuas).
- C. Esofagograma: imagen de compresión extrínseca sugestiva de duplicación quística congénita en el esófago distal y en el fundus gástrico (flechas discontinuas).

esófago y quiste, que compartían una pared común, se separaron utilizando la Endo GIA. Se reparó la anatomía aproximando los pilares diafragmáticos y realizando funduplicatura anterior tipo Thal, que, además, protegía la sutura realizada. El estudio microscópico de la pieza quirúrgica demostró una zona quística de pared muscular de dos capas, revestida por mucosa de tipo gástrico. La mucosa presentaba áreas de aspecto más simplificado y aplanado con zonas de rotura e inflamación histiocitaria adyacente. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de duplicación quística gástrica. Actualmente, el paciente tiene 34 meses de edad y es un niño sano que realiza vida normal.

DISCUSIÓN

El primer caso de duplicación intestinal fue descrito por Calder en 1733.² El término de “duplicación intestinal quística” fue acuñado por Fitz (1884) y Ladd (1937).³ Las duplicaciones pueden localizarse en cualquier punto del tubo digestivo y son más habituales en el íleon terminal y el duodeno, e infrecuentes en el colon y el estómago.¹ Son estructuras quísticas, tubulares o diverticulares revestidas de mucosa gastrointestinal con una pared de músculo liso, y adheridas al tracto gastrointestinal, con el que comparten su vascularización. Las duplicaciones intestinales deben definirse por su estructura histológica, no por su morfología.⁴ No suelen comunicar con la luz intestinal. Habitualmente, son duplicaciones únicas, pero pueden ser múltiples hasta en un 15% de los casos.⁵

No hay una teoría etiopatogénica única que explique los distintos tipos de duplicaciones intestinales. Las más extendidas son “hermanamiento parcial” cuando asocia duplicación de otra parte del cuerpo; “notochorda split”: formación de una fístula entre la cavidad amniótica y el saco vitelino que se formó en el tejido dorsal de la notocorda entre el ectodermo y el endodermo; “recanalización luminal aberrante” de las porciones intestinales que tienen etapa sólida en su desarrollo; “factores ambientales intrauterinos”: traumatismo o hipoxia por accidente vascular.^{6,8}

Según la localización y evolución, debe plantearse el diagnóstico diferencial: malformación adenomatoidea quística pulmonar, secuestro pulmonar extralobar, hernia diafragmática congénita, malformación linfática, como higroma quístico, teratoma quístico, neuroblastoma o quiste de ovario, entre otros.^{1,9}

Los quistes de duplicación gástrica representan el 7-9% de los quistes intestinales; suelen localizarse en la curvatura mayor y son más frecuentes en mujeres. En la actualidad, pueden diagnosticarse prenatalmente mediante el hallazgo ecográfico de una formación anecoica, unilocular, elongada, tubular o esférica en contacto con el intestino, que puede contener material ecogénico.¹⁰ La resonancia magnética fetal es muy útil para caracterizar el quiste y descartar patologías concomitantes. La ecografía posnatal muestra una imagen quística de “doble pared”, a veces, incluso, con peristaltismo presente.¹¹ Es inusual que causen compromiso vital al feto, pero se han descrito casos de fetos hidrópicos por el crecimiento del quiste que han requerido *shunt* toracoamniótico intraútero.¹² Más del 65% de los casos se diagnostican durante el primer año de vida.¹³ Los neonatos suelen estar asintomáticos, pero pueden presentar clínica variada, desde síntomas gastrointestinales inespecíficos (rechazo del alimento o vómitos) hasta síntomas de obstrucción por efecto masa o complicaciones, como torsión o infección. La presencia de tejido gástrico ectópico en 20-30% de los quistes puede provocar ulceración, sangrado o perforación a medio o largo plazo e, incluso, malignización en la edad adulta.^{10,14} Su tratamiento es la resección quirúrgica electiva, de manera preferente, con técnicas mínimamente invasivas. En pacientes asintomáticos, se aconseja el seguimiento clínico y con estudios de imagen. El diferir el tratamiento quirúrgico puede facilitar las técnicas mínimamente invasivas.¹⁵ ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Puligandla PS, Nguyen LT, St-Vil D, et al. Gastrointestinal duplications. *J Pediatr Surg* 2003;38(5):740-4.
2. Schalamon J, Schleaf J, Höllwarth ME. Experience with gastro-intestinal duplications in childhood. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385(6):402-5.
3. Fitz R. Persistent omphalo-mesenteric remains: Their importance in the causation of intestinal duplication, cyst formation, and obstruction. *Am J Med Sci* 1884;88:30-57.
4. Hollender LF, Meyer CH, Marrie A, et al. Juxtavaterian diverticulum or intestinal duplication? *Sem Hop* 1974;50(41):2515-7.
5. Seguel Ramírez F, Álvarez Bernaldo De Quirós M, Ollero Fresno JC, et al. Duplicación intestinal independiente. *Cir Pediatr* 2002;15(3):127-9.
6. Merrot T, Anastasescu R, Pankevych T, et al. Duodenal duplications. Clinical characteristics, embryological hypotheses, histological findings, treatment. *Eur J Pediatr Surg* 2006;16(1):18-23.
7. Stern LE, Warner BW. Gastrointestinal Duplications. *Semin Pediatr Surg* 2000;9(3):135-40.
8. Iyer CP, Mahour GH. Duplications of the alimentary tract in infants and children. *J Pediatr Surg* 1995;30(9):1267-70.

9. Heinen F, Elmo G, Bailez M, et al. Masas quísticas expansivas en tórax y abdomen en un feto. Tratamiento mínimamente invasivo posnatal. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):67-71.
10. Okur MH, Arslan MS, Arslan S, et al. Gastrointestinal tract duplications in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(10):1507-12.
11. Manganaro L, Saldari M, Bernardo S, et al. Role of magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of gastrointestinal fetal anomalies. *Radiol Med* 2015;120(4):393-403.
12. Martínez-Ferro M, Milner R, Voto L, et al. Intrathoracic Alimentary Tract Duplication Cyst Treated in Utero By Thoracoamniotic Shunting. *Fetal Diagn Ther* 1999;13(6):343-7.
13. Passos ID, Chatzoulis G, Miliadis K, et al. Gastric duplication cyst (gdc) associated with ectopic pancreas: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2017;31:109-13.
14. Liu K, Lin X, Wu J, et al. Peritoneal metastatic adenocarcinoma possibly due to a gastric duplication cyst: a case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2014;14:48.
15. Laje P, Flake AW, Adzick NS. Prenatal diagnosis and postnatal resection of intraabdominal enteric duplications. *J Pediatr Surg* 2010;45(7):1554-8.

Pericarditis aguda complicada con derrame pericárdico. Caso clínico pediátrico

*Acute pericarditis, complicated by pericardial effusion in a pediatric patient:
case report*

Dr. Daniel Palanca Arias^a, Dra. Elena G. Corella Aznar^b, Dra. Ariadna Ayerza Casas^c,
Dra. Alba Fernández Gómez^b, Dra. Marta López Ramón^c y Dr. Lorenzo Jiménez Montañés^c

RESUMEN

La pericarditis aguda es la enfermedad más común del pericardio en la práctica clínica. Supone el 0,1% de todos los ingresos hospitalarios y hasta un 5% de aquellos por dolor torácico.

En países desarrollados, la causa suele ser benigna, y son más frecuentes las idiopáticas e infecciosas que las secundarias a pericardiotomía quirúrgica y neoplasias. La tuberculosis es la causa más importante en países en vías de desarrollo. Los síntomas más comunes son el dolor torácico característico y la fiebre. Debido a su benignidad y buena evolución con reposo y tratamiento médico, se puede controlar de forma ambulatoria, teniendo presentes aquellos signos de alarma para vigilar o pacientes de riesgo para evitar complicaciones (derrames importantes, taponamiento cardíaco, recurrencias, etc.). Presentamos un caso clínico de un niño de 7 años con antecedentes de comunicación interauricular cerrada quirúrgicamente 9 meses antes, con un cuadro de pericarditis aguda de evolución favorable.

Palabras clave: dolor torácico, pericarditis aguda, derrame pericárdico, electrocardiografía, síndrome pospericardiotomía.

ABSTRACT

Acute pericarditis is the most common disease of the pericardium encountered in clinical practice. It is diagnosed in 0.1% of all admissions and 5% of emergency room admissions for chest pain.

In developed countries, it is usually due to a benign cause. Idiopathic and infectious pericarditis are more common than secondary to surgical pericardiotomy or neoplastic causes, whereas tuberculosis is the dominant cause in developing

countries. The most common symptoms of pericarditis are characteristic chest pain and fever. Since pericarditis presents a benign outcome because of self-limiting and good response to conventional anti-inflammatory therapy, it can be safely managed on outpatient basis unless a specific cause is suspected or the patient has high-risk features to avoid complications such as pericardial effusion, cardiac tamponade or recurrent pericarditis. We report a case of pericarditis, diagnosed 9 months after surgical closure of an atrial septal defect, in a 7-year-old boy with favorable evolution.

Key words: chest pain, acute pericarditis, pericardial effusion, electrocardiography, postpericardiotomy syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e237>

Cómo citar: Palanca Arias D, Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, et al. Pericarditis aguda complicada con derrame pericárdico. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e237-e242.

INTRODUCCIÓN

El dolor torácico es un motivo de consulta relativamente frecuente en los servicios de urgencias de pediatría. Las causas idiopáticas y musculoesqueléticas son las más frecuentes; un pequeño porcentaje son de origen cardíaco, entre las que la pericarditis aguda es la causa más usual. En aquellos pacientes operados de cardiopatías congénitas, se deberá tener en cuenta el síndrome pospericardiotomía, tras la exclusión de otras causas posibles de pericarditis.

La pericarditis suele presentar una etiología benigna y autolimitada, y aparecen, ocasionalmente, complicaciones durante su evolución. Por ello, es importante conocer el rendimiento de las pruebas complementarias y sus cambios evolutivos, que aportan información diagnóstica y terapéutica, así como informar de los síntomas de alarma para vigilar en el domicilio.

CASO CLÍNICO

Niño de 7 años que acude al Servicio de Urgencias por dolor torácico de unas horas de evolución que mejora al inclinarse hacia delante y empeora en decúbito prono. Afebril. Sin

- Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, Unidad de Cardiología Pediátrica, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
- Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, Unidad de Pediatría.
- Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, Unidad de Cardiología Pediátrica.

Correspondencia:

Dr. Daniel Palanca Arias: danielpalanca@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-11-2016

Aceptado: 15-2-2017

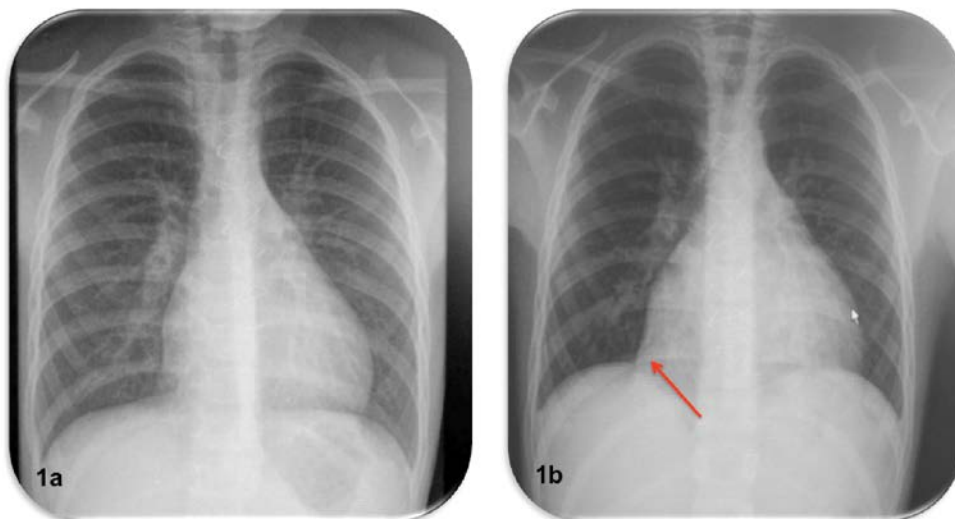
antecedente infeccioso ni traumatismo torácico. Intervenido por comunicación interauricular tipo ostium secundum (CIA-OS) amplia, corregida quirúrgicamente hace 9 meses sin incidencias posoperatorias ni en los controles posteriores. Bien vacunado.

Se realiza una radiografía de tórax (Figura 1. a) y un electrocardiograma (Figura 2. a). Dados los antecedentes del paciente, es visto por Cardiología Infantil y se realiza una ecocardiografía transtorácica (ETT) (Figura 3). Ante los hallazgos en el electrocardiograma y la sospecha clínica de pericarditis aguda, se recomienda reposo y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Dada la ausencia de factores de riesgo, se indican los signos de alarma para vigilar en el domicilio y el control posterior en las consultas. A las 24 horas, inicia un cuadro de fiebre acompañado de malestar general, sudoración y aumento de dolor irradiado a la extremidad superior izquierda y el cuello, que se acentúa con la inspiración. Es reevaluado en Urgencias y se destaca, en la exploración física, palidez y sudoración con adecuada perfusión periférica y pulsos distales presentes. Las cifras de tensión arterial y de frecuencia cardíaca (FC) son normales y no se aprecia pulso paradójico ni roce pericárdico en la auscultación cardíaca. Ante

el empeoramiento clínico, se realiza una nueva radiografía de tórax (Figura 1. b), sugestiva de aparición de derrame pericárdico, confirmado en la ETT (Figuras 4. a y 4. b), y un electrocardiograma de control (Figura 2. b). Ante la rapidez de la instauración del derrame pericárdico moderado (11-12 mm) y el brusco empeoramiento clínico, se decide la monitorización y la vigilancia estrecha en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Durante su ingreso, se amplía la batería de estudios para despistaje infeccioso y otras posibles causas, y se destaca, únicamente, una discreta leucocitosis con neutrofilia, que se resuelve en la analítica de control a las 48 h. Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (ProBNP): 588,2 pg/mL (0-300 pg/mL); troponina I: < 0,01 ng/mL (0-0,04 ng/mL); creatina quinasa (CK): 77 U/L (0-171 U/L); proteína C reactiva (PCR): 7,42 mg/dL (0-0,5 mg/dL); y procalcitonina: 0,55 ng/mL (0-0,5 ng/mL). Función renal, hepática y tiroidea: normal. Las serologías extraídas para enfermedad de Lyme, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, micoplasma, citomegalovirus, rubéola, toxoplasma y PCR para enterovirus fueron negativas, así como el hemocultivo, la prueba de la tuberculina y el exudado faríngeo de enterovirus mediante PCR.

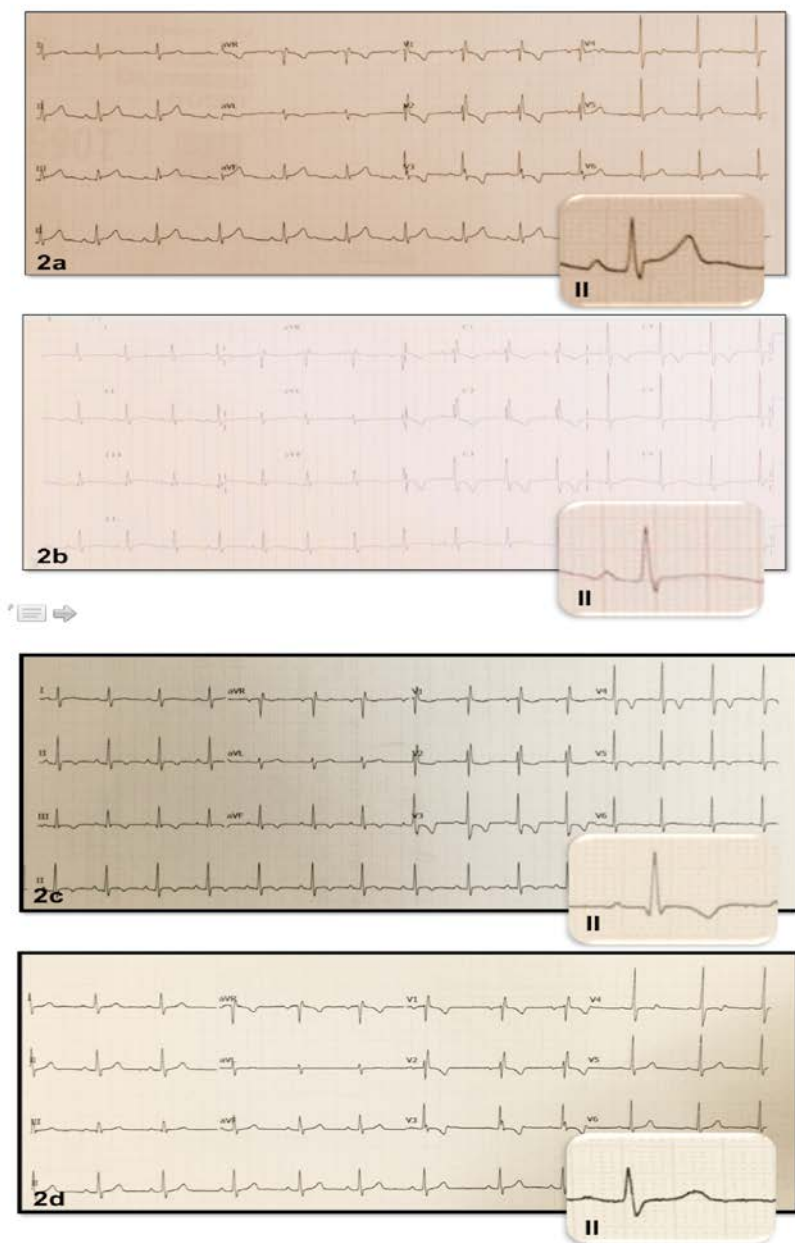
FIGURA 1. Evolución de la radiografía de tórax. Figura 1. a. Radiografía de tórax al momento del diagnóstico (día 1): normal. Suturas de esternotomía media. Figura 1. b. Cardiomegalia (día 2). Con respecto al estudio previo, 24 horas antes, se muestra un aumento de la silueta cardiopericárdica con un pinzamiento del seno cardiofrénico, sugestiva de derrame pericárdico. Se aprecia una silueta cardíaca globular en forma de "cantimplora o botella de agua"



Ante el diagnóstico de exclusión definitivo de pericarditis aguda idiopática con derrame pericárdico, se inicia un tratamiento con aspirina (ácido acetilsalicílico –AAS–) (100 mg/kg/día cada 6 h) y colchicina (0,5 mg/día), con buena evolución del dolor y mejoría del estado general. Por la estabilidad clínica, puede ser dado de alta

a las 72 h del ingreso, y se recomienda reposo y mantener el tratamiento médico. La evolución es satisfactoria con desaparición de la clínica a la semana del inicio del tratamiento. Permanecen los signos electrocardiográficos de pericarditis en resolución (*Figura 2. c*) durante el primer mes con normalización completa del electrocardiograma

FIGURA 2. Fases en la evolución del electrocardiograma durante la enfermedad. 2. a (día 1). Electrocardiograma fase I: ritmo sinusal a 74 latidos por minuto (lpm), elevación del ST de 1 mm en derivaciones II, aVF, V2, con onda T positiva. Bloqueo incompleto de rama derecha. QRS estrechos. Eje + 60°. Repolarización: descenso de ST de 1 mm en V3. 2. b (día 2). Electrocardiograma fase II: descenso del ST y aplanamiento de onda T. 2. c (1 mes). Electrocardiograma fase III: inversión de la onda T. 2. d (2 meses). Electrocardiograma fase IV: normalización



(Figura 2. d) a los 2 meses del cuadro. Al pasar un mes del evento, se recomienda reposo relativo y se retira la AAS; puede suspender la colchicina a los 3 meses, con adecuada respuesta, y reanuda la actividad física.

DISCUSIÓN

La pericarditis aguda es un síndrome clínico debido a una infiltración del pericardio por células inflamatorias. El hallazgo más característico es el dolor torácico punzante, por lo general, de localización retroesternal y precordial izquierda, con frecuencia, irradiado al cuello y al epigastrio o hacia ambos trapecios como consecuencia de la compresión del nervio frénico. Característicamente, el dolor aumenta en decúbito prono, con la tos, la inspiración profunda o la deglución y mejora al inclinarse hacia delante, debido a una disminución de la presión en el pericardio parietal. Como síntomas asociados, pueden aparecer también malestar, fiebre, tos o disnea. Un signo característico en la auscultación es el roce pericárdico, que se escucha mejor si el paciente se encuentra sentado y durante la inspiración, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico.^{1,2,3} Las alteraciones electrocardiográficas seriadas son muy útiles para su diagnóstico. Los cambios en el electrocardiograma pueden ponerse de manifiesto ya a las pocas horas del inicio del dolor torácico. Se describen 4 estadios clínicos característicos⁴

(Figura 2), que solo ocurren de forma completa en la mitad de los pacientes.

El diagnóstico de pericarditis aguda se puede hacer cuando existen, al menos, dos de los tres criterios: dolor torácico característico, roce pericárdico o dichos cambios evolutivos de la repolarización ventricular a nivel del electrocardiograma. El roce pericárdico aislado en la auscultación es por sí mismo un hallazgo patognomónico. La pericarditis puede presentarse con derrame si el líquido pericárdico supera los 50 ml de volumen⁵ o con taponamiento cardíaco⁶ si el derrame es importante o se instaura rápidamente.

Los objetivos del tratamiento son el alivio del dolor y la resolución de la inflamación y el derrame pericárdico si está presente. Deberá ir encaminado a tratar la causa y descartar aquellas que dispongan de tratamiento (bacteriana, tuberculosis, hongos, etc.). Inicialmente, se recomienda reposo en cama con la cabecera elevada (45-60°) y analgesia oral con AINE, como ibuprofeno (15-30 mg/kg/día en 3-4 dosis) o indometacina (1-3 mg/kg/día, máximo de 100 mg/día, en 3-4 dosis), durante unas 2-3 semanas sobre la base de la persistencia de los síntomas. Una combinación de uso habitual suelen ser los salicilatos (AAS: 100 mg/kg/día en 4 dosis) durante un mínimo de 2 semanas y colchicina (0,5 mg/día) asociada unos 3 meses con retirada paulatina.⁷ El uso asociado de colchicina más AINE ayuda a reducir los síntomas, disminuir

FIGURA 3 (día 1). Ecocardiografía (eje paraesternal largo) normal, sin evidencia de derrame pericárdico



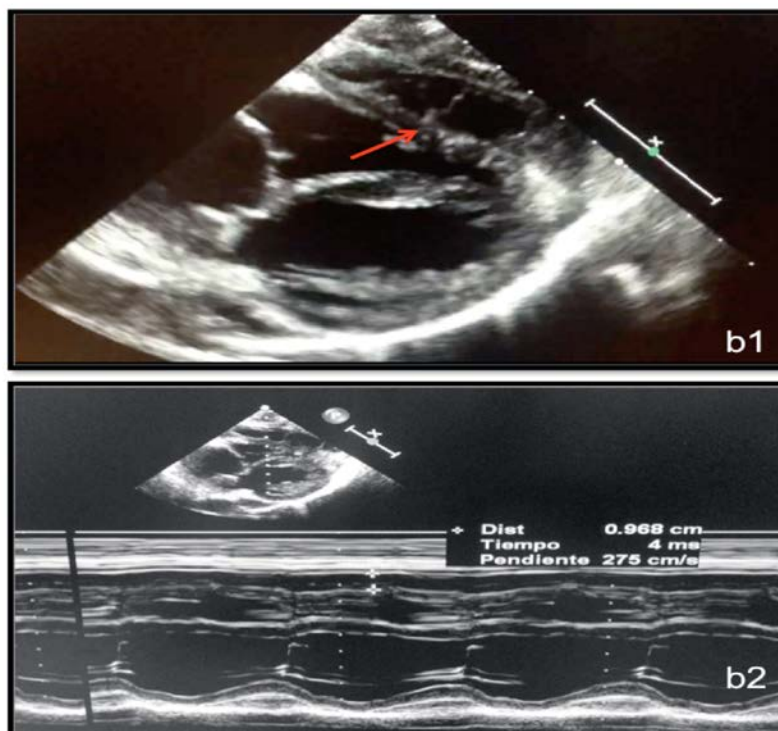
las recurrencias y, generalmente, presenta buena tolerancia.^{5,8,9} Los corticoides (1-2 mg/kg/día), prednisona o similar, no se recomiendan como primera elección, solo en casos refractarios o aquellos en los que persiste dolor intenso o fiebre prolongada más de una semana, para pacientes con contraindicaciones y falta de respuesta a AAS o AINE, pericarditis urémica o secundaria a enfermedades del tejido conectivo. Solo en casos determinados, se recurre a la pericardiocentesis asociada a un derrame pericárdico que sugiera un origen purulento o si el taponamiento cardíaco es grave.

Como diagnóstico diferencial en un paciente sometido a una operación cardíaca, se deberá tener en cuenta el síndrome pospericardiotomía o síndrome de Dressler, que suele manifestarse al final de la primera semana del posoperatorio y puede aparecer, incluso, meses después.¹⁰ Se presenta con fiebre, malestar general, dolores articulares, irritabilidad, síntomas de inflamación pericárdica y pleural, y disminución del apetito. La etiología es desconocida, pero se postula que se trata de un proceso autoinmune desencadenado

por la cirugía. Se presenta hasta en un 30% de aquellos pacientes con apertura pericárdica en la cirugía y, con mayor frecuencia, tras la cirugía de tetralogía de Fallot y en el cierre de CIA o comunicación interventricular (CIV). Aunque infrecuente, puede ser recurrente y se han descrito casos que desarrollaron pericarditis constrictiva.¹¹ El diagnóstico es fundamentalmente clínico y ecocardiográfico. En la auscultación, es frecuente la presencia de roce pericárdico. En el electrocardiograma, no existen cambios específicos, a diferencia de los cambios evolutivos bien definidos en el caso de la pericarditis aguda.

Con el presente caso, se refleja la importancia de la evolución en el tiempo que describe los estadios del electrocardiograma típicos de la pericarditis y la progresión a través de la imagen (radiografía de tórax y ecocardiografía), que, en ocasiones, puede ser normal al inicio y restar importancia. Además, la vigilancia en la UCIP del derrame pericárdico fue prioritaria, no solo debido a la cantidad absoluta de líquido, sino por la rapidez con que se acumuló, los antecedentes quirúrgicos y las características del pericardio.

FIGURA 4 (día 2). Ecocardiografía (eje subcostal largo). b1: separación de ambas hojas del pericardio durante todo el ciclo cardíaco, con contenido anecoico en su interior, indicativo de derrame pericárdico moderado (11-12 mm en telediástole), loculado y con numerosos tractos de fibrina en su interior (flecha) sin signos de taponamiento; b2: ecocardiografía en modo M: medición de la cuantía de derrame.



Debido al curso relativamente benigno de la pericarditis y que la gran mayoría de ocasiones son por causas comunes (idiopática, viral), no suele ser necesario buscar la etiología en todos los pacientes.¹² Por ello, la mayoría de los pacientes son tratados por una teórica causa viral con AINE y colchicina.^{13,14} Si el paciente no presenta factores de riesgo añadidos (analítica realizada con leucocitosis o troponinas cardíacas elevadas, ecocardiografía con derrame mayor de 20 mm, estado de inmunodepresión, tratamiento con antagonistas de la vitamina K, antecedente de traumatismo agudo), antes de dar el alta al domicilio, es importante tener presente el cumplimiento de las recomendaciones iniciales e informar de los signos de alarma que deben vigilar en su domicilio (fiebre > 38°C, falta de respuesta tras una semana con AINE) para volver a consultar.¹³ ■

REFERENCIAS

- Longás Tejero MA, Sanz Barrio A, Luquero Bachiller F, et al. Pericarditis aguda. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2013;11(43):2541-58.
- Crespo Marcos D, Pérez-Lescure Picarzo J, Zambrano Castaño M. Dolor torácico. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2010;12(45):95-107.
- Ferrés i Serrat F, García Algas F. Dolor torácico. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP*. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2010. Págs.83-90. [Acceso: 20 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/dolor_toracico.pdf.
- Park M. Electrocardiografía. En Park M. *Cardiología Pediátrica*. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015. Pág.63.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015;36(42):2921-64.
- García Angleu F, González Vila L, Herrera del Rey C. Dolor torácico en el niño. En *Protocolos sociedad Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente*. Barcelona: CTO; 2010. Pags.101-10. [Acceso: 1 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.secardioped.org/modules.php?name=webstructure&lang=ES&idwebstructure=21>.
- Johnson Louis M, Vargas González S, Mendoza Jaramillo O. Pericarditis: tratamiento cardíaco. En: Lopez-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, et al. *Manual de cuidados intensivos pediátricos*. 4.ª ed. Madrid: Publimed; 2013. Págs.266-70.
- Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol* 2012;27(3):308-17.
- Imazio M, Brucato A, Belli R, et al. Colchicine for the prevention of pericarditis: what we know and what we do not know in 2014 - systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15(12):840-6.
- Pérez-Muñuzuri A, Fuster-Siebert M, Bravo-Mata M, et al. Síndrome pospericardiotomía: recurrencias tardías. *An Esp Pediatr* 2002;56(4):369-70.
- Kim BJ, Ma JS. Constrictive pericarditis after surgical closure of atrial septal defect in a child. *J Korean Med Sci* 1998;13(6):658-61.
- Gouriet F, Levy PY, Casalta J, et al. Etiology of Pericarditis in a Prospective Cohort of 1162 Cases. *Am J Med* 2015;128(7):784.e1-e8.
- Imazio M. Treatment of acute pericarditis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Acceso: 10 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-pericarditis>.
- Raval J, Nagaraja V, Eslick GY, et al. The Role of Colchicine in Pericarditis – A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Trials. *Heart Lung Circ* 2015;24(7):660-6.

Neisseria gonorrhoeae: un agente causal infrecuente de celulitis periorbitaria en un niño

Neisseria gonorrhoeae: an infrequent causal agent of periorbital cellulitis in a child

Dra. Rocío del P. Pereira-Ospina^a, Dr. Javier Y. Pinzón-Salamanca^a, Dr. José M. Suescún-Vargas^a y Dra. Yuli Guzmán-Prado^a

RESUMEN

La celulitis periorbitaria es una patología muy frecuente en la población pediátrica. Se define como la infección que compromete los tejidos blandos adyacentes a la órbita sin atravesar el septum orbitario. Después de la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, los patógenos involucrados, generalmente, son cocos Gram-positivos.

A continuación, se presenta un caso de celulitis periorbitaria asociada a conjuntivitis purulenta por *Neisseria gonorrhoeae* en un niño de 2 años y 10 meses. Existen pocos casos descritos en la literatura en los que este microorganismo aparece como agente causal de celulitis periorbitaria. Con este caso, se quiere resaltar la importancia de la toma de cultivo en los pacientes que concomitantemente presenten conjuntivitis bacteriana y secreción purulenta, ya que esto facilitó el diagnóstico de esta patología por un agente etiológico poco frecuente.

Palabras clave: *celulitis periorbitaria*, *Neisseria gonorrhoeae*, infecciones de los tejidos blandos, niño.

ABSTRACT

Periorbital cellulitis is a very common disease in pediatric population, it describes an infection involving the adjacent soft tissues anterior to the orbital septum. Pathogens involved are generally Gram-positive cocci after introduction of *Haemophilus influenzae* vaccine.

We report a case of *Neisseria gonorrhoeae* periorbital cellulitis associated with bacterial conjunctivitis in a child. There are few cases reported in the literature with this microorganism as the causal agent. With this case, we would like to emphasize the importance to do a culture of the ocular secretion (if it exists) because this allowed us to determine an infrequent agent of this disease.

Key words: *periorbital cellulitis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *soft tissue infections*, *child*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e243>

Cómo citar: Pereira-Ospina RP, Pinzón-Salamanca JY, Suescún-Vargas JM, et al. *Neisseria gonorrhoeae*: un agente causal infrecuente de celulitis periorbitaria en un niño. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e243-e246.

a. Departamento de Educación e Investigación, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dra. Rocío del P. Pereira Ospina:
rpereira@ioir.org.co; rochi_1547@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-11-2016

Aceptado: 13-3-2017

INTRODUCCIÓN

Para entender el concepto de celulitis periorbitaria, se debe hacer referencia a la anatomía ocular. El contenido de la órbita y el tejido blando del párpado están separados por el septum orbitario, que constituye una barrera anatómica que impide el paso de infecciones a nivel intraocular. Todo lo anterior al septum es considerado periorbitario o preseptal y lo posterior a este es la órbita propiamente dicha.^{1,2}

La celulitis periorbitaria es una infección que compromete los tejidos blandos de los párpados sin atravesar el septum orbitario. Los signos y síntomas que se evidencian en estos pacientes son aparición de edema, eritema y calor de los párpados, que puede estar acompañado o no de fiebre.²

Varios son los agentes causales de esta patología y, luego de la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, se observó un aumento de Gram-positivos con respecto a Gram-negativos. Los de mayor prevalencia fueron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* seguidos de Gram-negativos (como *Haemophilus influenzae* no b).³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de dos años y diez meses, quien fue llevado por sus padres al Servicio de Urgencias de Pediatría de un hospital de tercer nivel por un cuadro clínico de dos días de evolución que se inició con eritema en el párpado inferior del ojo derecho y fue en aumento asociado a edema progresivo y secreción purulenta ipsilateral. La madre refirió varios picos febriles cuantificados en 38 °C, por lo que administró acetaminofén como antipirético, sin encontrar mejoría. Fue evaluado en Urgencias, donde se encontró, al momento del examen físico, un paciente estable, taquicárdico y afebril. Se observó edema, eritema, calor y salida de secreción purulenta en el ojo derecho, el ojo izquierdo sin alteraciones y no se evidenció compromiso de movimientos oculares; la otoscopia bilateral

estaba dentro de los parámetros normales. Faringe sin alteraciones, no se evidenciaron adenomegalias en el cuello y el resto del examen físico estaba dentro de los parámetros normales.

El paciente fue hospitalizado con impresión diagnóstica de celulitis periorbitaria y se inició oxacilina intravenosa como manejo antibiótico empírico para esta patología en dosis de 200 mg/kg/día dividida en cuatro tomas.

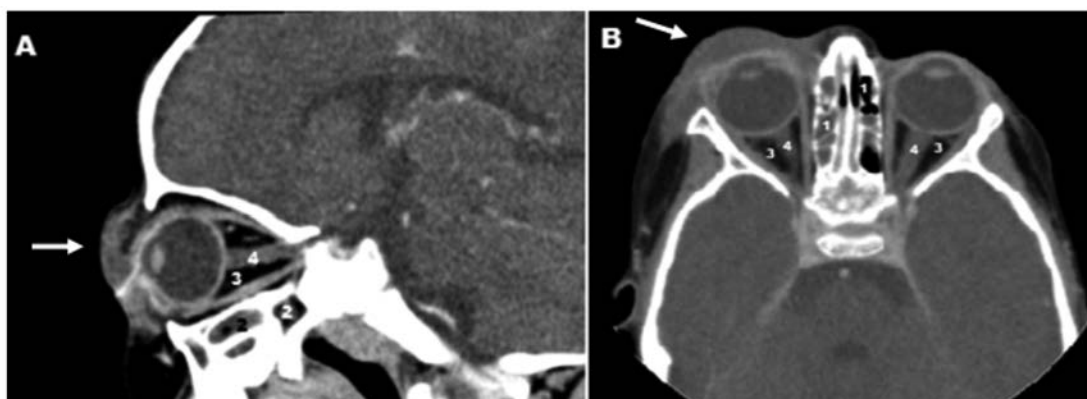
Los análisis para clínicos solicitados mostraron hemograma con leucocitos: 13 500 mm³; neutrófilos: 76%; linfocitos: 22%; hematocrito: 35,3%; hemoglobina: 12,5 g/dl; plaquetas: 503 000 mm³; neutrofilia y trombocitosis; proteína C reactiva (PCR):13,4 mg/L (positiva); tomografía axial computarizada (TAC) de órbitas con aumento del volumen y engrosamiento de los tejidos blandos preseptales derechos; engrosamiento mucoso en las celdillas etmoidales anteriores ipsilaterales y en los antros maxilares, sin alteraciones del nervio óptico ni de la órbita (Figura 1). Con estos hallazgos, se continuó el manejo instaurado y se descartó compromiso de periostio y órbita.

Fue evaluado por el Servicio de Otorrinolaringología, quienes descartaron sinusitis como probable causa de celulitis periorbitaria, debido a que, en la TAC, no se observó ocupación de los senos paranasales. Debido a la evolución estacionaria del paciente, que consistió en la persistencia de cambios inflamatorios, de secreción y limitación para la

apertura ocular, al tercer día de hospitalización, se tomó un cultivo de la secreción oftálmica (ya que el paciente, concomitantemente, presentó conjuntivitis purulenta), se aisló *Neisseria gonorrhoeae* y se escalonó el manejo antibiótico con ceftriaxona en dosis de 100 mg/kg/día intravenosa dividida en dos tomas.

Dado el agente reportado, se sospechó un posible caso de abuso sexual, por lo cual se hizo una intervención multidisciplinaria entre Pediatría, Psicología, Psiquiatría y Trabajo Social, que interrogaron a los familiares y acompañantes del paciente, entre estos a la madre, quien comentó que, en una fiesta infantil, dos días antes de iniciar el cuadro clínico, al paciente se le había aplicado pintura facial en los párpados. Además, se solicitó serología para sífilis y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las cuales fueron negativas. Luego de evaluar las condiciones sociodemográficas del paciente, datos antiguos de la historia clínica, el estado físico y emocional del paciente, se determinó que no había sido víctima de abuso sexual. Por parte del grupo multidisciplinario, se intentó localizar a los organizadores de la fiesta infantil en primera instancia, pero esto no fue posible. Se le dieron recomendaciones a la madre del paciente para informar a su comunidad ante síntomas similares, pero no se obtuvo ninguna respuesta.

FIGURA 1. Tomografía axial computarizada de órbitas. A. corte sagital, B. corte axial. La flecha muestra un aumento del volumen y engrosamiento de los tejidos blandos preseptales en la región periorbitaria derecha. En la imagen, se observa un engrosamiento mucoso en las celdillas etmoidales anteriores (1) ipsilaterales y en los antros maxilares (2). No hay evidencia de alteraciones en la grasa retroorbitaria (3) ni en el globo ocular o en los músculos extraoculares, y el nervio óptico (4) presenta características normales. En la órbita izquierda, el aspecto es corriente.



Se continuó el manejo instaurado con ceftriaxona y se obtuvo una evolución satisfactoria. Se dio el alta luego de seis días de manejo antibiótico intravenoso con indicación médica para completar 10 días de tratamiento antibiótico ambulatorio oral con ampicilina sulbactam en dosis de 50 mg/kg/día repartida en dos dosis.

DISCUSIÓN

La celulitis periorbitaria es más frecuente que la orbitaria, y ambas se presentan más en niños que en adultos.³ Entre los agentes etiológicos más usuales en esta patología, se encuentran cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, especies de *Streptococcus* y *Peptostreptococcus*. Antes de la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, este era uno de los microorganismos más frecuentes.⁴

Entre las vías de transmisión de la celulitis periorbitaria, se encuentran bacteremias, infecciones en focos distantes, extensión de infecciones de tejidos contiguos, como senos paranasales, inflamación dentaria, conjuntivas o lesiones en la piel.⁵ Al realizar el examen físico, es importante que se haga una correcta inspección de los tejidos adyacentes para buscar algún tipo de infección o traumatismo; los síntomas respiratorios o halitosis pueden sugerir un factor de riesgo, como sinusitis.⁶

En la mayoría de los casos, la afección es unilateral; solo en, aproximadamente, 5% es bilateral. Se debe realizar una TAC de órbitas, ya que, entre las complicaciones, se encuentran el compromiso de la órbita, abscesos cerebrales y trombosis del seno cavernoso.⁶

Con lo anteriormente descrito, a nuestro paciente se le hizo el diagnóstico de celulitis periorbitaria y se inició antibiótico empírico (oxacilina), que cubría los agentes microbianos más frecuentes en esta patología. Sin embargo, por la evolución estacionaria, se decidió hacer un cultivo de la secreción ocular, que permitió la detección de *Neisseria gonorrhoeae* como agente causal, y se cambió el manejo a ceftriaxona.

Se han reportado casos de celulitis tanto orbitaria como periorbitaria por *Neisseria gonorrhoeae* en adultos. En los casos revisados, no se identificaron lesiones previas, sinusitis o cuerpo extraño en la órbita; en algunos de estos, había historia de relaciones sexuales previas sin protección.^{4,7,8} En niños, se ha encontrado como agente causal de conjuntivitis bacteriana y esto debe hacer sospechar un posible caso de abuso sexual.^{9,10}

La transmisión de este diplococo Gram-negativo se hace a través de contacto manual, directo con secreciones genitales infectadas. La bacteria se adhiere a las células epiteliales cilíndricas por medio de fimbrias, penetran la membrana basal y se multiplican.⁴ El manejo recomendado para este microorganismo en los casos de conjuntivitis neonatal es ceftriaxona en dosis de 25-50 mg/kg intravenosa o intramuscular.¹¹ Se ha visto que *Neisseria gonorrhoeae* es una bacteria que puede sobrevivir en superficies inanimadas de 1 a 3 días y su supervivencia puede ser mayor si se encuentra a temperaturas bajas, entre 4°C y 6°C.¹²

Considerando lo descrito en la literatura, se sospechó, en este paciente, abuso sexual y se intervino de manera adecuada según los reglamentos y protocolos institucionales y de acuerdo con los lineamientos exigidos por el Gobierno nacional. Los análisis paraclínicos mostraron serología para sífilis y prueba de VIH negativas. En este caso, luego de una evaluación exhaustiva, se descartó abuso sexual.

Nuestro paciente contaba con el antecedente de la aplicación de pintura facial; es posible que fómites contaminados con el microorganismo hayan facilitado la infección. Se consideró que la infección conjuntival por un germen atípico fue la causa de la celulitis periorbitaria, ya que se descartó sinusitis por los hallazgos descritos en la TAC y no existieron lesiones en la piel adyacentes. Es muy rara la presentación de este tipo de casos, sobre todo, en población pediátrica, ya que este agente, usualmente, se asocia a conjuntivitis purulenta del neonato por su paso por el canal vaginal o a conjuntivitis bacteriana en adolescentes sexualmente activos.⁹

En este caso, se logró la determinación del agente causal gracias a los resultados obtenidos a partir del cultivo de secreción purulenta, pero la asociación de conjuntivitis purulenta con celulitis periorbitaria es infrecuente,¹³ por lo cual se recomienda que, ante un caso de características similares al presentado, se envíen muestras de la secreción al Laboratorio de Microbiología. En este grupo etario, este agente produce, con mayor frecuencia, vaginitis o vulvovaginitis, uretritis, proctitis, faringitis y artritis gonocócica.¹⁴ ■

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Roosevelt por el apoyo a la investigación.

REFERENCIAS

1. Gimeno Sánchez I, Rojo Conejo P. Celulitis preseptal y orbitaria. *An Pediatr Contin* 2014;12(6):284-8.
2. Rashed F, Cannon A, Heaton PA, et al. Diagnosis, management and treatment of orbital and periorbital cellulitis in children. *Emerg Nurse* 2016;24(1):30-5.
3. Ambati BK, Ambati J, Azar N, et al. Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of Haemophilus influenzae type B vaccination. *Ophthalmology* 2000;107(8):1450-3.
4. Raja NS, Singh NN. Bilateral orbital cellulitis due to Neisseria gonorrhoeae and Staphylococcus aureus: a previously unreported case. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 6):609-11.
5. Gómez Campdera JA, Navarro Gómez ML, García-Mon Marañes F, et al. Celulitis orbitarias y periorbitarias en la infancia. Revisión de 116 casos. *An Esp Pediatr* 1996;44(1):29-34.
6. Arteaga Bonilla R, Arteaga Michel R. Celulitis preseptal y orbitaria. *Rev Soc Bol Ped* 2003;42(3):180-3.
7. Henderson TR, Booth AP, Morrell AJ. Neisseria gonorrhoeae: a previously unreported cause of pre-septal cellulitis. *Eye (Lond)* 1997;11(Pt 1):130-2.
8. Yao HY, Wang CH. Preseptal cellulitis caused by Neisseria gonorrhoeae: A rare disease need to be vigilant. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;S1684-1182(15)00780-X.[Epub ahead of print]
9. Yetman RJ, Coody DK. Conjunctivitis: a practice guideline. *J Pediatr Health Care* 1997;11(5):238-41.
10. Promelle V, Bennai D, Drimbea A, et al. Pediatric orbital cellulitis without sinusitis: report of four cases. *J Fr Ophthalmol* 2014;37(2):149-54.
11. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(RR-03):1-137.
12. Castañeda Narváez JL, Ordoñez Ortega J. La supervivencia de los gérmenes intrahospitalarios en superficies inanimadas. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2014;27(107):394-6.
13. Sosa J, Llanes R, Rodríguez W, et al. Characterization of Neisseria gonorrhoeae strains isolated from patients with conjunctivitis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;95(6):853-4.
14. Woods CR. Gonococcal infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(4):258-70.

Un caso inusual de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

Unusual case of food protein-induced enterocolitis syndrome

Dra. M.^a Teresa Sobrevia Elfau^a, Dra. Yolanda Aliaga Mazas^a, Dr. Gonzalo Herraiz Gastesi^a,
Dra. Paula M.^a Barberá Pérez^a y Dra. Ángela M. Ascaso Matamala^a

RESUMEN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias es un síndrome de hipersensibilidad gastrointestinal a alimentos no mediado por inmunoglobulina E, que, en su forma aguda, se manifiesta con vómitos repetitivos, palidez e hipotonía, que puede acompañarse o no de diarrea y producir un cuadro grave de deshidratación y letargia. Una prueba de provocación oral controlada es, en ocasiones, realizada para confirmar el diagnóstico y el tratamiento consiste en la eliminación del alimento causante. Se presenta el caso de un lactante de 3 meses con varios episodios de síndrome de enterocolitis tras la toma de biberón de leche de fórmula de inicio con tolerancia de otra marca comercial. Se encontraron diferencias en los ingredientes de su composición que podrían ser el origen de la sensibilización. **Palabras clave:** proteínas alimentarias, enterocolitis, hipersensibilidad a la leche, test de tolerancia oral.

ABSTRACT

Food protein-induced enterocolitis syndrome is a non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food hypersensitivity that manifests as profuse, repetitive vomiting, pallor and hypotonia, often with diarrhea leading to severe dehydration and lethargy (sepsis-like symptoms) in the acute setting. An oral food challenge is sometimes performed to confirm the diagnosis and treatment consists of elimination of the food trigger(s) from the diet. We report a case of a 3-month-old infant with several episodes of food protein-induced enterocolitis syndrome after taking infant formula milk with tolerance of another trademark. Differences in the composition of its ingredients could be the cause of the sensitization.

Key words: dietary proteins, enterocolitis, milk hypersensitivity, oral tolerance test.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e247>

Cómo citar: Sobrevia Elfau MT, Aliaga Mazas Y, Herraiz Gastesi G, et al. Un caso inusual de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e247-e250.

a. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dra. M.^a Teresa Sobrevia Elfau: materesas@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-11-2016

Aceptado: 4-4-2017

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (SEIPA) es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E (IgE) que suele aparecer en el primer año de vida. Su clínica más común son los cuadros de vómitos repetidos, que comienzan entre una y cuatro horas tras la ingestión del alimento causal, acompañados de afectación del estado general y signos de hipotensión por deshidratación, incluso, con aspecto séptico, que ceden lentamente a lo largo de varias horas. Pueden seguirse de una o varias deposiciones diarreicas (acompañadas o no de sangre), pero predominan los síntomas digestivos altos.¹ Los desencadenantes más frecuentes son la leche de vaca, la soja, el arroz y la avena. El diagnóstico es clínico y puede llegar a ser difícil por la ausencia de sintomatología alérgica típica y el inicio retardado tras la ingesta. Tiene un pronóstico favorable: la mayoría de los niños consiguen la resolución entre los 3 y los 5 años.²

Se presenta un caso clínico de SEIPA diagnosticado en nuestro centro.

CASO CLÍNICO

Lactante de 3 meses nacido a término, alimentado desde el nacimiento con leche de fórmula sin antecedentes personales de interés. Fue evaluado en el Servicio de Urgencias por un episodio de irritabilidad, vómitos repetidos y una deposición blanda en las últimas cuatro horas. Presentaba mal estado general, palidez e hipotonía, que impresionaba *shock* séptico, sin otros hallazgos al momento de la exploración. Se comenzó un tratamiento con fluidoterapia endovenosa y antibioterapia empírica, que mejoró paulatinamente el estado general y remitió los vómitos. En las horas siguientes, presentó cuatro deposiciones con abundante moco y sangre, por lo que se practicó una ecografía abdominal, que no mostraba alteraciones, y las analíticas realizadas de carácter urgente fueron normales. Se ingresó en planta, donde permaneció en observación. Los síntomas remitieron en las

primeras 24 horas y, posteriormente, toleró leche de fórmula sin incidencias. Se diagnosticó una posible gastroenteritis aguda infecciosa, aunque los estudios microbiológicos (coprocultivos, virus en heces y hemocultivos) fueron todos negativos. Se suspendió la antibioterapia al tercer día y se otorgó el alta hospitalaria. A las pocas horas del alta, acudió nuevamente a Urgencias por haber comenzado con otro episodio de vómitos, palidez e hipotonía, que se trató allí con fluidoterapia intravenosa. Los síntomas remitieron en 12 horas y permaneció hospitalizado en observación durante 24 horas más. Los padres lo relacionaron con la toma de un biberón de leche en el domicilio y fue entonces cuando comunicaron un cambio de marca de leche antes del primer episodio y, anteriormente, varios cambios de marca comercial por motivos económicos.

Durante el ingreso, toleró la marca de fórmula de inicio que había tomado los días anteriores en el Hospital. Se comenzó un estudio alergológico, en el que se hicieron pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick-test*) con los extractos alergénicos leche, caseína, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y *prick-prick* con varias marcas de leche de fórmula de inicio (incluida la relacionada con los episodios) con resultados negativos.

Además, se realizó un estudio de IgE específica *in vitro* (ImmunoCAP®) a leche de vaca y sus fracciones, con resultado negativo. Se diagnosticó que el lactante padecía SEIPA sobre la base de la historia clínica, la exploración física durante

los episodios y las pruebas complementarias realizadas.³

Ante la posibilidad de tratarse de un caso de SEIPA no por proteínas de leche de vaca, sino por hipersensibilidad a algún componente de esa marca comercial, transcurrido un mes del segundo ingreso hospitalario, se decidió realizar un test de provocación oral controlada en medio hospitalario para confirmar la sospecha diagnóstica. Al tratarse de una técnica de riesgo, se informó a los padres y se les solicitó la firma de un consentimiento informado. La prueba se llevó a cabo bajo supervisión médica, ingresado en el Hospital con acceso endovenoso. Se utilizó un envase nuevo de la marca comercial sospechosa, y presentó, a los 180 minutos de una dosis total acumulada de 100 ml (se fraccionó en 3 tomas con intervalos de 30 minutos), vómitos repetidos, mal estado general con palidez cutánea, importante irritabilidad inicial y posterior letargia, por lo que se interpretó como prueba positiva⁴ (Tabla 1) y se trató con fluidoterapia intravenosa. Posteriormente, toleró la marca de fórmula de inicio del Hospital, que fue la única que se recomendó que tomara en su domicilio a partir de entonces.

En la actualidad, tiene 23 meses, es un lactante sano, que ha evitado, por decisión familiar, todos los productos de esa marca comercial y la introducción de la alimentación complementaria a partir de los 6 meses no ha producido ninguna incidencia, con tolerancia de todos los lácteos y derivados.

TABLA 1. Criterios diagnósticos para pacientes que presentan un posible caso de síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias agudo⁴

Criterio mayor	Criterios menores
Vómitos transcurridos 1-4 horas de la ingesta del alimento sospechoso y ausencia de síntomas clásicos cutáneos o respiratorios mediados por Ig-E.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Un segundo (o más) episodio de vómitos repetidos tras la ingesta del mismo alimento sospechoso. 2. Episodio de vómitos repetidos transcurridos 1-4 horas de la ingesta de un alimento diferente. 3. Letargia extrema con una reacción sospechosa. 4. Palidez marcada con una reacción sospechosa. 5. Necesidad de evaluación en Urgencias por una reacción sospechosa. 6. Necesidad de soporte fluido intravenoso para tratar una reacción sospechosa. 7. Hipotensión. 8. Hipotermia.

Ig-E: inmunoglobulina E.

El diagnóstico de síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (SEIPA) agudo requiere que el paciente cumpla el criterio mayor y, al menos, 3 criterios menores.

DISCUSIÓN

El SEIPA es un síndrome de hipersensibilidad gastrointestinal a alimentos no mediado por IgE que suele presentarse en la infancia, generalmente, en el primer año de vida. Proteínas alimentarias activan linfocitos intestinales que elaboran citocinas inflamatorias que producen un aumento de la permeabilidad intestinal, manifestada con un cuadro de vómitos repetidos seguidos o no de diarrea, que puede conducir a un cuadro de deshidratación y letargia.¹ Los alimentos causantes de esta patología suelen ser la leche de vaca y la soja, pero también cereales, pescado, frutas, huevo, mariscos, entre otros, incluso se ha descrito el probiótico *Saccharomyces boulardii*.⁵⁻⁸ El arroz es el alimento sólido que produce SEIPA con mayor frecuencia; además, se asocia a reacciones más graves que otros alimentos.⁹

El diagnóstico se basa en la historia clínica, sospecha de alimento causal, exclusión de otras posibles etiologías y, en algunos casos, es necesaria una prueba de provocación oral para confirmar la sospecha diagnóstica, aunque se considera una prueba de riesgo¹⁰ que debe realizarse en el ámbito hospitalario. En nuestro caso, los padres relacionaron, en el segundo episodio, el cambio de marca de leche con el inicio de los síntomas, pero, tras comprobar la tolerancia de leche durante el ingreso, se decidió realizar una prueba de provocación que confirmara la sospecha. Si únicamente ha ocurrido un episodio, debería considerarse confirmar el diagnóstico mediante una prueba de provocación oral, en especial, al ser tan comunes, en este grupo de edad, los cuadros virales de gastroenteritis aguda. Además, aunque no es un criterio para el diagnóstico, es importante reconocer que las reacciones agudas de SEIPA, típicamente, se resolverán por completo en cuestión de horas en comparación con los cuadros virales de gastroenteritis, que duran varios días. El paciente debe permanecer asintomático y tener un crecimiento normal tras eliminar el alimento de la dieta.⁴

En nuestro paciente, no se realizaron pruebas epicutáneas (*atopy patch test*) con el alimento sospechoso, ya que, en la actualidad, no se recomienda para el diagnóstico de SEIPA.²

El diagnóstico diferencial del SEIPA incluye otros tipos de alergia alimentaria, enfermedades infecciosas, obstrucción intestinal, enfermedad grave por reflujo gastroesofágico, enfermedades metabólicas, neurológicas o cardíacas.

Inicialmente, el tratamiento consiste en eliminar el alimento causal de la dieta y asegurar un plan de actuación y tratamiento para seguir en caso de una exposición accidental.

Los síntomas del SEIPA suelen resolverse en alrededor de cuatro horas. El ondansetrón es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, utilizado, sobre todo, para profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos producidos por quimioterapia, pero también utilizado comúnmente en gastroenteritis víricas. Hay evidencia de que la administración de ondansetrón corrige los vómitos en 15-30 minutos.¹¹ En nuestro caso, no se utilizó al tratarse de un lactante menor de 6 meses.

La mayoría de los casos de SEIPA se resuelven a la edad de 3 años,¹⁰ por lo que se recomienda realizar una provocación oral a los 18-24 meses para comprobar la tolerancia, si no ha habido reacciones recientes.¹²

Nuestro paciente presentó, en tres ocasiones (dos con inicio en el domicilio y una en el Hospital), el cuadro clínico típico de enterocolitis en su forma aguda tras la toma de leche de vaca adaptada para lactantes en los primeros meses de vida. Lo que llamó la atención fue la tolerancia de otra marca comercializada de leche para lactantes. Al comparar la composición de ambas fórmulas, se observó como única diferencia la presencia de aceite de pescado en la fórmula que toleraba y de algas en la marca que producía los síntomas. La industria ha incluido en sus leches para lactantes ingredientes adicionales, como el ácido docosahexaenoico (ADH) y ácido araquidónico (ARA). Estos son ácidos grasos omega 3 y omega 6, respectivamente, que se encuentran en la leche materna y en ciertos alimentos, como el pescado o el huevo, y que favorecen el neurodesarrollo del lactante. En el caso clínico que se presentó, nuestro paciente toleró la leche enriquecida con ácidos grasos omega 6 procedentes del hongo *Mortierella alpina* y omega 3 procedentes de aceite de pescado, pero el problema podría encontrarse en los que proceden de aceites de algas, ya que fue la única diferencia encontrada en la composición. Al no tratarse de una patología mediada por IgE, no se pudo disponer de pruebas de laboratorio que confirmaran nuestra hipótesis. ■

REFERENCIAS

1. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(4):371-7.
2. Nowak-Węgrzyn A, Jarock-Cyrta E, Moschione Castro APB. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig*

- Allergol Clin Immunol* 2017;27(1):1-18.
3. Khanna N, Patel K. FPIES: Reviewing the Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Case Rep Pediatr* 2016;2016:1621827.
 4. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome-Executive Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2017. [Epub ahead of print].
 5. Zapatero Remón L, Alonso Lebrero E, Martín Fernández E, et al. Food-Protein-Induced Enterocolitis Syndrome caused by fish. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33(6):312-6.
 6. Bruni F, Peroni DG, Piacentini GL, et al. Fruit proteins: another cause of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Allergy* 2008;63(12):1645-6.
 7. Hsu P, Mehr S. Egg: a frequent trigger of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):241-2.
 8. Hwang JB, Kang KJ, Kang YN, et al. Probiotic gastrointestinal allergic reaction caused by *Saccharomyces boulardii*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(1):87-8.
 9. Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS. Rice: a common and severe cause of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94(3):220-3.
 10. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):647-53.e1-3.
 11. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, et al. Use of ondansetron for Food-Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1219-20.
 12. Sicherer SH. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):149-56.

Leishmaniasis visceral. Caso clínico pediátrico

Visceral leishmaniasis. Pediatric case report

Dr. Andrés Gomila (h)^a, Dra. Carolina Vanzo^a, Dra. Analía Garnero^a, Dra. Luisina Peruzzo^b y Dra. Mónica Badalotti^b

RESUMEN

La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos obligados intracelulares pertenecientes al género *Leishmania* y que reconoce tres formas clínicas principales: cutánea, visceral y mucocutánea. Es una patología del grupo de las "enfermedades desatendidas". Es la única enfermedad tropical transmitida a través de vectores que se ha mantenido endémica por décadas en el sur de Europa. La leishmaniasis visceral representa la forma más grave. Se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, anemia y hepatoesplenomegalia. Su período de incubación oscila entre 2 semanas y 18 meses.

La leishmaniasis se considera una enfermedad reemergente a nivel mundial. Algunos de los factores que favorecen esta situación son los cambios en las condiciones climáticas, migraciones y urbanizaciones deficitarias en saneamiento ambiental.

Se presenta el caso de un niño europeo que estaba vacacionando en Córdoba y fue derivado a nuestro Hospital por fiebre y pancytopenia, lo que generó un abordaje multidisciplinario con resolución clínica favorable.

Palabras clave: leishmaniasis visceral, esplenomegalia.

ABSTRACT

Leishmaniasis is a disease caused by obligate intracellular parasites of the genus *Leishmania*. There are three main clinical forms of leishmaniasis: cutaneous, visceral and mucocutaneous. It belongs to the diverse group of the tropical "neglected diseases" and is the only tropical vector-borne disease that has remained endemic to southern Europe for decades. Visceral leishmaniasis represents the most serious clinical syndrome. It is characterized by fever, weight loss, anemia and enlargement of the spleen and liver. Incubation period is usually from 2 weeks to 18 months.

Leishmaniasis is considered a worldwide reemerging disease. Some of the factors that favor this situation are the changes in the climatic conditions, migrations and urbanizations deficient in environmental sanitation.

We report an interesting case of an European child who was spending holidays in Córdoba and presented to our hospital with fever and pancytopenia, motivating a multidisciplinary approach with favorable clinical outcome.

Key words: visceral leishmaniasis, splenomegaly.

a. Servicio de Clínica Pediátrica, División Infectología.
b. Servicio de Clínica Pediátrica, División Internación.
Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Andrés Gomila (h): drgomila@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-12-2016

Aceptado: 16-2-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e251>

Cómo citar: Gomila A, Vanzo C, Garnero A, et al. Leishmaniasis visceral. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e251-e254.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos obligados intracelulares pertenecientes al género *Leishmania*, transmitida al hombre a través de la picadura de insectos flebótomos.¹ Se reconocen tres formas clínicas de presentación: leishmaniasis visceral (LV, conocida como kala-azar, es la forma más grave), cutánea y mucocutánea.²

Se reportan, aproximadamente, 500 000 casos anuales de LV en el mundo y alrededor de 50 000 muertes por esta enfermedad;¹ los niños son los más afectados.

La LV es altamente endémica en el subcontinente indio y África oriental, donde la transmisión es, sobre todo, interhumana y es causada por *Leishmania donovani*.

La LV debida a *Leishmania infantum* se extiende desde la cuenca del Mediterráneo hasta China y produce enfermedad en los caninos; estos son el principal reservorio y de quienes contrae la enfermedad el hombre. En América, la especie descrita como *Leishmania chagasi* es indistinguible de *Leishmania infantum* por técnicas inmunoenzimáticas.³

En 2014, más del 90% de los nuevos casos notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se produjeron en 6 países: Brasil, Etiopía, India, Somalia, Sudán y Sudán del Sur.²

Múltiples factores favorecen la reemergencia de esta patología a nivel mundial: los cambios climáticos y deforestaciones, que ocasionan una mayor exposición de las personas a los vectores, migraciones desorganizadas, urbanizaciones deficitarias en saneamiento ambiental y tendencias regionales a la tropicalización.

Presentamos un caso clínico que generó un dilema diagnóstico y que motivó un interesante debate interdisciplinario con una resolución clínica favorable.

CASO CLÍNICO

Paciente de 17 meses de vida, oriundo de Alemania, previamente sano, que consultó el 01/01/2015 en el Hospital Regional de Santa Rosa de Calamuchita, Córdoba, por fiebre de alrededor de 10 días de evolución, acompañada de decaimiento general, hiporexia y dolor abdominal.

El niño había viajado desde su ciudad de residencia, Frankfurt, Alemania, a Barcelona, España, el 20/12/2014. Dos días más tarde, comenzó con 38°C de fiebre; consultó y recibió tratamiento sintomático. El 26/12/2014, al persistir febril, dos registros diarios de 39 °C-40 °C, consultaron en un centro de salud pediátrico referente de la ciudad de Barcelona, donde se le realizó una radiografía de tórax, que fue normal, y, con un diagnóstico de cuadro infeccioso de la vía aérea superior, fue medicado con amoxicilina y se lo autorizó a viajar el día siguiente hacia Argentina.

Al persistir febril, el 01/01/2015, ya en Santa Rosa de Calamuchita, provincia de Córdoba, consultaron en el hospital local, donde se documentó pancitopenia: 2700/mm³ glóbulos blancos (neutrófilos: 837), hemoglobina de 6 g/dl y 48 000/mm³ plaquetas, motivo por el cual fue derivado a nuestra Institución.

El paciente había nacido en España y vivía en Frankfurt desde los 3 meses de vida. Desde entonces, permaneció en Alemania, excepto por una viaje a Barcelona de 7 días en agosto de 2014. Madre española y padre argentino. Dos hermanos mayores de 5 y 3 años, ambos sanos.

Inmunizaciones completas para su edad y acordes al calendario alemán. Sin contactos con personas enfermas o mascotas. Al momento del examen físico en nuestra Institución, el paciente se encontraba febril, normohidratado, con regular estado general, con palidez generalizada. Se auscultaba un soplo sistólico 2/6 y se palpaba hepatoesplenomegalia.

Ante la sospecha de enfermedad hematológica, se internó en la Sala de Oncohematología.

Nuevo control hematológico: 3200/mm³ glóbulos blancos, hemoglobina de 6,4 g/dl, 20 000/mm³ plaquetas, 0,5% de reticulocitos y proteína C reactiva (PCR) de 138 mg/L.

Ecografía abdominal: hígado homogéneo aumentado de tamaño sin dilatación del sistema intra- y extrahepático. Bazo aumentado de tamaño, medición de 108 mm, vesícula biliar con edema perivesicular. Moderada cantidad de líquido libre en la cavidad peritoneal.

Se realizaron serologías virales: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parvovirus B19 y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); se policultivó y comenzó antibioticoterapia empírica con piperacilina-tazobactam. Las serologías y los cultivos fueron todos negativos.

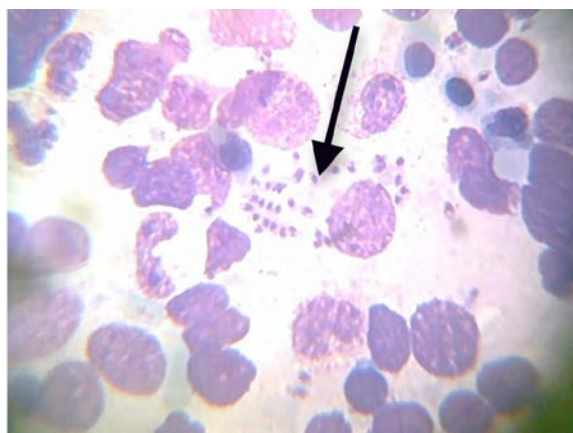
Al día siguiente, se realizó una punción de médula ósea. En el frotis, no se identificaron blastos ni actividad macrofágica, pero se observaron organismos intra- y extracelulares (*Figura 1*). Se confirmó la presencia de parásitos intra- y extracelulares compatibles con *Leishmania* spp. El cultivo de médula ósea fue negativo. Comenzó un tratamiento con 5 mg/kg/día de anfotericina B liposomal el 05/01/15.

Al tercer día de tratamiento, febril y con leve dificultad respiratoria, se decidió su paso a la Unidad de Cuidados Intermedios para mejor monitoreo y control. La evolución clínica fue favorable, con desaparición de las manifestaciones clínicas, resolución de las alteraciones hematológicas y marcado descenso de los reactantes de fase aguda (*Figura 2*). El paciente persistió febril hasta el 6° día de tratamiento. Completó 8 días en total de anfotericina en su formulación lipídica.

DISCUSIÓN

Leishmania es un parásito flagelado tisular y hemático transmitido por diferentes géneros y especies de insectos flebótomos conocidos popularmente como jején o mosca de arena.

FIGURA 1. Frotis de médula ósea



Amastigotes intra- y extracelulares (flecha)

Los vectores varían según la especie de *Leishmania*. En América, la leishmaniasis es transmitida por flébotomos del género *Lutzomyia*, mientras que, en Europa, el agente transmisor pertenece al género *Phlebotomus*.⁴

Se describen tres grandes síndromes clínicos: LV o kala-azar, cutáneo y mucocutáneo. En todos, las células parasitadas son los macrófagos. El tipo de presentación clínica depende de varios factores, entre ellos: la especie de *Leishmania*, el tropismo y la virulencia del parásito y la susceptibilidad del huésped, la cual estaría genéticamente determinada. La inmunidad mediada por células es el principal mecanismo inmunológico implicado en el control de esta enfermedad. De ahí que la LV en pacientes VIH (+) sea mucho más frecuente, con mayor tasas de recaídas y menor respuesta al tratamiento, particularmente en aquellos con recuentos muy bajos de linfocitos CD4.⁵ Una infección por VIH incrementa el riesgo de desarrollar LV entre 100 y 2320 veces en aquellos que habitan en áreas endémicas. En Europa, hasta un 70% de los casos de LV en adultos están asociados con infección por VIH.⁶

La LV es endémica en 70 países y, sin tratamiento, alcanza una mortalidad del 90%.⁷ Aproximadamente, el 90% de las LV notificadas en nuestro continente ocurren en Brasil.^{5,8}

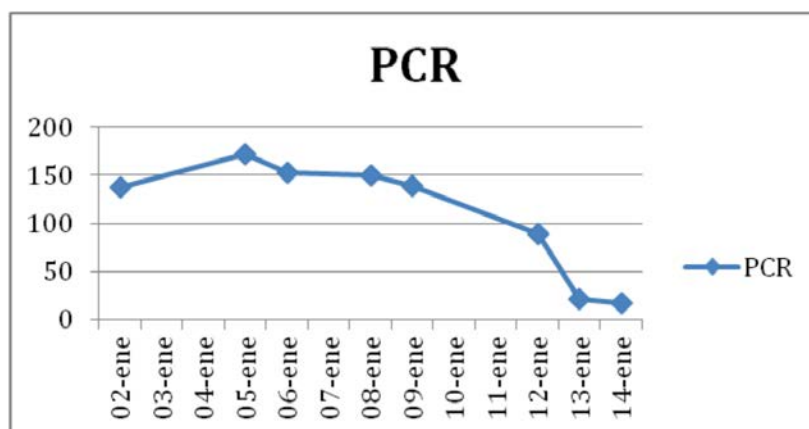
Si bien se trata de un caso importado, este representa el primer reporte de LV en la provincia de Córdoba.⁹ En el año 2014, se había notificado en Córdoba el primer caso de leishmaniasis cutánea autóctono.¹⁰

La LV en Argentina es de notificación obligatoria a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. El primer caso autóctono de LV humana notificado en nuestro país ocurrió en el año 2006 en Posadas, Misiones, ciudad donde se encontraba tanto el vector, *Lutzomyia longipalpis*, como el reservorio, la leishmaniasis canina.¹¹ En el período comprendido entre mayo de 2006 y julio de 2012, se notificaron 103 casos de LV en Argentina, en las siguientes provincias: Misiones (la más afectada, con 80 casos), Corrientes, Salta y Santiago del Estero. El grupo etario con mayor afectación correspondió al de niños de entre 0 y 15 años (46%), y la tasa de letalidad con tratamiento fue del 11%.¹²

Aunque muchos todavía la consideran una enfermedad tropical, la LV es endémica en 9 países del oeste y sudeste de Europa, entre los que se incluye España.¹³ Otros países del norte europeo, como Alemania, reportan, con frecuencia, casos importados de LV en personas que han vacacionado en países europeos mediterráneos.¹⁴ Se reportó un caso aislado de LV en un niño alemán que no ingresó nunca en una zona endémica.¹⁵

En el caso particular de nuestro paciente, se cree que, durante su paso por España, contrajo la enfermedad y que, debido a su extenso y variable período de incubación, comenzó con las manifestaciones clínicas meses después, días previos a su llegada a nuestro país. Afortunadamente, y a pesar de no estar familiarizados con la enfermedad, el diagnóstico se realizó en las primeras 48 horas desde su

FIGURA 2. Evolución de los valores de proteína C reactiva



PCR: proteína C reactiva.

ingreso, lo cual permitió comenzar el tratamiento adecuado en forma temprana.

El tratamiento utilizado en Argentina está normatizado con el esquema terapéutico sugerido por la OMS. Las drogas utilizadas son los antimoniales pentavalentes y la anfotericina B; esta última es la droga de elección en el continente europeo.¹ Nuestro paciente recibió anfotericina B liposomal, con una excelente respuesta terapéutica, clínica, bioquímica y hematológica.

La leishmaniasis forma parte de aquellas enfermedades consideradas desatendidas. Su desconocimiento y, particularmente, de su epidemiología puede llevar a una demora diagnóstica con el consiguiente riesgo de vida para el paciente. ■

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Enfermedades Infecciosas. leishmaniasis Visceral: Diagnóstico de leishmaniasis Visceral. Guías para el equipo de salud 2010;5. [Acceso: 16 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000_0798cnt-2012-03-15_leishmaniasis-visceral-guia.pdf.
2. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis. September 2016. [Acceso: 22 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/>.
3. Instituto Nacional de Parasitología. Dr. Mario Fatała Chaben. Leishmaniasis. [Acceso: 22 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.anlis.gov.ar/inp/?page_id=316.
4. Ready PD. Epidemiology of visceral leishmaniasis. *Clin Epidemiol* 2014;6:147-54.
5. Lindoso JA, Cunha MA, Queiroz IT, et al. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV AIDS (Auckl)* 2016;8:147-56.
6. World Health Organization. Leishmaniasis and HIV coinfection. [Acceso: 22 de octubre de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/.
7. Maia-Elkhoury AN, Alvez WA, Sousa-Gomes ML, et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica* 2008;24(12):2941-7.
8. Harhay MO, Olliaro PL, Costa DL, et al. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol* 2011;27(9):403-9.
9. Registraron el primer caso de Leishmaniosis visceral en la provincia. *Reporte Epidemiológico de Córdoba* 2015;(1622):2. [Acceso: 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2015/07/REC-1622.pdf>.
10. Primer caso autóctono de leishmaniosis en la provincia. *Reporte Epidemiológico de Córdoba* 2014;(1469):2-3. [Acceso: 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2014/10/REC-1469.pdf>.
11. Salomón O, Sinagra A, Nevot M, et al. First visceral leishmaniasis focus in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008;103(1):109-11.
12. Gould IT, Perner MS, Santini MS, et al. Leishmaniasis visceral en la Argentina. Notificación y situación vectorial (2006-2012). *Medicina (B. Aires)* 2013;73(2):104-10.
13. Grandoni L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. *Euro Surveill* 2013;18(30):20539.
14. Harms-Zwingerberger G, Bienzle U. Leishmaniasis in Germany. *Dtsch Arztebl* 2007;104(45):3108-13.
15. Bogdan C, Schönian G, Bañuls AL, et al. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(2):302-6.

Enuresis secundaria como presentación de feocromocitoma en una niña de 13 años

Pheochromocytoma presenting with secondary enuresis in a 13-year-old girl

Dra. Elia Zoido Garrote^a, Dra. Marta Fernández Fernández^a, Dra. María C. Álvarez Cañas^b,
Dra. Cristina García Aparicio^a, Dra. María D. Revilla Orias^a y Dr. Juan P. Martínez Badás^a

RESUMEN

El feocromocitoma es un tumor raro, infrecuente en la edad pediátrica. Los síntomas clásicos derivados del exceso de catecolaminas son cefalea, sudoración y palpitations, aunque los niños pueden tener una clínica más atípica. La hipertensión arterial suele ser un signo constante en la mayoría de los pacientes. Existen pocos casos descritos de poliuria como forma de presentación de feocromocitoma. Se presenta el caso de una niña de 13 años remitida a consulta de Nefrología Pediátrica por enuresis secundaria de un año de evolución. La tensión arterial clínica tomada durante la exploración era superior al percentil 99 para su edad y talla, motivo por el que se decidió el ingreso para su estudio y tratamiento.

Palabras clave: feocromocitoma, hipertensión, enuresis, poliuria, pediatría.

ABSTRACT

Pheochromocytoma is a rare tumor which is infrequent in children. Although the clinical presentation in children can be atypical, the classic symptoms are headache, sweating and tachycardia. Hypertension is often a constant sign in most patients. There are few cases in literature reporting pheochromocytoma presented with polyuria. We present a 13-year-old girl who came to the Pediatric Nephrologist due to a year of evolution of secondary enuresis. When her blood pressure was taken, she was above the 99th percentile that corresponds to her age and her height that is why she was admitted for treatment and diagnostic study.

Key words: pheochromocytoma, hypertension, enuresis, polyuria, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e255>

Cómo citar: Zoido Garrote E, Fernández Fernández M, Álvarez Cañas MC, et al. Enuresis secundaria como presentación de feocromocitoma en una niña de 13 años. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e255-e259.

- Servicio de Pediatría del Complejo Asistencial Universitario de León, c/ Altos de Nava s/n (24001), León, España.
- Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Asistencial Universitario de León, c/ Altos de Nava s/n (24001), León, España.

Correspondencia:

Dra. Elia Zoido Garrote: eliazoido@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-12-2016

Aceptado: 20-3-2017

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es poco frecuente en la edad pediátrica, solo un 10-20% de los casos se presentan en niños. Es un tumor productor de catecolaminas, de las que derivan la mayoría de las manifestaciones clínicas. La tríada clásica, asociada a los episodios de hipertensión arterial (HTA), es cefalea, sudoración profusa y palpitations.¹ Aunque los síntomas más frecuentes en niños son sudoración, alteraciones visuales, náuseas, vómitos y pérdida de peso.² La HTA es un signo constante y suele ser mantenida.³ El tratamiento de elección es la cirugía y el pronóstico suele ser favorable. La poliuria es una forma de presentación infrecuente, aunque existen algunos casos publicados en la literatura.²

Presentación del caso

Niña de 13 años, remitida a consulta de Nefrología Infantil por enuresis secundaria de un año de evolución. El inicio de la enuresis fue atribuido a la situación de acoso escolar que la niña refería estar sufriendo. En su centro de atención primaria, se pautó un tratamiento con desmopresina oral y entrenamiento en cama seca sin mejoría de la enuresis, por lo que fue remitida a atención especializada.

Historiando a la paciente, refería, además de enuresis, sudoración profusa, que atribuía al uso de un corsé ortopédico para el tratamiento de escoliosis, astenia, artralgiás y polidipsia. En la exploración física, se destacaba palidez y sudoración cutánea profusa. Portaba el corsé ortopédico habitual. El resto de exploración física, sin alteraciones. Durante la evaluación inicial y como práctica de rutina, se realizó la toma de la tensión arterial (TA) y se apreciaron valores de 169/127, superiores al P99 para su talla y edad. La familia desconocía cifras previas de TA.

Ante la presencia de una urgencia hipertensiva, se decidió el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para estudio y tratamiento. Al ingresar, se solicitaron electrocardiograma, ecocardiograma, fondo de ojo, eco-doppler renal, hemograma,

bioquímica con función renal, hepática, perfil hormonal (cortisol, prolactina, insulina, renina y aldosterona), perfil tiroideo, perfil autoinmune y orina de 24 horas con catecolaminas. El eco-

doppler renal fue realizado precozmente tras el ingreso y se observó una masa suprarrenal derecha de 4 x 4 centímetros, compatible con la sospecha de feocromocitoma. El resto de las pruebas complementarias solicitadas fueron normales, y quedaron pendientes las catecolaminas en orina.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear abdominal



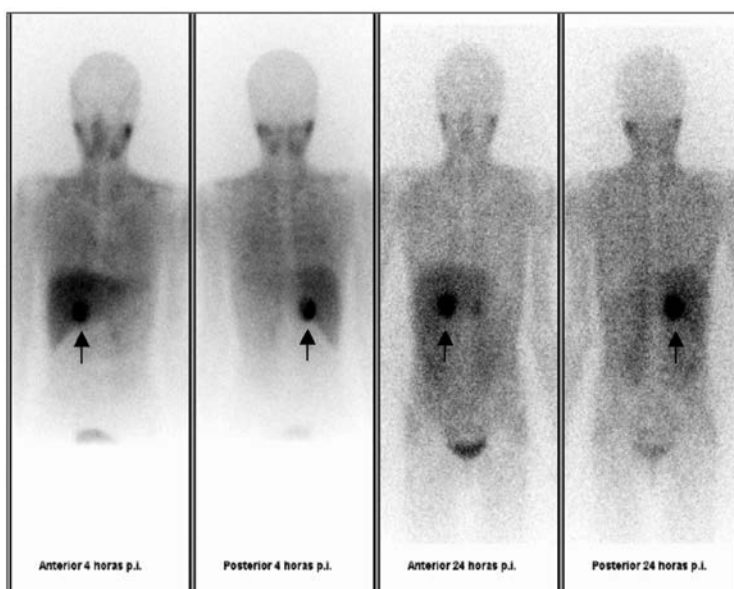
En la región suprarrenal derecha, se observa una masa ovalada y bien definida. Mide 4,4 x 4,3 x 4 cm (plano cráneo-caudal, anteroposterior y transversal).

Ante la sospecha diagnóstica, se inició un tratamiento alfa bloqueante con doxazosina por vía oral (VO) de 1 mg/24 horas (0,025 mg/kg/día), por falta de disponibilidad, en ese momento, de fenoxibenzamina en la farmacia hospitalaria. Precisó un aumento progresivo de doxazosina hasta un máximo de 1 mg/8 horas VO (0,075 mg/kg/día) hasta conseguir optimizar las cifras de la TA, durante 49 días totales.

En la orina de 24 horas, se confirmó la poliuria, con una diuresis de 2100 ml/24 horas, 2,18 ml/kg/hora. Se puede hablar de poliuria en niños mayores de un año con > 2 ml/kg/hora; nuestra paciente tenía un valor límite, aunque lo que se destacaba era la presencia de escapes de orina persistentes, en una niña ya continente.

Las catecolaminas en orina solicitadas (adrenalina, noradrenalina, dopamina y ácido vanilmandélico) fueron normales, excepto la presencia de cifras elevadas de noradrenalina: 1816 mcg/24 h (valores normales: 12-85 mcg/24 horas).

FIGURA 2. Gammagrafía con metayodobencil-guanidina



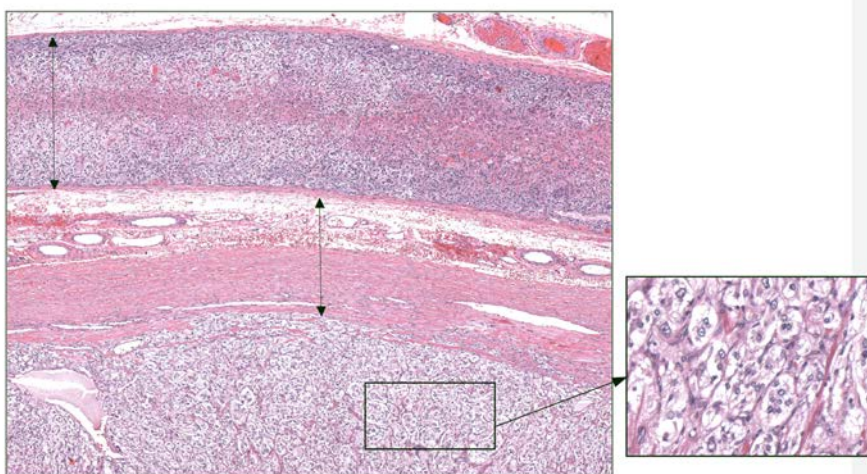
p.I.: post administración intravenosa del radiofármaco.
Hipercaptación intensa del radiofármaco en la glándula suprarrenal derecha.

El estudio de extensión incluyó resonancia magnética nuclear (RMN) (Figura 1), gammagrafía con metayodobencil-guanidina (MIBG) con I-123 (Figura 2) y SPECT-CT (tomografía computarizada de emisión monofotónica combinada con tomografía computarizada) abdominal, que apoyó nuestra sospecha diagnóstica de feocromocitoma suprarrenal derecho, sin detectar implantes extrasuprarrenales. Solo se realizó el despistaje genético de neoplasia endócrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*; MEN, por sus siglas en inglés), que fue negativo, ante la presunta ausencia de otras comorbilidades.

Una vez controlada la TA y realizado el estudio de extensión, fue dada de alta al domicilio en tratamiento con doxazosina, dieta rica en sal y abundantes líquidos. Cuarenta días tras el diagnóstico, con adecuado control previo de la TA, se asoció beta-bloqueo con atenolol VO de 25 mg/24 horas (0,7 mg/kg/día), una semana antes de la intervención.

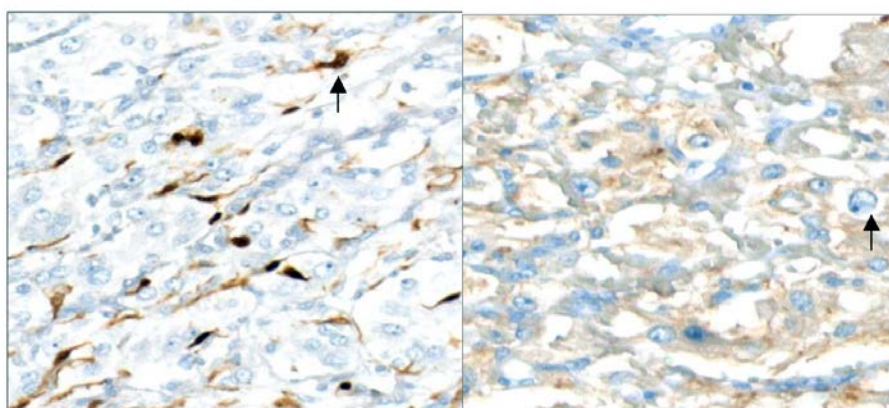
Durante todo ese tiempo, persistieron los síntomas iniciales, y presentó poliuria, con escapes urinarios de predominio nocturno, aunque también diurnos. Mes y medio después del diagnóstico, se llevó a cabo adrenalectomía

FIGURA 3. Pieza de adrenalectomía derecha



Feocromocitoma de 38 mm de eje máximo, totalmente extirpado. Tumoración con estructura en nidos con un patrón de Zellballen rodeados por células fusiformes sustentaculares (imagen aumentada). No se observan signos de invasión vascular ni de invasión capsular (cápsula: flecha superior) ni extensión en el tejido adiposo adyacente. En la periferia, se reconoce la glándula suprarrenal normal (flecha inferior).

FIGURA 4. Estudio inmunohistoquímico: sinaptofisina positiva (izquierda), proteína S100 positiva (derecha)



laparoscópica derecha, sin incidencias, y se controló la TA intraoperatoria con sulfato de magnesio y nitroprusiato en perfusión continua. En el posoperatorio, presentó hipotensión, que precisó expansión de volumen y perfusión continua de noradrenalina (dosis máxima: 5 mcg/kg/min). Posteriormente, la TA fue normal, con desaparición de la enuresis y del resto de la clínica.

La anatomía patológica fue compatible con la sospecha diagnóstica de feocromocitoma (Figura 3), con inmunohistoquímica característica positiva sin apreciar signos histológicos de malignidad (Figura 4).

Fue seguida en consultas de Cirugía General con buena evolución y fue dada de alta en el año posterior. Actualmente, sigue controlada cada 6 meses en consultas de Endocrinología, con controles clínicos favorables.

COMENTARIO

El feocromocitoma es una neoplasia rara en pediatría; supone el 1% de los pacientes pediátricos hipertensos.⁴ Es más frecuente en el sexo masculino (2:1), con un pico de incidencia entre los 9 y los 12 años.¹

La clínica predominante en niños suele ser sudoración, alteraciones visuales, náuseas, vómitos y pérdida de peso.² Aunque también pueden presentar síntomas atípicos, como convulsiones, hiperglucemia, estreñimiento, poliuria-polidipsia.⁵ La HTA es un signo constante. En los niños, a diferencia de los adultos, esta suele ser mantenida en el tiempo, aunque con episodios de exacerbación.³

La poliuria-polidipsia es una forma de presentación infrecuente, aunque existen casos publicados en la literatura. Se postula que su origen fisiopatológico es la inhibición de la secreción de hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*; ADH, por sus siglas en inglés) producida por la noradrenalina, que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica.² Pese a los pocos casos descritos, debe ser un diagnóstico para tener en cuenta ante un paciente pediátrico con esta sintomatología, tras un adecuado enfoque diagnóstico, sin etiología aclarada. Este era el caso de nuestra paciente, que presentó enuresis secundaria, asociada, inicialmente, a un distractor, el acoso escolar como desencadenante.

Es el tumor endócrino más frecuente en la infancia,³ de ahí la importancia de descartarlo en todo paciente pediátrico con HTA.

La inclusión de la medición de la TA en la

asistencia pediátrica y la publicación de valores de referencia de TA en niños han permitido detectar casos graves de HTA asintomática.⁶

Ante la sospecha de feocromocitoma, el diagnóstico se basa en la demostración bioquímica del exceso de catecolaminas, la localización del tumor mediante pruebas de imagen y el diagnóstico molecular. En cuanto a las pruebas de imagen, tanto la tomografía axial computarizada (TAC) como la RMN tienen una sensibilidad y especificidad similar, aunque la RMN presenta algunas ventajas, como mayor sensibilidad en tumores extraadrenales, no requiere contraste y la ausencia de radiación, para destacar especialmente en niños.^{7,8}

En comparación con los adultos, en los niños, las localizaciones múltiples o extraadrenales son más frecuentes, y son raros los tumores malignos. La mayoría son esporádicos, aunque los síndromes familiares, como MEN tipo 2, Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y los paragangliomas familiares, son más frecuentes en este rango de edad. Por ello, se recomienda realizar un estudio genético a los pacientes pediátricos con diagnóstico de feocromocitoma.⁵

Respecto al tratamiento de esta patología, hay pocas recomendaciones enfocadas exclusivamente para el paciente pediátrico. Puesto que la experiencia del manejo en niños es limitada, este se basa en la obtenida en la población adulta. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. En el período preoperatorio, el principal objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones vasculares asociadas a la cirugía. Se inicia, así, un tratamiento para el bloqueo del exceso de catecolaminas mediante alfa-bloqueantes hasta optimizar el control de la TA, apoyado, durante este tiempo, de una dieta rica en sodio y líquidos para favorecer la recuperación de la volemia.^{1,8}

El fármaco más utilizado y con el que se dispone de mayor experiencia, especialmente, en niños, es la fenoxibenzamina.³ Una vez optimizada la TA, se procede al tratamiento con beta-bloqueantes en los días previos a la cirugía. Estos no deben utilizarse antes de haber conseguido un bloqueo alfa suficiente, ya que podrían desencadenar una crisis hipertensiva.¹

El control adecuado de la TA previo a la intervención no evita el riesgo de una liberación masiva de catecolaminas durante la cirugía. Es necesaria una monitorización estrecha de

la TA y de la presión venosa central durante la intervención. El manejo posoperatorio está basado, principalmente, en el control de la hipotensión arterial con expansión de volumen y, si fuera necesario, con inotrópicos.¹

Ante un paciente pediátrico con esta patología, no se debe olvidar completar el abordaje con estudio de extensión, estudio genético de los síndromes familiares más comunes y seguimiento posterior, para descartar implantes extraadrenales, recurrencias o comorbilidades asociadas, puesto que son más frecuentes en este grupo de edad. En la mayoría de la literatura revisada, se sugiere un largo seguimiento de estos pacientes, anual o bianual, incluso de por vida. Es recomendable un control más estrecho en aquellos casos bilaterales, extraadrenales y/o asociados a síndromes genéticos.⁵ ■

REFERENCIAS

1. Pozo Román J. Feocromocitoma. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(Suppl 2):92-9.
2. Atapattu N, Imalke KA, Madarasinghe M, et al. Pheochromocytoma presenting with polyuria: an uncommon presentation of a rare tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014;2014:140060.
3. Mosquera Gorostidi A, Justo Ranera A, Zakirian Denis SE, et al. Feocromocitoma y paraganglioma en la infancia: a propósito de 2 casos. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(1):e175-80.
4. Mishra A, Mehrotra PK, Agarwal G, et al. Pediatric and adolescent pheochromocytoma: clinical presentation and outcome of surgery. *Indian Pediatr* 2014;51(4):299-302.
5. Young WF Jr. Pheochromocytoma in children - UpToDate [Internet]. [Acceso: 5 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pheochromocytoma-in-children>.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes: recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión. *An Pediatr (Barc)* 2010;73(1):51.e1-51.e28.
7. Bartolomé Hernández L. Protocolo diagnóstico ante la sospecha de un feocromocitoma. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2012;11(15):918-22.
8. Oleaga A, Goñi F. Pheochromocytoma: Diagnostic and Therapeutic Update. *Endocrinol Nutr* 2008;55(5):202-16.

Carcinoma mucoepidermoide bronquial en la infancia.

Caso clínico

Bronchial mucoepidermoid carcinoma in childhood. Case report

Dra. Giselle Cuestas^a, Dra. Verónica Rodríguez^a, Dra. Flavia Doormann^a, Dr. Patricio Bellia Munzón^a y Dr. Gastón Bellia Munzón^b

RESUMEN

Los tumores bronquiales son raros en los niños. La mayoría son malignos; el más común es el tumor carcinoide. Con menor frecuencia, se asienta en el árbol traqueobronquial el carcinoma mucoepidermoide.

El carcinoma mucoepidermoide representa del 0,1% al 0,2% de los tumores malignos broncopulmonares. Se manifiesta con síntomas de obstrucción de la vía aérea y/o neumonías recurrentes. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son de gran importancia en el pronóstico.

La broncoscopia con biopsia de la masa endobronquial es el método de elección para confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de la lesión.

Se presenta a una niña de 11 años con disnea de esfuerzo y tos debidas a un carcinoma mucoepidermoide bronquial de bajo grado de malignidad. Se describen las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos y el tratamiento de esta rara neoplasia en pediatría.

Palabras clave: neoplasma bronquial, carcinoma mucoepidermoide, pediatría.

ABSTRACT

Bronchial tumors are rare in children. Most of them are malignant, being the carcinoid tumor the most common. Less frequently the mucoepidermoid carcinoma is found in the tracheobronchial tree.

Mucoepidermoid carcinoma accounts for 0.1 to 0.2% of all malignant bronchopulmonary tumors. It manifests with symptoms of airway obstruction and/or recurrent pneumonias. Early diagnosis and appropriate treatment are of great importance in the prognosis.

Bronchoscopy with biopsy of the endobronchial mass is the method of choice to confirm the diagnosis. Treatment consists of surgical resection of the lesion.

We present an 11-year-old girl with dyspnea on exertion and cough due to a low malignant mucoepidermoid carcinoma of the bronchi. We describe the clinical manifestations, the diagnostic methods and the treatment of this rare neoplasia in pediatrics.

Keywords: neoplasms tumor, mucoepidermoid carcinoma, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e260>

Cómo citar: Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Carcinoma mucoepidermoide bronquial en la infancia. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):e260-e264.

INTRODUCCIÓN

Los tumores endobronquiales son excepcionales en niños. El 65% son malignos.¹ Los más comunes son los tumores carcinoideos (80-90% de los casos); le siguen en frecuencia los carcinomas de tipo glándulas salivales, que incluyen el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma mucoepidermoide (CM).²

El CM constituye del 2,5% al 7,3% de los tumores bronquiales.³ Se origina en las glándulas submucosas del bronquio principal, lobar o segmentario y, con menor frecuencia, de la tráquea.^{1,4} Afecta a personas de cualquier edad (rango: de 3 a 78 años); aproximadamente, el 50% ocurre en menores de 30 años.⁵⁻⁷ Son pocos los casos documentados en menores de 15 años.⁸ Se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y no se ha demostrado relación con el tabaco.^{6,9} La translocación t(11;19) puede estar asociada al fenotipo mucoepidermoide.³

Los síntomas de presentación más comunes son la tos, las neumonías recurrentes, la dificultad respiratoria, las sibilancias y la hemoptisis.^{1,5,10,11} Ante la presencia de síntomas respiratorios persistentes, es necesario iniciar el abordaje diagnóstico con estudios por imágenes y broncoscopia para determinar la naturaleza del proceso.

Histológicamente, se clasifican en tumores de alto o bajo grado de malignidad sobre la base del pleomorfismo nuclear, la actividad mitótica y la presencia de necrosis.⁹ La mayoría son de bajo grado, especialmente en los niños, por lo cual tienen excelente pronóstico si se resecan por completo.^{4,12}

- Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Cirugía, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Giselle Cuestas: giselle_cuestas@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2017

Aceptado: 4-4-2017

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 11 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que consultó al Servicio de Neumonología por tos seca y disnea de esfuerzo de 3 meses de evolución, sin otros síntomas acompañantes ni pérdida de peso.

Al momento del examen físico, presentó hipoventilación leve del hemitórax izquierdo.

En la radiografía de tórax, se observó hiperclaridad del hemitórax izquierdo. La tomografía computada (TC) de tórax evidenció una masa endobronquial sólida que bloqueaba el bronquio principal izquierdo (*Figura 1*). No se observaron adenopatías y el parénquima pulmonar era normal.

Fue derivada a la Sección de Endoscopia. Se realizó una broncoscopia con instrumental rígido, que reveló una masa rojiza exofítica,

firme y vascularizada, de aspecto polipode en el bronquio fuente izquierdo que ocluía totalmente la luz e impedía el pasaje del broncoscopio (*Figura 2*). Se tomaron muestras para anatomía patológica.

El resultado de la biopsia de la masa sugirió el diagnóstico de CM.

Se realizó la resección del segmento bronquial afectado, seguida de anastomosis bronquial término-terminal, por toracotomía (*Figura 3. A*). La paciente fue extubada en el quirófano.

El estudio histopatológico confirmó el diagnóstico preoperatorio de CM de bajo grado de malignidad. Los márgenes se encontraban libres de enfermedad.

El posoperatorio fue sin complicaciones. El egreso hospitalario se otorgó al séptimo día.

Se realizó un seguimiento con controles clínicos cada 3 meses el primer año y después cada 6 meses. Se realizaron controles endoscópicos a los 2, 6 y 12 meses y después anuales (*Figura 3. B*).

A los 4 años de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática, sin evidencia de recurrencia tumoral.

FIGURA 1. Tomografía computada de tórax, corte axial. Tumor endoluminal en el bronquio fuente izquierdo (flecha)

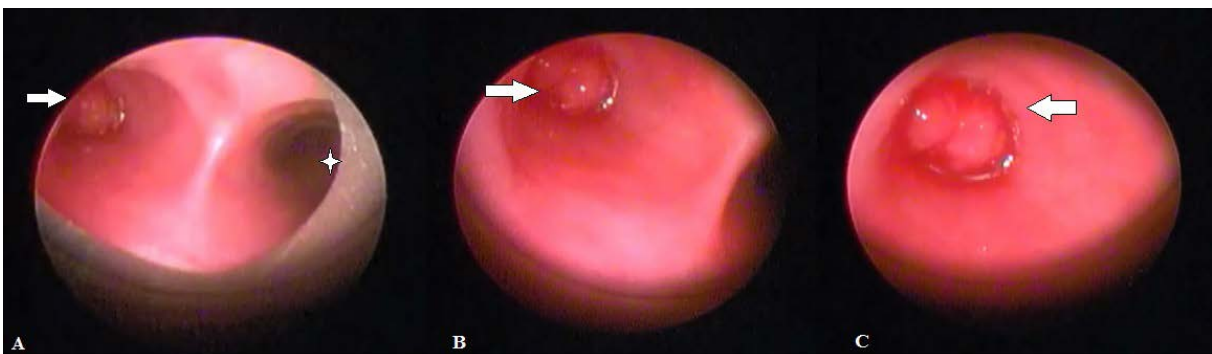


DISCUSIÓN

El CM, usualmente, se origina en las glándulas salivales, pero puede afectar a otros órganos, que incluyen páncreas, mama, tracto sinonasal, tiroides, tráquea y bronquio.^{6,11} Su etiología es desconocida.⁵

Antes, se clasificaba el CM como adenoma bronquial (junto con el tumor carcinoide y el carcinoma adenoideo quístico), término inapropiado para una neoplasia que, aunque de crecimiento lento, puede ser localmente invasiva.^{2,6,13}

FIGURA 2. A. Carcinoma mucoepidermoide en el bronquio fuente izquierdo (flecha). Bronquio fuente derecho permeable (estrella). B y C. Imágenes endoscópicas ampliadas del tumor endobronquial



El CM bronquial, de modo típico, se localiza en el bronquio principal o en la porción proximal del bronquio lobar y se presenta como una masa endoluminal, vascularizada, de consistencia firme, recubierta de epitelio respiratorio normal.^{11,13}

Las manifestaciones clínicas se producen por obstrucción de la vía aérea o por irritación.² Algunos casos son asintomáticos (9-28%).⁷ A medida que el tumor crece, obstruye más el bronquio e interfiere con la ventilación distal.¹¹ Pueden presentarse fenómenos pulmonares en las zonas distales a la obstrucción bronquial, tales como neumonías recurrentes, bronquiectasias, hiperinsuflación pulmonar (cuando la obstrucción es parcial) o atelectasias (si la obstrucción bronquial es total).²

Se debe sospechar la existencia de estos tumores cuando hay síntomas respiratorios recurrentes o persistentes. Inicialmente, deben descartarse las causas comunes, como infecciones, asma, inmunodeficiencias, fibrosis quística, entre otras.

Por lo general, cuando una masa endobronquial se presenta en un niño, las consideraciones clínicas incluyen aspiración de cuerpo extraño, papiloma, pseudotumor inflamatorio y, raramente, metástasis y otros tumores primarios.¹¹ Dentro de los tumores primarios, se deben considerar tumores benignos, como el hamartoma, el hemangioma y el leiomioma, y tumores malignos, como

el rhabdomioma, el blastoma pulmonar y el fibrosarcoma, además de los adenomas bronquiales.^{10,13}

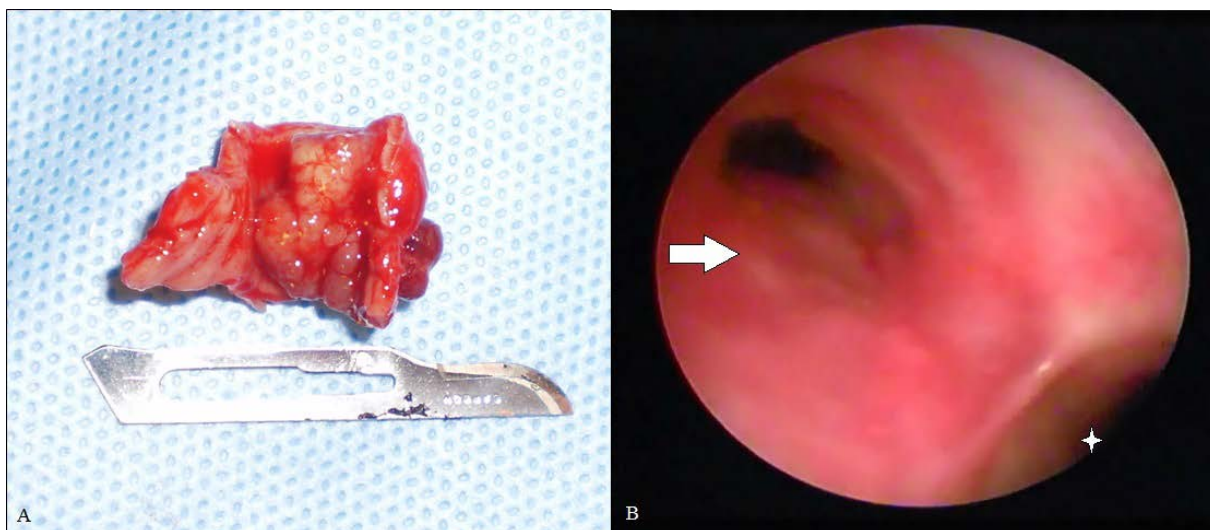
Se sugiere realizar una radiografía simple de tórax en todo paciente con síntomas respiratorios de más de 2 semanas de evolución sin respuesta a la terapia médica adecuada.⁶

La radiografía de tórax es casi siempre anormal. El tumor bronquial se visualiza en el 30% de los casos.⁶ Otros hallazgos incluyen bronquiectasias, atelectasias e infiltrados recurrentes en la misma región pulmonar.

La TC de tórax es útil para determinar la localización y la extensión de la lesión, evaluar el compromiso ganglionar y evidenciar lesiones pulmonares secundarias. Se puede observar un nódulo solitario o una masa intraluminal en el árbol traqueobronquial, de bordes bien definidos, forma oval o lobulada, con calcificaciones puntiformes en la mitad de los casos y reforzamiento leve con el medio de contraste.^{2,6} Las lesiones pulmonares secundarias a la obstrucción endobronquial se encuentran en la tercera parte de los casos.⁶

Se ha documentado que la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET 18 F-FDG) puede ser útil para predecir el grado tumoral, el estadio nodal y el pronóstico quirúrgico. Un valor de captación estándar mayor de 6,5 se asocia a más posibilidad de alto grado de malignidad, metástasis linfática y recurrencia tumoral.⁷

FIGURA 3. **A.** Segmento bronquial afectado resecado. **B.** Imagen endoscópica 2 años después del tratamiento quirúrgico. Bronquio fuente izquierdo permeable, sin recidiva de la lesión (flecha). Bronquio fuente derecho (estrella)



La broncoscopia tiene un rol importante en la evaluación de las lesiones endobronquiales; permite el diagnóstico diferencial de obstrucción bronquial y la biopsia del tumor.¹⁰ La biopsia debe realizarse por broncoscopia rígida, ya que el diámetro del instrumento permite la obtención de muestras grandes y asegura un mejor manejo del sangrado.^{1,6}

El diagnóstico definitivo lo determina la anatomía patológica. El CM se localiza en la submucosa y contiene 3 componentes característicos: células escamosas, células secretoras de mucus y células intermedias.⁵ En la infancia, generalmente, es de bajo grado de malignidad y está bien circunscrito; no invade el parénquima pulmonar.² Las metástasis linfáticas, aunque raras, se han descrito en la literatura¹³. El de alto grado es menos común, de peor pronóstico y afecta casi siempre a la población adulta²

Las citoqueratinas AE1, CK5/6, CK7, CK8, así como PCNA, ki-67, p53, p63, p27 y CD10, son marcadores utilizados para identificar el CM¹¹

El pronóstico se relaciona con el grado histológico, la extensión del tumor y la resección completa.^{5,9} Debido a la rareza del tumor y a la evolución insidiosa con manifestaciones clínicas inespecíficas, el diagnóstico y el tratamiento pueden retrasarse y empeorar el pronóstico.

En la mayoría de los casos, el tumor presenta un potencial maligno bajo, por lo que la resección conservadora del tejido enfermo es un tratamiento adecuado y suficiente.^{2,14} No requiere terapia adyuvante debido al excelente resultado cuando la resección es con márgenes libres (sobrevivida a los 5 años del 95-100%).^{7,9}

El tipo de cirugía va a depender de la localización y extensión del tumor; incluye resección segmental, resección en manguito, lobectomía o resección endoscópica.^{3-5,9}

Debido a la predilección por el bronquio principal, las técnicas de broncoplastia para la resección quirúrgica completa de las lesiones de bajo grado son la terapia recomendada. Permiten la preservación máxima del parénquima pulmonar.⁸

No se recomienda la resección endoscópica por el riesgo de remoción incompleta y la dificultad en el control del sangrado.^{5,12}

La quimioterapia y la radioterapia se indican en tumores irresecables y con metástasis a distancia al momento del diagnóstico.¹⁵ En pacientes con enfermedad agresiva y mutaciones en el gen *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*; receptor del factor de crecimiento epidérmico),

una opción terapéutica son los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR.^{14,15}

Debido al crecimiento lento y al potencial de recidiva a largo plazo, se recomienda el seguimiento prolongado.¹⁰ El examen clínico asociado al control endoscópico debería ser suficiente. La TC con su alta exposición a la radiación no sería esencial.¹⁰

Si bien es poco frecuente, se debe considerar el tumor endobronquial en todo niño con síntomas respiratorios crónicos que no mejora con el tratamiento médico convencional. La búsqueda de estos tumores evita el diagnóstico tardío y mejora el pronóstico. La broncoscopia es esencial para el diagnóstico. Está indicada en caso de sospecha de obstrucción bronquial, atelectasia persistente o de causa desconocida y neumonías recurrentes en la misma región pulmonar.⁶ Los resultados a largo plazo son excelentes en la edad pediátrica si se logra la escisión completa de la lesión. ■

REFERENCIAS

1. Roby BB, Drehner D, Sidman JD. Pediatric tracheal and endobronchial tumors. An institutional experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(9):925-9.
2. Hernández-Motino L, Brizuela Y, Vizcarra V, et al. Carcinoma mucoepidermoide bronquial: tumor raro en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(4):295-9.
3. Wang H, Zhang J, Li D, et al. Efficacy of bronchoscopic therapies for bronchial mucoepidermoid carcinoma in children: results from six patients. *Tumori* 2015;101(1):52-6.
4. Niggemann B, Gerstner B, Guschmann M, et al. An 11-yr-old male with pneumonia and persistent airway obstruction. *Eur Respir J* 2002;19(3):582-4.
5. El-Rifai N, Shahine S, Sidani H, et al. Bronchial foreign body alerting of a bronchial tumor: The need of a follow-up radiography. *Case Rep Pediatr* 2016;2016:6714351.
6. Sánchez Rojas I, Arce Quesada M. Carcinoma mucoepidermoide bronquial. Diagnóstico diferencial de neumonía recurrente. *Rev Méd Costa Rica Centroamérica* 2009;66(589):261-5.
7. Krishnamurthy A, Ramshankar V, Majhi U. Role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in management of pulmonary mucoepidermoid carcinomas and review of literature. *Indian J Nucl Med* 2016;31(2):128-30.
8. Vaos G, Zavras N, Priftis K, et al. Bronchotomy in the treatment of a low-grade bronchial mucoepidermoid carcinoma in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(5):782-3.
9. Song Z, Liu Z, Wang J, et al. Primary tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma - a retrospective study of 32 patients. *World J Surg Oncol* 2013;11:62.
10. Eyssartier E, Ang P, Bonnemaïson E, et al. Characteristics of endobronchial primitive tumors in children. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(6):E121-5.
11. Qian X, Sun Z, Pan W, et al. Childhood bronchial mucoepidermoid tumors: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2013;6(5):1409-12.
12. Jayaprakash K, Kishanprasad H, Ismail M, et al. Mucoepidermoid lung carcinoma in child. *Ann Med Health Sci Res* 2014;4(2):276-8.

13. López Díaz M, Antón-Pacheco Sánchez JL, Tejedor Sánchez R, et al. Tumores broncopulmonares primarios. *Cir Pediatr* 2006;19(4):223-7.
14. Yamamoto T, Nakajima T, Suzuki H, et al. Surgical treatment of mucoepidermoid carcinoma of the lung: 20 years' experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016;24(3):257-61.
15. Buero A, Quadrelli S, Chimondeguy D, et al. Carcinoma mucoepidermoide bronquial: Reporte de caso y revisión bibliográfica. *Rev Am Med Respir* 2015;15(2):139-45.

Capacitación de médicos residentes en el reconocimiento y tratamiento de un caso de anafilaxia en pediatría con modelos de simulación

Training of resident physicians in the recognition and treatment of an anaphylaxis case in pediatrics with simulation models

Dr. Diego Enríquez,^a Dra. María J. Lamborizio,^b Dra. Lorena Firenze,^b
Dra. María de la P. Jaureguizar,^b Dr. Estanislao Díaz Pumará^b y Dr. Edgardo Szyld^c

RESUMEN

Objetivo. Evaluar el desempeño logrado por médicos residentes en el diagnóstico y tratamiento de un caso simulado de anafilaxia luego de 6 meses de haber recibido capacitación con técnicas de simulación.

Material y método. Un grupo de residentes de Pediatría fueron capacitados a través de técnicas de simulación en diferentes emergencias pediátricas (primera etapa) y luego clasificados según su grado de desempeño en 3 subgrupos. Se seleccionaron, posteriormente, 4 médicos al azar de cada subgrupo para ser reevaluados luego de 6 meses (segunda etapa).

Resultados. Participaron 72 médicos de la primera etapa, 56 (77,8%) resolvieron el caso correctamente. A los 6 meses, los 12 (100%) médicos evaluados trataron en forma adecuada el nuevo caso de anafilaxia.

Conclusiones. La capacitación a través de técnicas de simulación permitió corregir u optimizar el tratamiento de casos simulados de anafilaxia en médicos residentes evaluados luego de 6 meses de la capacitación inicial.

Palabras clave: anafilaxia, simulación, residencia médica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the performance of resident physicians in diagnosing and treating a case of anaphylaxis, six months after participating in simulation training exercises.

Methods: Initially, a group of pediatric residents were trained using simulation techniques in the management of critical pediatric cases. Based on their performance in this exercise, participants were assigned to one of 3 groups. At six months post-training, 4 residents were randomly chosen from each group to be re-tested, using the same performance measure as previously used.

Results: During the initial training session, 56 of 72 participants (78%) correctly identified and treated the case. Six months after the initial training, all 12 (100%) resident physicians who were re-tested successfully diagnosed and treated the simulated anaphylaxis case.

Conclusions: The training through simulation techniques allowed correction or optimization of the treatment of simulated anaphylaxis cases in resident physicians evaluated after 6 months of the initial training.

Key words: anaphylaxis, simulation, medical residence.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.399>

Cómo citar: Enríquez D, Lamborizio MJ, Firenze L, et al. Capacitación de médicos residentes en el reconocimiento y tratamiento de un caso de anafilaxia en pediatría con modelos de simulación. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):399-403.

- a. Centro de Simulación Médica de Roemmers (SIMMER), Olivos, Pcia. de Buenos Aires.
- b. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- c. Oklahoma University Health Science Center (OUHSC), Oklahoma City; Icahn School of Medicine, Mt. Sinai, Nueva York, Estados Unidos de América.

Correspondencia:
Dr. Diego Enríquez:
dsenriquez2000@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-12-2016
Aceptado: 29-3-2017

INTRODUCCIÓN

En la última década, se ha observado un aumento de la frecuencia de cuadros de naturaleza alérgica en los niños, en particular, de origen alimentario. De igual modo, se han incrementado las consultas a los servicios de emergencia, debido a las manifestaciones agudas y progresivas de la enfermedad alérgica.¹⁻³

Las causas de anafilaxia, al menos, en pacientes pediátricos, son, principalmente, producto de la ingestión de fármacos o alimentos y por picadura de insectos. Es por ello por lo que su pesquisa cobra particular importancia, más allá de que el tratamiento inmediato sea idéntico para todos los casos.^{4,5}

El tratamiento recomendado en la actualidad para los cuadros de anafilaxia en la infancia consiste,

Colaboradores:

Dr. Nicolás A. Falk, Dr. Agustín Iglesias y Dra. Josefina Fernández Díaz (instructores de residentes del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez).

principalmente, en la administración parenteral precoz de adrenalina. La demora en su administración (por lo general, debida a un diagnóstico inicial erróneo) se asocia con una evolución adversa del enfermo y un aumento del riesgo de muerte.⁶⁻⁸

La anafilaxia es un cuadro clínico asociado a un escaso reconocimiento por parte de los profesionales y a una aplicación infrecuente de las guías de tratamiento, aun en los Estados Unidos (EE. UU.). Debido a esto, la mayoría de los individuos en riesgo de sufrir un evento anafiláctico no recibe el tratamiento recomendado.¹⁹ En función de la relevancia de este tipo de patologías y la necesidad de diagnóstico y tratamientos inmediatos, es conveniente evaluar las competencias relacionadas dentro de los sistemas de formación de médicos residentes.

La metodología de enseñanza médica basada en la simulación de casos se utiliza cada vez con mayor frecuencia en nuestros días, dado que permite aumentar la destreza manual y facilita la fijación de la información necesaria para actuar.¹⁰ En pediatría, se la utiliza para evaluar diferentes escenarios clínicos, como la aplicación de las técnicas de reanimación, el manejo de la vía aérea, la resolución de situaciones de crisis o para el aprendizaje de diferentes técnicas de procedimientos médicos.¹¹

OBJETIVOS

El objetivo principal fue evaluar el desempeño logrado por un grupo de médicos residentes de Pediatría en el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia luego de 6 meses de haber recibido una capacitación a través de las técnicas de simulación clínica.

El objetivo secundario fue describir el desempeño de los médicos residentes de Pediatría en las diferentes etapas del caso de anafilaxia simulado (tiempo al momento del diagnóstico, tiempos hasta la indicación y administración efectiva de adrenalina y vía de administración elegida) en esa primera capacitación.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio incluyó a médicos residentes de Pediatría del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se invitó, a través del Comité de Docencia e Investigación del Hospital, a todos los residentes (de primero a tercer año) a participar en la primera etapa del estudio.

Dentro del marco de la primera etapa de capacitación de dos jornadas de 4 horas de duración cada una, se capacitó a través del conjunto de técnicas de simulación^{12,13} en el manejo de

pacientes críticos y reanimación cardiopulmonar (RCP). Durante estas, se incluyó, además, el caso de un niño de 2 años que fue traído a la consulta en la sala de emergencias con un cuadro de anafilaxia.

Este caso fue previamente validado a través de un proyecto piloto ante un grupo de siete pediatras especialistas y con trabajo activo en sectores de emergencias para establecer tanto la fidelidad del escenario como los estándares de comportamiento esperados (guías de manejo clínico habituales en nuestro medio).¹⁴ Participaron en el caso clínico simulado en forma individual y todos llegaron al diagnóstico correcto.

Primera etapa de capacitación

La primera etapa se realizó durante diferentes días con médicos residentes divididos por grupos. La duración fue de 8 horas en total divididas en 2 días. El primer día constaba de entrenamiento de habilidades prácticas en RCP con simuladores de baja fidelidad (compresiones torácicas), ventilación con bolsa y máscara, utilización del desfibrilador externo automático, colocación de accesos intraóseos e intravasculares e intubación endotraqueal. El segundo día constaba de 4 casos simulados de alta fidelidad de urgencias pediátricas; algunos incluían la necesidad de realizar maniobras de RCP.

Durante esta etapa con casos clínicos simulados de pacientes pediátricos críticos, se cumplieron con todas las fases de las jornadas de simulación: información previa del curso teórico de RCP pediátrico, desarrollo del caso clínico y "debriefing", anglicismo que se refería a las reuniones de evaluación y devolución teóricas, posteriores a las acciones realizadas durante las simulaciones. Durante la fase de "debriefing", se detalló la actuación observada y, bajo técnicas específicas, se indujo a los participantes a la determinación de los procedimientos que se habían ejecutado en forma correcta y cuáles debieran haberse modificado. De esta forma, finalizó cada caso con la reflexión por parte de los participantes acerca de los distintos temas.

Al finalizar cada jornada de la primera etapa, se les solicitó a los participantes la firma de un acuerdo de confidencialidad y del consentimiento para ser invitados a regresar eventualmente a los 6 meses de realizada la primera etapa. Todos firmaron dicho consentimiento. De los tres grupos surgidos de la clasificación por el desempeño de la primera etapa, se eligieron cuatro residentes por grupo en forma aleatoria, utilizando una tabla generada por computadora. El pedido de consentimiento informado fue solicitado antes de la aleatorización para que ningún participante

supiera el porqué de la segunda convocatoria al centro de simulación.

Posteriormente, se realizó una evaluación del desempeño en el caso de anafilaxia. Se clasificó a los médicos residentes en tres grupos: grupo 1, los que no habían llegado nunca al diagnóstico; grupo 2, los que habían llegado al diagnóstico y errado el tratamiento; y grupo 3, los que habían completado satisfactoriamente la evaluación cumpliendo con las guías correspondientes.

Para la segunda etapa, se tomó una muestra de 4 residentes de cada grupo mencionado y se los invitó a participar de una nueva jornada de capacitación a los 6 meses de la primera. Los participantes no conocían el motivo de su elección para esta fase del estudio y solo se les informó que, en esa oportunidad, debían resolver nuevamente, al menos, tres casos de pacientes críticos. Se les presentó otro caso de anafilaxia para su diagnóstico y tratamiento cambiando la edad del paciente simulado (el de 2 años por uno de 6) y las características del escenario (el primero, en sala de emergencias, y el segundo, en un domicilio particular), pero con igual presentación clínica y parámetros del caso de la primera etapa.

Las variables registradas para el caso del paciente simulado con anafilaxia en ambas etapas fueron los tiempos hasta la indicación oral y administración efectiva de adrenalina, vía de administración y la indicación de otros tratamientos coadyuvantes.

La simulación se realizó sobre el modelo *SIM one year old* (Gaumard®) para el caso de la primera etapa y el *SIM five year old* (Gaumard®) para la segunda. Para la recreación durante los casos clínicos de las manifestaciones dermatológicas de la anafilaxia con maculopápulas y edema de labios, se utilizó un set de maquillaje.

Se cronometró desde el inicio del caso hasta la administración intramuscular de adrenalina en los casos donde se la indicara.

La variable de resultado primario fue la proporción de médicos residentes de la segunda etapa que completaron la prueba dentro del rango definido previamente como satisfactorio.

Se registraron, además, las siguientes variables de resultado secundario:

- Tiempo de administración de la adrenalina (en el que se entendía que el alumno llegaba al diagnóstico correcto de anafilaxia), número de dosis correctas y de técnicas aplicadas.
- Proporción de participantes que cumplieron con todos los pasos y tiempos esperados en la segunda etapa, comparados con su desempeño en la primera etapa.

Las variables descritas fueron obtenidas de

la grabación en video o extraídas del registro automático del monitor a través de la interfase conectada a una computadora (tableta).

Manejo de datos

Todos los parámetros incluidos en las variables de resultado fueron volcados a una base de datos diseñada para tal fin (planilla Microsoft® Excel® 2013).

Tamaño muestral y análisis estadístico

El tamaño muestral del presente estudio en su segunda etapa fue de 12 médicos, número elegido por conveniencia, dado que era el primer estudio que se realizaba con esta población y era difícil predecir la homogeneidad de la muestra.

Las variables continuas se describieron como medias y desvío estándar. Las proporciones se describieron como porcentaje e intervalo de confianza (IC) del 95%. Para comparar las proporciones, se utilizó el test de Student. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

Los datos del estudio se manejaron en forma anónima asignando un código numérico a cada participante de modo tal que no pudieran ser identificados. La base de datos se encuentra registrada en la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales del Ministerio de Justicia, Seguridad y Derechos Humanos.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del centro participante.

RESULTADOS

Participaron en el estudio, durante la primera etapa, 72 médicos residentes en 24 jornadas de 4 horas cada una.

Su desempeño se describe en la *Tabla 1* según el año de residencia.

En la *Tabla 2*, se presentan los tiempos requeridos para llegar al diagnóstico correcto, indicar la adrenalina y su aplicación efectiva.

A los 6 meses de la primera etapa, concurrieron los 12 médicos seleccionados. En esta segunda etapa, todos los médicos resolvieron de forma adecuada el nuevo caso de anafilaxia.

En la *Tabla 3*, se presentan los tiempos utilizados por los médicos con desempeño óptimo en la primera etapa y los empleados en la segunda.

DISCUSIÓN

A los seis meses de la capacitación inicial, los médicos residentes evaluados mostraron una franca mejora en su desempeño ante un caso de anafilaxia simulado.

Las técnicas de simulación de alta fidelidad

permiten recrear el escenario frente a la emergencia con mucho realismo, lo cual facilita el aprendizaje, complementado con el “*debriefing*”, que genera un alto grado de retención del conocimiento incorporado.^{15,16}

En un estudio realizado por Mills y col., se comparó el desempeño al año de capacitación en reanimación pediátrica con un grupo control histórico y, si bien observaron escasa diferencia en general, se produjo un aumento en las intubaciones realizadas por los residentes, de manera secundaria a un aumento en la autoconfianza.¹⁷

En otro estudio recientemente publicado, Sidhu y col. evaluaron en forma retrospectiva el desempeño en el manejo clínico de los casos de anafilaxia en un hospital pediátrico de los EE. UU. durante un período de 8 años. Compararon, además, los casos manejados antes y después de la aparición de las guías del Instituto de Alergia

y Enfermedades Infecciosas de EE. UU. (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID*) y, si bien describieron una marcada mejora en el desempeño luego de la aparición de las guías, todavía solo el 46% de los pacientes había recibido adrenalina intramuscular, lo que destacaba la necesidad de capacitación en este tema.⁹

Shah y col., por su parte, publicaron un análisis retrospectivo acerca del impacto de la capacitación simulada sobre el manejo de pacientes que presentaban convulsiones. Encontraron una diferencia significativa en el desempeño entre aquellos miembros del personal paramédico que habían recibido capacitación con simulación y aquellos que no.¹⁸

En nuestro estudio, el impacto de la capacitación realizada mostró mejoría no solo en aquellos médicos que no habían resuelto el caso favorablemente en la primera etapa, sino en

TABLA 1. Clasificación en grupos según desempeño y año de residencia

Desempeño	N	%	Año de residencia			
			1 ^{ro} y 2 ^{do}		3 ^{ro}	%
Grupo 1	7	9,7	7	20,0	0	0
Grupo 2	9	12,5	5	14,3	4	10,8
Grupo 3	56	77,8	23	65,7	33	89,02
Total	72	100,0	35	100	37	100

Grupo 1: participantes que cometieron un error diagnóstico.

Grupo 2: participantes con error en el tratamiento.

Grupo 3: participantes con diagnóstico y tratamientos realizados correctamente.

TABLA 2. Primera etapa. Tiempos requeridos para llegar al diagnóstico correcto, indicar la adrenalina y su aplicación

Segundos hasta el diagnóstico correcto			Segundos hasta la indicación de administrar adrenalina			Segundos hasta la administración efectiva		
Participantes	Grupo		Participantes	Grupo		Participantes	Grupo	
N= 72	de expertos*		N= 72	de expertos*		N= 72	de expertos*	
Media	55	33	Media	89	50	Media	124	89
Mediana	45	33	Mediana	60	45	Mediana	90	88
DE	36,8	7,8	DE	63,1	10,7	DE	86,7	18,7
Mínimo	25	20	Mínimo	30	38	Mínimo	1,5	66
Máximo	195	45	Máximo	243	65	Máximo	300	122
IC (95,0%)	9,9	7,2	IC (95,0%)	16,9	9,9	IC (95,0%)	23,2	17,3

DE: desviación estándar. IC: intervalo de confianza.

* Especialistas en emergencias pediátricas que validaron el caso clínico de anafilaxia. N = 7.

TABLA 3. Tabla comparativa entre los participantes que realizaron todo el caso correctamente en lo referente a diagnóstico y tratamientos adecuados en las dos etapas

	Primera etapa (N: 72)	Segunda etapa (N: 12)	Diferencia (segundos)
Segundos hasta el diagnóstico correcto. Media (máx.-min.)	55 (25-195)	45 (22-108)	10
Segundos hasta la indicación de administrar adrenalina. Media (máx.-min.)	89 (30-243)	57 (30-140)	32
Segundos hasta la administración efectiva. Media (máx.-min.)	124 (90-300)	89 (41-210)	35

aquellos que lo habían hecho. Esto podría estar relacionado con el impacto del refrescamiento. Nuevas exposiciones breves han demostrado mejorar el desempeño profesional en otras emergencias afines, como ser el programa de soporte vital básico (*basic life support*; BLS, por sus siglas en inglés) o la RCP pediátrica.^{19,20}

Mielder y col. propusieron un taller intensivo para capacitar estudiantes de Medicina en el manejo de la anafilaxia con una duración de 26 horas docentes.²¹ Recientemente, describieron los resultados del desempeño de los alumnos capacitados en 5 de dichos cursos, que lograron también un diagnóstico apropiado en el 100% de los casos, pero con un menor desempeño en los casos más graves.²²

Couto y col., a su vez, compararon dos estrategias de capacitación para emergencias pediátricas (un caso de anafilaxia y otro de taquicardia supraventricular) y no encontraron diferencias en las evaluaciones entre los alumnos capacitados con discusión de casos de modo tradicional y los que habían participado de la simulación.²³ En cambio, nuestro estudio evaluó el desempeño de los alumnos en tiempo real frente a un escenario simulado, lo que generó una evaluación más completa.

Dentro de las limitaciones del presente estudio, se pueden reconocer las vinculadas con la simulación, ya que se evaluó el desempeño sobre casos simulados y no con pacientes reales. De todos modos, cuando se realiza en un escenario de alta fidelidad, permite reproducir en forma bastante fidedigna lo que sucedería en la vida real.

Teniendo en cuenta que los médicos participantes siguieron expuestos a un programa de capacitación en servicio, es imposible atribuir los resultados de la mejora exclusivamente a la capacitación recibida. Sin embargo, por un lado, se observó un desempeño subóptimo también en algunos residentes de tercer año y, por otro, todos los médicos expuestos a la capacitación mejoraron su desempeño en algún grado.

CONCLUSIÓN

La capacitación a través de técnicas de simulación permitió corregir u optimizar el tratamiento de casos de anafilaxia simulados en un grupo de médicos pediatras en formación evaluados luego de 6 meses de su capacitación inicial. ■

REFERENCIAS

1. Sclar DA, Lieberman PL. Anaphylaxis: underdiagnosed, underreported, and undertreated. *Am J Med* 2014;127(Suppl 1):S1-5.
2. Austen F. Diseases of immune-mediated injury. In Petersdorf

- G, Adams R, Braunwald E, et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 1993: 372-7.
3. Mora Santiago MR, Muros Fuentes B, Fernández-Ovies JM, et al. Tratamiento del shock anafiláctico. A propósito de un caso clínico. *Farm Hosp* 1999;23(2):131-3.
4. Ortega Casanueva C. Alergia a la Picadura de Insectos. *Pediatr Integral* 2013;17(9):628-36.
5. Muñoz MG. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. *Protocolos en diagnóstico de terapéutica pediátrica* 2013;1:1-24.
6. Grabenstein J. Anaphylaxis: Epinephrine & Emergency Responses. *Hosp Pharm* 1997;32:1377-89.
7. García-Sevilla J, Meana JJ. Transmisión catecolaminérgica. Fármacos agonistas catecolaminérgicos. *Farmacología humana* 1997;5:295-319.
8. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
9. Sidhu N, Jones S, Perry T, et al. Evaluation of Anaphylaxis Management in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2016;32(8):508-13.
10. Mileder LP, Urlesberger B, Szlyd EG, et al. Simulation-based neonatal and infant resuscitation teaching: a systematic review of randomized controlled trials. *Klin Padiatr* 2014;226(5):259-67.
11. O'Leary FM, Hokin B, Enright K et al. Treatment of a simulated child with anaphylaxis: an in situ two-arm study. *J Paediatr Child Health* 2013;49(7):541-7.
12. Brett-Fleegler MB, Vinci RJ, Weiner DL, et al. A simulator-based tool that assesses pediatric resident resuscitation competency. *Pediatrics* 2008;121(3):e597-603.
13. Palés Argullós JL, Gomar Sancho C. El uso de las simulaciones en educación médica. *Education in the Knowledge Society (EKS)* 2010;11(2):147-70.
14. Rufauch D, Santos S. *Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica Manual del curso ERA*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2012.
15. Ojha R, Liu A, Rai D, et al. Review of Simulation in Pediatrics: The Evolution of a Revolution. *Front Pediatr* 2015;3:106.
16. Mills DM, Williams DC, Dobson JV. Simulation training as a mechanism for procedural and resuscitation education for pediatric residents: a systematic review. *Hosp Pediatr* 2013;3(2):167-76.
17. Mills DM, Wu CL, Williams DC, et al. High-fidelity simulation enhances pediatric residents' retention, knowledge, procedural proficiency, group resuscitation performance, and experience in pediatric resuscitation. *Hosp Pediatr* 2013;3(3):266-75.
18. Shah MI, Carey JM, Rapp SE, et al. Impact of High-Fidelity Pediatric Simulation on Paramedic Seizure Management. *Prehosp Emerg Care* 2016;20(4):499-507.
19. Cheng A, Brown LL, Duff JP, et al. Improving cardiopulmonary resuscitation with a CPR feedback device and refresher simulations (CPR CARES Study): a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2015;169(2):137-44.
20. Nishiyama C, Iwami T, Murakami Y, et al. Effectiveness of simplified 15-min refresher BLS training program: a randomized controlled trial. *Resuscitation* 2015;90:56-60.
21. Mileder LP, Wegscheider T. Anaphylaxis management: a multimodal curriculum with a distinct focus on simulation-based training. *Resuscitation* 2014;85(10):e165-6.
22. Mileder LP, Kopaunik LS, Alberer M, et al. Simulation-based training and its effect on management of severe anaphylaxis—Are 4 Hs enough? *Resuscitation* 2016;98:e12-3.
23. Couto TB, Farhat SC, Geis GL, et al. High-fidelity simulation versus case-based discussion for teaching medical students in Brazil about pediatric emergencies. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(6):393-9.

Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo?

Infants, children, adolescents and screens: what's new?

Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación^a

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la tecnología ha penetrado fuertemente en nuestras vidas y ha cambiado nuestra cultura y nuestros hábitos. En particular, la evolución de los medios basados en internet (Youtube, Netflix, etc.), sumada a la invasión de dispositivos móviles, ha generado nuevas formas de consumir medios audiovisuales. Además, en el campo de las aplicaciones, se ha asistido a un "salto" desde la computadora de escritorio a los teléfonos inteligentes (*smartphones*), lo que facilitó el acceso a estas en cualquier lugar y momento.

Aunque ha habido mucha expectativa acerca del potencial beneficio educativo de los medios interactivos para niños pequeños y temores respecto de su uso excesivo durante este período crucial del desarrollo, la investigación en este ámbito sigue siendo limitada.

Es importante que el uso de la tecnología y de los medios sea tratado dentro de la familia con responsabilidad, basándose en los valores y en cada estilo de crianza en particular.

La Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación (TIC) de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) ha publicado una guía de referencia en el año 2007¹ y, recientemente, la American Academy of Pediatrics (AAP) ha revisado las recomendaciones anteriores² para las distintas etapas de la infancia.^{3,4}

Menores de dos años

Estos niños aún son inmaduros, su aparato psíquico se encuentra en

desarrollo y dependen fuertemente de la interacción con adultos para decodificar y significar los estímulos que reciben. Además, necesitan explorar el mundo con otros estímulos sensoriales (tacto, propiocepción, etc.).

En experiencias acotadas de laboratorio, se observó que, a partir de los 15 meses de vida, un niño era capaz de aprender nuevas palabras usando dispositivos electrónicos y de sostener el contacto con otra persona a través de un videochat por breves períodos.

Existe aún fuerte evidencia del perjuicio que produce la exposición excesiva a las pantallas, por lo cual, **antes de los 18 meses, está desaconsejado su uso.**

Para niños de 18 a 24 meses, es importante seleccionar contenidos con mucho cuidado y usarlos bajo supervisión de los padres.

Niños de 3 a 5 años

El desarrollo de este grupo etario se basa, fundamentalmente, en la interacción social y en juegos no digitales; por lo tanto, se recomienda no exceder una hora diaria de uso. Al igual que para los niños más pequeños, es primordial la supervisión y el acompañamiento de los adultos a la hora de consumir estas tecnologías.⁵

Se debe tener en cuenta que, mediante el uso correcto, es posible fomentar hábitos saludables, como la lectura en familia (ej.: lectura de *e-books*) y adquirir ciertos aprendizajes usando aplicaciones (*apps*) educativas de contenido seleccionado.

No se recomienda lo siguiente:

- El uso de pantallas digitales antes de dormir, durante la alimentación

Correspondencia:
Dra. Laura Krynski:
dralaurak@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-11-2016
Aceptado: 22-2-2017

Cómo citar: Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):404-406.

a. Dra. Laura Krynski, Dr. Agustín Ciancaglini, Dr. Guillermo Goldfarb

- o simplemente para calmar a los niños.
- El consumo de contenidos violentos o inapropiados para la edad del niño.⁶

Es importante que la tecnología no desplace actividades sociales ni el juego al aire libre. Al respecto, hay que mencionar que existe evidencia de que el uso excesivo de pantallas produce sedentarismo, sobrepeso, alteraciones vinculares y trastornos del sueño (efecto lumínico de las pantallas sobre la producción de melatonina).⁷

Dado que la imitación es el principal factor para el uso de pantallas a esta edad, los adultos deben ocuparse de gestionar el uso de estas tecnologías para proteger a sus hijos y evitar modelos de consumo erróneos.⁸ Existen herramientas que ayudan a los padres a diseñar un plan adecuado de consumo mediático para cada niño de acuerdo con su edad, por ej.: <https://www.healthychildren.org/Spanish/media/Paginas/default.aspx>.

Niños preescolares y adolescentes (de 5 a 18 años)

Pertenecen a la **generación Z** (1995-actualidad) y se caracterizan por tener la tecnología incorporada en su vida cotidiana y por “vivir conectados”. De esta manera, las actividades virtuales toman un rol central para este grupo etario (nativos digitales).

Las redes sociales constituyen un ambiente personalizado en el cual exploran al máximo la comunicación; aquí pueden generar una identidad propia, intercambiar experiencias y sentimientos con los pares y compartir información.

La participación en las redes sociales puede promover el compromiso social y la solidaridad; al mismo tiempo, ayuda a mantener el contacto entre familiares y amigos a pesar de vivir alejados. En algunos casos, representa una enorme ventaja, pues ayuda a la comunicación recíproca de pacientes con enfermedades crónicas o discapacidad y de estos con los equipos de salud (ej.: difusión de campañas de prevención).

Se debe tener especial cuidado, ya que las redes sociales pueden influir negativamente en el comportamiento de los adolescentes y estimular el consumo de sustancias (ej.: alcohol y otras) y los trastornos alimentarios. Esta población es muy vulnerable al *sexting* (envío de mensajes o imágenes de contenido sexual propios o de terceros) y se estima que más del 10% de los adolescentes lo han practicado, al menos, una vez.

Otro comportamiento negativo en las redes sociales es el *cyberbullying* (ciberacoso), el cual constituye una variante del acoso tradicional.

Como características de este fenómeno, los victimarios pueden ser anónimos, actuar durante las 24 h del día y difundir o “viralizar” muy rápidamente sus actos.

Al igual que en el resto de los grupos etarios, se debe tener cuidado con la relación entre el uso inadecuado de la tecnología y los hábitos no saludables, como el sedentarismo, la mala alimentación (ej.: *snacks* o “picoteos” fuera de horario)⁹ y los trastornos del sueño.

Además, encuestas actuales revelan que en cuatro de cada cinco hogares se usa una consola de videojuegos. Su abuso puede generar trastornos psiquiátricos, como el *Internet Game Disorder* (IGD), caracterizado por desconexión de la realidad, trastornos del sueño y/o del apetito y uso compulsivo de videojuegos.¹⁰

Del mismo modo que para los niños más pequeños, el **rol de los adultos** es fundamental para evitar los perjuicios asociados al uso inadecuado de la tecnología.

Se recomienda que los padres se comuniquen abiertamente y que establezcan **pautas de uso responsable** junto con sus hijos. De esta manera, deben fijar límites en cuanto al tiempo de uso y al tipo de dispositivos permitidos. Asimismo, deben asignar “tiempo protegido” para la actividad física regular y un descanso adecuado.

Como recomendación de la SAP, se sugiere a los padres que establezcan un lugar dentro de la casa que no contenga pantallas y un plan de uso familiar de acuerdo con las últimas recomendaciones de la AAP.

CONCLUSIONES

Todos los niños y adolescentes necesitan tener un tiempo de descanso adecuado, actividad física razonable y una parte del día sin uso de tecnología.¹¹

- El tema del uso de pantallas debe ser incorporado en la consulta, así como se habla del resto de los hábitos.
- Los padres deben ser los responsables de elegir las aplicaciones, probarlas y jugar junto con los niños.
- El pediatra tiene contacto periódico y un vínculo de confianza con la familia, y esta es la herramienta fundamental para aconsejar e intervenir en casos de riesgo.
- Se puede pensar un “plan familiar de uso de tecnología”, siguiendo las recomendaciones para cada etapa. Los demás cuidadores deben estar al tanto de las reglas establecidas para el hogar, a fines de lograr continuidad en

las estrategias (www.HealthyChildren.org/MediaUsePlan). ■

REFERENCIAS

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Informática. Los pediatras, los padres, los niños e Internet. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2007. [Acceso: 22 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/ninos_internet.pdf.
2. American Academy of Pediatrics. Council on Communications and Media. Children, adolescents, and the media. *Pediatrics* 2013;132(5):958-61.
3. American Academy of Pediatrics. Council on Communications and Media. Media use in school-aged children and adolescents. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162592.
4. American Academy of Pediatrics. Council on Communications and Media. Media and young minds. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162591.
5. Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, et al. Exposure and use of mobile devices by young children. *Pediatrics* 2015;136(6):1044-50.
6. Christakis DA, Garrison MM, Herrenkohl T, et al. Modifying media content for preschool children: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;131(3):431-8.
7. Radesky JS, Silverstein M, Zuckerman B, et al. Infant self-regulation and early childhood media exposure. *Pediatrics* 2014;133(5):e1172-8.
8. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, et al. Children and adolescents and digital media. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162593.
9. American Academy of Pediatrics. Council on Communications and Media. Children, adolescents, obesity, and the media. *Pediatrics* 2011;128(1):201-8.
10. Holtz P, Appel M. Internet use and video gaming predict problem behavior in early adolescence. *J Adolesc* 2011;34(1):49-58.
11. Garrison MM, Liekweg K, Christakis DA. Media use and child sleep: the impact of content, timing, and environment. *Pediatrics* 2011;128(1):29-35.

Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo

Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. Guideline for Prevention, Diagnosis and Treatment. Executive Summary

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional y Comité Nacional de Nutrición

Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos").

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hierro y la anemia son problemas de salud pública universal por sus consecuencias sobre la salud de los individuos y sobre aspectos sociales y/o económicos, que afectan en distinto grado a todos los países. Ocurre a todas las edades, pero su prevalencia es máxima en niños pequeños y mujeres en edad fértil. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011), más de 2 billones de

personas tienen deficiencia de hierro, lo que representa casi el 25% de la población mundial. La anemia está presente en 800 millones de personas, y son niños 273 millones. Se estima que la sufren, aproximadamente, el 50% de los niños menores de 5 años y el 25% de los de 6-12 años de la población mundial. En Argentina, presentan anemia 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de mujeres en edad fértil, con prevalencia variable en distintas regiones, en relación directa con las condiciones socioeconómicas. En los últimos años, en nuestro país, se han tomado medidas de salud pública que han demostrado ser eficaces para disminuir la prevalencia de la deficiencia de hierro y la anemia, pero aún no se ha podido evaluar su impacto.

Correspondencia:
Dr. Hugo Donato,
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-1-2017
Aceptado: 18-1-2017

Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional, Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2017;115.Supl 4:s68-s82.

Coordinadores: Dr. Hugo Donato y Dra. Norma Piazza

Colaboradores: Dra. María C. Rapetti, Dra. Susana de Grandis, Dra. Viviana Bacciedoni, Dra. Marcela Fabeiro, Dra. Alejandra Cedola, Dra. Julieta Hernández, Dr. Marcelo Coirini, Dra. María L. Pita de Portela, Dra. Patricia Sosa y Dra. Virginia Desantadina

Teniendo en cuenta dicha problemática, esta guía actualizada tiene como finalidad aportar al médico pediatra las pautas y conductas adecuadas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la deficiencia de hierro. Las recomendaciones están, en general, basadas en aspectos fisiopatológicos y en opiniones de expertos. No hay otros niveles de evidencia en la bibliografía publicada.

Se detallan a continuación los principales aspectos que se abordan en esta guía.

Definición: Se define *anemia* como disminución de la masa de glóbulos rojos y/o de la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para edad y sexo. Se muestran los valores normales de referencia a distintas edades. Para poblaciones que viven en la altura, se debe calcular que la concentración normal de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dL por cada 1000 m que se ascienden sobre el nivel del mar (s. n. m.).

Causas: El estado nutricional de hierro de una persona depende del balance determinado por la interacción entre los nutrientes que componen la dieta, la biodisponibilidad, las pérdidas y los requerimientos por crecimiento. La cantidad de hierro que asimila el organismo depende de la cantidad ingerida, la composición de la dieta y la regulación de la absorción por la mucosa intestinal. La biodisponibilidad depende del estado químico en que se encuentra (hemo o no-hemo) y de su interrelación con otros componentes de la dieta, facilitadores o inhibidores de la absorción. El hierro hemo es el de mejor disponibilidad, pues es absorbido sin sufrir modificaciones y sin interrelacionar con otros componentes de la dieta. Por tanto, los alimentos que más hierro aportan son los de origen animal. En las leches, su contenido y biodisponibilidad varía enormemente; la leche materna, con el menor contenido de hierro, presenta la máxima absorción (alrededor del 50%). Los niños alimentados a pecho o con fórmulas tienen cubierto su requerimiento diario mínimo, no así los alimentados con leche de vaca no fortificada con hierro. De acuerdo con los valores promedio de requerimientos e ingesta de hierro a distintas edades, hay períodos de la vida en que este balance es negativo, por lo que el organismo debe recurrir al hierro de depósito para sostener una eritropoyesis adecuada. Estos

períodos críticos son, sobre todo, tres: el primer año de vida, la adolescencia (en mujeres) y el embarazo. Se enumeran las principales causas de la deficiencia de hierro, que se pueden clasificar, básicamente, en cuatro grandes grupos: a) absorción insuficiente; b) pérdidas aumentadas; c) depósitos disminuidos; d) aumento de requerimientos.

Manifestaciones clínicas: Se enumeran las distintas manifestaciones clínicas de la deficiencia de hierro y se hace hincapié en que se trata de una patología sistémica que, además de producir anemia, puede afectar múltiples órganos. Por su impacto sobre la maduración neurológica del niño, el compromiso del sistema nervioso es la principal manifestación extrahematológica.

Diagnóstico: Se establece la metodología diagnóstica correcta.

- Interrogatorio detallado: se debe prestar especial atención a aspectos dietéticos, antecedentes perinatales, pérdidas de sangre, trastornos gastrointestinales, hábito de pica, procedencia geográfica y suplemento con hierro recibido.
- Examen físico completo.
- Estudios de laboratorio: el hemograma con reticulocitos e índices hematimétricos, la ferremia, la capacidad total de saturación de hierro, el porcentaje de saturación y la ferritina sérica son las pruebas habituales por realizar. Se establecen los valores de corte para cada una de estas determinaciones. Se describe cómo realizar y evaluar la prueba terapéutica.

Diagnóstico diferencial: Se remite a *Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial*. En nuestro país, las causas más frecuentes de este tipo de anemias son ferropenia, talasemia menor y anemia de la inflamación. Se debe tener en cuenta que algunas de estas patologías pueden coexistir (p. ej., ferropenia y talasemia menor).

Detección: Debido a la alta prevalencia de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses de edad en nuestro país, se debe pesquisarla mediante la realización sistemática de hemograma y ferritina en el lactante. El estudio se debe realizar entre los 9 y los 12 meses de edad en los recién nacidos de término y entre los 6 y los 9 meses de edad en los prematuros. También se

recomienda realizar la pesquisa (hemograma, ferremia, capacidad total de saturación de transferrina, porcentaje de saturación y ferritina) en adolescentes mujeres luego de que han presentado la menarca.

Tratamiento: Debe apuntar a corregir la anemia, almacenar hierro en depósitos y corregir la causa primaria. El tratamiento de elección se debe realizar por vía oral, con sulfato ferroso en dosis de 3-6 mg de hierro elemental/kg/día. En caso de intolerancia oral grave al sulfato, se puede utilizar hierro polimaltosa. La vía parenteral se debe utilizar solo en casos de intolerancia digestiva grave al hierro oral, patología digestiva que contraindique la vía oral o presunción firme de tratamiento oral insuficiente o inadecuado. Se detalla el procedimiento para administrar el hierro por vía endovenosa. Su indicación debe ser dada por el médico hematólogo. Se establecen pautas para el control del tratamiento y el alta hematológica, y se enfatiza sobre la duración correcta de la administración de hierro y sobre el control de la causa primaria. Se analizan las causas más frecuentes de falla terapéutica: incumplimiento del tratamiento, prescripción inadecuada, falta de resolución de la causa, error diagnóstico, coexistencia con otra patología hematológica y asociación con otras enfermedades. Se destaca la detección de enfermedad celíaca en casos de mala respuesta al tratamiento. Se enumeran las pocas indicaciones de transfusión en la anemia ferropénica.

Profilaxis: Las conductas preventivas que pueden aplicarse están en relación con las condiciones biológicas, ambientales y socioeconómicas de la madre y el niño. Comprenden varios aspectos:

- a. *Conductas perinatales:* Sostén de la adecuación del hierro corporal en la embarazada, incremento del hierro de depósito al nacer.
- b. *Conductas alimentarias:* Se debe promover la lactancia materna exclusiva, favorecer la alimentación complementaria oportuna y adecuada, fortificación de alimentos.
- c. *Conductas farmacológicas:* Se enumeran los grupos de riesgo que deben recibir tratamiento profiláctico y los esquemas terapéuticos para cada uno de ellos. Se puntualiza que no deben recibir suplementos de hierro los niños de término, eutróficos, alimentados con fórmulas regularmente. Se recomienda, siguiendo criterios de la OMS, la desparasitación masiva en zonas de nuestro país con alta prevalencia de uncinariasis.

La asociación de un diagnóstico precoz y certero con la implementación de medidas de prevención adecuadas (tanto a nivel individual como a nivel institucional, regional o nacional) y un tratamiento correcto debería traer como consecuencia una disminución significativa de la prevalencia de deficiencia de hierro en nuestro país y reducir, así, los costos humanos, sociales, educacionales, económicos y laborales que origina esta patología.

BMJ INNOV 2016;2:109-110. doi:10.1136/
BMJ INNOV-2016-000116

WhatsApp Doc?

Gould G, Nilforooshan R.

Resumen

El primer smartphone fue lanzado al mercado hace 8 años, y desde ese momento han habido increíbles avances en cuanto a tecnología móvil. Hoy en día es posible transmitir enorme cantidad de datos solamente tocando un botón, como fotografías, videos o las coordenadas de geolocalización. Se estima que en el Reino Unido alrededor del 72% de la población y el 98,9% de los médicos actualmente poseen un smartphone, con cifras que aumentan día a día.

Las aplicaciones de chat han reemplazado al tradicional sistema de radiomensaje.

Los últimos estudios sugieren que los médicos están utilizando sus teléfonos móviles para transmitir información clínica sobre sus pacientes: 64,7% estarían utilizando SMS y 33,1 % usan aplicaciones tales como WhatsApp.

El Servicio Nacional de Salud de Inglaterra ha advertido que "cualquiera sea el mérito de WhatsApp, nunca se debería utilizar para el envío de información en la esfera de la salud". El riesgo principal se relaciona con la confidencialidad de los datos médicos y en experiencias recientes de filtración de información masiva.

En 2016 se realizó un estudio en el cual se preguntó a 40 médicos jóvenes acerca de su uso de Whatsapp. El estudio arrojó dos resultados interesantes:

- 1) WhatsApp fue más utilizado por cirujanos que por médicos (30% vs. 11%, respectivamente). De estos mensajes, más de un 30% eran de soporte o consejo médico de un colega a otro.
- 2) Los médicos tienen una buena impresión del WhatsApp (72,5%). La mayoría forma parte de grupos, que hace que los mensajes sean visibles para todos. Esta dinámica mejora la cohesión dentro del equipo y permite que la comunicación sea más fluida, rompiendo barreras históricas entre juniors y seniors.

Los equipos médicos requieren un sistema que sea moderno y ágil pero que a su vez sea seguro y confidencial. También se evidencia la necesidad de guías regulatorias de uso apropiado de estas novedosas aplicaciones.

Comentario

Las aplicaciones de chat basadas en plataformas web son cada día más utilizadas dado que resultan ágiles, económicas y permiten también el envío de imágenes, videos y documentos. WhatsApp es la más popular hasta el momento, con 1,2 billones de usuarios.

Esto impacta de lleno en la comunicación entre médicos y pacientes, que crece día a día por este medio.

En el mundo entero existe la preocupación por la confidencialidad de los datos médicos transmitidos aunque desde la incorporación del cifrado "end to end" en 2016 los estándares han mejorado y la posibilidad de hackeo ha disminuido francamente.

La adopción de estas herramientas en el uso cotidiano es más veloz que la posibilidad de establecer guías formales para su utilización, y prevenir riesgos

En Argentina no existe hasta el momento ninguna regulación que oriente a los médicos respecto de su uso, quedando las indicaciones médicas, opiniones y diagnósticos expuestos sin reparos legales.

Dado que son innumerables las ventajas de la aplicación, es prioritario emitir guías de uso seguro para la práctica médica.

Dra. Laura Krynski

Miembro de la Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría

- Mars M, Scott RE. WhatsApp in clinical practice: a literature review. *Stud Health Technol Inform* 2016;231:82-90.
- Veneroni L, Ferrari A, Acerra S, et al. Considerazioni sull'uso di WhatsApp nella comunicazione e relazione medico-paziente. *Recenti Prog Med* 2015;106(7):331-6.
- Graziano F, Maugeri R, Iacopino DG. Telemedicine versus WhatsApp: from tradition to evolution. *Neuroreport* 2015;26(10):602-3.

ARCH DIS CHILD 2017 Online First,
published on March 14, 2017 as
10.1136/archdischild-2016-311088

"El puntaje es importante": amplias variaciones en el rendimiento predictivo de 18 sistemas de controles clínicos y alertas pediátricos

"The Score Matters": wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems

Chapman S, Wray J, Oulton K, Pagel C, Ray S, Peters MJ.

Resumen

Objetivo: Comparar el rendimiento predictivo de 18 sistemas de alerta temprana en pediatría (*Paediatric Early Warning Systems- PEWS*) para predecir el deterioro crítico.

Diseño: Estudio retrospectivo de casos y controles. Se calcularon los valores de los PEWS de datos clínicos existentes en pacientes internados en *Great Ormond Street Hospital*, London, UK, centro pediátrico de referencia terciaria en el Reino Unido.

Métodos: Estudio retrospectivo de caso control en pacientes de menos de 19 años de edad sin orden de "no resucitar", que fueron internados entre 1 de enero 2011 y 31 de diciembre 2012. Todos los pacientes en salas pediátricas que sufrieron un evento de deterioro crítico (paro respiratorio y/o cardiaco, transferencia no planeada a una UCI y/o muerte inesperada) fueron considerados como 'casos' y comparados con un control parecido en edad que estaba en la misma sala al mismo tiempo. Los datos clínicos fueron recolectados de la historia clínica por un período de 48 horas antes del evento de deterioro crítico. La última hora de datos antes del evento de deterioro en el paciente caso fue excluida para establecer si los PEWS podían identificar el deterioro crítico con una anticipación de por lo menos 1 hora.

De 31 PEWS identificados a través de revisión sistemática se seleccionaron para el presente estudio 18. Los sistemas con el mismo nombre fueron numerados en orden de publicación para distinguirlos. El número de parámetros para cada puntaje, variaba de 3 a 19. Algunos sistemas combinaban dos o más variables dentro de un solo parámetro, por ejemplo, terapia de oxígeno y valores de saturación. Fueron identificadas cuarenta variables, solas o en combinación, las prominentes eran la de signos vitales. Todos los PEWS incluyeron ritmo cardíaco y ritmo respiratorio, 13 incluyeron saturación de oxígeno (72%) y 11 presión sanguínea (61%). La temperatura fue un componente en solo 7 sistemas (39%). Las diferencias entre los sistemas eran a menudo menores. Los puntajes máximos variaban de 7 a 32. Luego de realizar las exclusiones pertinentes quedaron 297 eventos en 224 pacientes. Un total de 244 pacientes controles fueron identificados para los 311 eventos. En total, se hicieron un total de 13 551 conjuntos de observaciones, 8360 en casos y 5191 en controles. La mediana del número de conjuntos

de observaciones de pacientes/día fue 13 para los casos y 6 para controles

Resultados: Tres PEWS mostraron mejor rendimiento global con análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) de 0,87 o más. Comparando cada sistema con el PEWS de mejor rendimiento con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, resultó en diferencias estadísticamente significativas para 13 sistemas.

Conclusiones: Existe una variación importante en el rendimiento de los PEWS publicados, y en este sentido, la elección de PEWS tiene el potencial de ser clínicamente importante. Los sistemas más complejos no necesariamente muestran mejor rendimiento.

Comentario

El presente estudio resulta interesante desde el punto de vista del diseño estadístico, que se trata de un análisis comparativo entre las numerosas tablas utilizadas para predecir el deterioro clínico de pacientes. Los sistemas de alerta temprana en pediatría (PEWS) se usan para detectar deterioro en niños hospitalizados. A pesar de la evidencia débil, los PEWS son ampliamente recomendados en muchos países. En 2013, el 85% de los centros de atención de niños en el Reino Unido estaban usando los PEWS. Los parámetros incluidos, marcos de ponderación y umbrales para la puntuación varían entre los diferentes PEWS, sin embargo, solamente una minoría habían sido previamente evaluados en cuanto al rendimiento predictivo. Los puntajes más altos de estas escalas indican una reserva fisiológica reducida y la puesta en práctica de una serie de acciones progresivas, culminando en la revisión por el clínico senior o un equipo de respuesta rápida (RRT). En nuestro país la implementación de dichas escalas es desconocida, habiendo escasas experiencias publicadas al respecto y se utilizan irregularmente puntajes específicos. El más conocido y simple para nosotros es el TAL para infecciones respiratorias, la escala de Wood-Downes, modificada por Ferrés para crisis asmática, el PIM 2 en unidades de Terapia Pediátricas para predecir el riesgo de mortalidad, escala para evaluar pacientes con sepsis, etc.

El desafío resulta mayor si pensamos en los componentes del proceso que son necesarios que estén presentes para implementar algunas de estas escalas en nuestro medio. En primer lugar la implementación uniforme de protocolos de atención por patologías; un registro adecuado y completo de las variables consideradas importantes; el establecimiento de

un umbral consensuado por encima del cual se involucrará en la atención a personal idóneo o equipos de pronta respuesta. Un puntaje muy sensible, que consistentemente muestre alertas falsas o que no detecte los deterioros críticos por otro lado, conlleva el potencial de daño al hacer el triage incorrectamente, y así incrementar sin necesidad la utilización de recursos que culmina con una 'fatiga de la alarma'. Para implementar cualquier iniciativa de mejora de calidad,

se necesita la medición objetiva de los resultados. Es imprescindible la calibración adecuada a nuestro medio de cualquier instrumento que se pretenda utilizar, que por supuesto debe estar adecuadamente validado.

Dr. Luis Eduardo Urrutia
Coordinador General de Guardias
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Año XIII

Agosto de 1942

Tomo XVIII, N° 2

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRÍA

PUBLICACIÓN MENSUAL

(Órgano Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría)

*Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires
Instituto de Pediatría y Puericultura*

A PROPOSITO DE UN CASO DE SINDROME DE GUILLAIN-BARRE EN LA INFANCIA

POR LOS DOCTORES

ALFREDO CASAUBON

Profesor Adjunto en ejercicio de la
Cátedra

ALFIO PUGLISI

Médico agregado

En marzo de este año, se internó en la sala de niñas una enfermita de 8 años, que presentó un cuadro similar al descrito por Guillain y Barré en 1916; por ser poco frecuente en el adulto y aun más infrecuente en la infancia, lo presentamos a la consideración de los colegas de la Sociedad de Pediatría. Su historia clínica es la siguiente:

Elida C., de 8 años, argentina, domiciliada en Ciudadela.

Los padres viven, son sanos. Dos hermanos sanos. No hubo abortos ni hermanos fallecidos. Nacida a término de embarazo y parto normales. Alimentación al seno materno durante 4 años, sólo a los 2 años se le dieron sopas, purés y frutas. No padeció enfermedad alguna durante este tiempo, a excepción de sarampión a los 8 meses. Después de esta enfermedad, padece un flemón difuso del cuello que se curó a los 4 meses, después de cinco incisiones cuyas cicatrices son visibles aún.

Enfermedad actual: Hace dos años padece de dolor e infección en un oído, estuvo internada 22 días en el Hospital Alvear. Siguió durante algunas semanas aún con dolores, luego se calmaron espontáneamente.

— 100 —

neamente. Siguió bien hasta hace 15 días, momento en que comienzan dolores en ambos oídos, más en el izquierdo, que se irradian a la mejilla y regiones orbitarias, temporales y mastoideas. Escasa fiebre. Este proceso se acompaña de abundantes vómitos, fáciles, sin náuseas y con abundantes cefaleas. Inapetencia extrema en estos últimos quince días. Bajó de peso algunos kilos. Ahora es estreñida. Las orinas son escasas y las micciones frecuentes.

Estado actual: Niña en regular estado de nutrición. Facies tranquila con evidente parálisis facial del lado izquierdo. Decúbito indiferente. Buen desarrollo óseo y muscular. Micropoliadenopatía.

Cabeza: cráneo simétrico, nariz normal. Oídos: buena audición, no hay zumbidos. Boca: lengua saburral, dientes en buen estado de conservación, fauces libres. Ojos: mirada brillante, conjuntivas húmedas, rosadas, motilidad ocular normal, pupilas iguales, céntricas, redondas, reaccionan bien a la luz y acomodación.

Cuello: corto, simétrico, se observa latido supraesternal, tiroides normal. Tórax: elástico, simétrico, ligeramente hundido en el epigastrio. Respiración superficial, tipo respiratorio costoabdominal. No hay tos ni disnea. Pulmones por detrás, por delante y en ambas regiones axilares, no se observa nada de anormal (véase radiografía).

Aparato circulatorio: pulso igual, regular, tenso, frecuencia 85 pulsaciones por minuto. Área cardíaca se percute en sus límites normales. Se oyen ambos tonos normales en sus focos respectivos. Tensión máxima, 10; mínima, 6. Abdomen: blando, depresible, indoloro; el borde superior del hígado se percute al nivel del quinto espacio intercostal, el borde inferior se percute al nivel del reborde costal. Bazo, no se palpa.

Aparato urogenital, sin particularidades.

Sistema nervioso: niña en decúbito indiferente, facies tranquila con la parálisis facial ya descripta. Motilidad pasiva normal. Motilidad activa disminuída. Fuerzas disminuídas evidentemente en los miembros superiores e inferiores. Marcada hipotonía.

Reflejos cutáneos, mucosos y tendinosos normales.

Marcha, es posible, aunque tambaleante, aumenta su base de sustentación, y por momentos con tendencia a caerse hacia el lado izquierdo. Se incorpora con dificultad. Signo de Romberg: negativo. Sensibilidad conservada, a excepción de la mejilla izquierda que se halla hiperestésica. Psiquismo normal. Se hace punción lumbar, obteniéndose escasa cantidad de líquido incoloro.

Marzo 28: Examen de oído: no se observa nada de anormal.

Marzo 30: La niña ha evolucionado desfavorablemente en su sintomatología del sistema nervioso; no se incorpora, no mantiene la posición ortostática, la posición sentada le es dificultosa y despierta dolor. La mirada se ha vuelto fija y la paresia facial se ha vuelto bilateral. La cefalea ha desaparecido con la punción lumbar. Los reflejos tendinosos muy disminuídos, casi abolidos en el miembro inferior izquierdo. Existe hiperestesia de ambos miembros inferiores. Anestesia de la mucosa corneal. Paresia del velo del paladar de ambos lados.

Voz bitonal. La temperatura es normal y el pulso, de 85 por minuto ascendió a 130 en el mismo tiempo.

Rigidez de nuca, con Koernig positivo. No hay adiadococinesia ni dismetría, gnosia normal. Estrabismo convergente del ojo izquierdo.

Marzo 23: Orina normal.

Marzo 23: Sangre: glóbulos rojos, 4.690.000. Blancos, 9.000. Leucocitos polinucleares neutrófilos, $61 \times \text{mm}^3$. 5.490. Monocitos, $3 \times \text{mm}^3$. 270. Linfocitos, $35 \times \text{mm}^3$. 3.500. Células de Türk, $1 \times \text{mm}^3$. 90.

Marzo 24: Examen de ojos: reflejos pupilares normales. Reflejos cutáneos mucosos, normales. Fondo de ambos ojos, normales.

Marzo 26: Sangre: Reacción de Wassermann y Kline, negativas, exclusión dudosa.

Marzo 26: Sangre: Reacción de Ghedini, negativa.

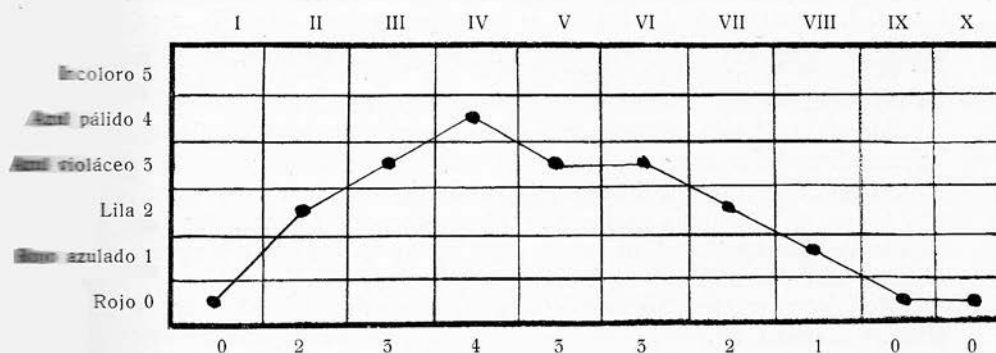
Marzo 26: Líquido céfalorraquídeo: Aspecto límpido, incoloro.

Examen químico: Proteínas totales, 1.12 gr. ‰. Examen citológico, elementos por mm^3 . 0.70. La fórmula leucocitaria es linfoidea casi absoluta. Examen bacteriológico, negativo. Reacción de Wassermann, negativa.

Abril 2: Líquido céfalorraquídeo: límpido, incoloro. Examen químico: Proteínas, 1.12 gr. ‰. Cloruros, 7.380 gr. ‰. Glucosa, 0.769 gr. ‰. Reacción de las globulinas: Pandy, positiva. Nonne-Appelt, negativa. Weichbrodt, negativa. Citológico elementos por mm^3 . 0.80; se observan elementos linfoideos únicamente. Bacteriológico: coloraciones de Gram, Nicolle y Ziehl-Nielsen, resultado negativo.

Abril 3: Continúa en igual estado. Se ha acentuado el síndrome meníngeo. Cefaleas intensas, la hipotonía y la astenia son marcadas. Ambos párpados superiores caídos. Difícil obtener reflejos patelares y aquilianos.

Abril 3: Líquido céfalorraquídeo, curva del oro coloidal:



Abril 9: Continúa en igual estado; hay momentos de lucidez y otros de gran depresión. En el examen clínico se comprueba la persistencia de los signos consignados, a los que se agrega en ambos pies parálisis de los músculos de extensión y de flexión, paralizados también los dedos de los pies. Persisten los signos meníngeos. Se continúa con leucotropina.

Abril 13: Mejora. No hay fiebre. El psiquismo se mantiene despejado. Cierra los ojos con más rapidez y la oclusión es casi normal. Los reflejos cutáneos abdominales son normales. Los tendinosos en los miembros inferiores son difíciles de apreciar. Babinsky negativo, mueve escasamente los dedos de los pies.

Abril 13: Líquido céfallo-raquídeo: límpido, incoloro, 16 c.c. Examen químico: Proteínas totales, 0.96 gr. ‰. Cloruros, 7.22 gr. ‰. Glucosa, 0.537 gr. ‰. Reacción de las globulinas: Pandy, positiva. Nonne-Appelt, positiva Weichbrodt, dudosa. Examen citológico: Elementos por mm³., 0.92. Examen bacteriológico: Coloraciones de Gram, Nicolle y Ziehl-Nielsen, negativas.

Abril 25: Continúa mejorando; aparecen ligeros movimientos de los pies y de los dedos paralizados. Los reflejos tendinosos son más vivos.

Abril 30. Nueva punción lumbar, se extrae líquido cuya presión al Claude es de 50.

Abril 30: Orina normal.

Examen de sangre: Glóbulos rojos, 4.850.000; blancos, 8.300; relación globular, 1×584 ; hemoglobina, 80; valor globular, 0.83; leucocitos polinucleares neutrófilos, 45 ‰; leucocitos polinucleares eosinófilos, 9 ‰; monocitos, 7 ‰; linfocitos, 39 ‰.

Mayo 2: Líquido céfallo-raquídeo: 12 c.c., límpido, incoloro. Examen químico: proteínas totales, 0.38 gr. ‰; cloruros, 6.90 gr. ‰; glucosa, 0.568 gr. ‰.

Reacción de las globulinas: Pandy, dudosa. Nonne Appelt, negativa. Weichbrodt, negativa.

Examen citológico: elementos por mm³. 2.8, linfocitos.

Examen bacteriológico: negativo.

Mayo 9: Se observa franca mejoría. La oclusión de los ojos es normal. Los reflejos tendinosos y cutáneos son normales. No hay Babinsky. Las fuerzas de los miembros superiores conservada. Ha recuperado en gran parte las fuerzas de los miembros inferiores. La marcha es posible, aunque con ligero titubeo. No hay dolor cutáneo ni de las masas musculares. Sensibilidad y psiquismo normal.

Mayo 11: Reacción de degeneración parcial en los músculos de los miembros inferiores.

Mayo 12: Reacción de Mantoux al 1 ‰, negativa.

Mayo 16: Continúa mejorando. Habla con voz normal. No hay indicio de paresia facial ni ocular. Se incorpora espontáneamente. Marcha con ligero "steppage".

Reflejos normales. No hay dolores. Buen apetito. Se dió leucotropina y vitamina B¹.

Junio 5: Líquido céfallo-raquídeo: Proteínas, 0.22; cloruros, 8.86; glucosa, 0.79 gr. ‰. Elementos 1.20 por mm³.; linfocitos.

De este cuadro nosológico tan característico, se han ocupado numerosos autores y entre nosotros, especialmente, Fracassi, Obarrio, Alurralde y Gareiso y colaboradores de los mismos, y si bien todos

están de acuerdo en la sintomatología de la entidad clínica, discrepan en la anatomía patológica; de aquí el origen de la abundante sinonimia, más de veinte designaciones, por eso adoptamos el nombre de síndrome de Guillain-Barré hasta tanto el acuerdo sea unánime.

En la mayoría de los casos ha sido posible hallar una causa concomitante que favoreció la aparición de la enfermedad, y parece, que el virus neurotrópico específico, tal vez filtrable, necesite la ayuda de un agente tóxico o infeccioso que le allane el camino para hacerse ostensible. Así se ha visto acompañarse esta enfermedad de paludismo, tuberculosis, tifoidea, difteria, abscesos, osteomielitis, sarampión, diabetes, intoxicación alimenticia, etc. En nuestra enferma no hemos hallado causa alguna, quizá la otitis, quizá esa causa nos haya escapado; entraría en el grupo menos numeroso de las *primitivas*.

El cuadro clínico que presentó la niña y el cuadro biológico de su líquido céfalorraquídeo, no ofrecen duda alguna en cuanto al *diagnóstico*, y, si al principio pudo confundirse con un tumor endocraneano (cefaleas, vómitos, parálisis facial), el examen del fondo de los ojos lo descartó inmediatamente; con las polineuritis: éstas reconocen siempre un origen que aquí no existía; con una enfermedad de Heine-Medin de forma dolorosa, la confusión no es posible: el líquido céfalorraquídeo con su disociación albúmino-citológica estaba terminantemente en contra. La parálisis ascendente tipo Landry, tampoco podía ser confundida, puesto que si bien había lesiones inferiores medulares y tomados algunos pares craneanos: el neumogástrico (taquicardia, voz bitonal, anestesia velo palatina), ambos faciales paralizados, neuralgia del trigémino con anestesia corneal; parálisis velopalatina; estrabismo; el territorio intermedio estaba respetado, no había dificultad respiratoria alguna; a la inversa de lo que justamente sucede en el síndrome de Landry, que no respeta zona medular alguna hasta llegar a los pares craneanos. Con la ataxia locomotriz tampoco era posible equivocarse: por los antecedentes, el signo de Argyll-Robertson negativo, la distribución de los trastornos sensitivos, el líquido céfalorraquídeo, la reacción de Wassermann negativa.

La disociación albúmino-citológica con xantocromía, generalmente puede observarse en el líquido céfalorraquídeo de los afectados de mal de Pott, de las compresiones tumorales u otras de médula, no era el caso aquí.

La *evolución* favorable, la niña recuperó sus funciones motoras *sin* secuelas, cura sus trastornos sensitivos completamente y no sufre

ya anormalidad alguna, nos afianza en el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré.

Se han descripto diversas *formas clínicas*: agudas, subagudas y crónicas, graves y benignas y por el asiento de la lesión se describen tipos medulares, craneanos y generalizados. Nuestro caso sería una forma aguda, grave, generalizada. También se han visto formas puramente meníngeas, y si en nuestra enferma el síndrome meníngeo no faltó, no constituyó el cuadro único ni capital.

En las primeras observaciones se creyó que el asiento de la lesión era puramente periférico, pero, ulteriores observaciones anatómopatológicas en casos fatales, que si bien son raros, existen en esta enfermedad, demostraron que no sólo se trata de lesiones intersticiales periféricas, "schwannitis", como creyeron algunos, sino que se hallan también afectadas las células centrales, ganglionares, quizá por efecto secundario de las lesiones radicales que son las primitivas y principales.

El *pronóstico* fué reservado desde un principio, dado que los síntomas se agravaban día a día y éramos impotentes para contenerlos; y si en la mayoría de los casos es benigno, la posibilidad de la muerte no fué remota a poco que se acentuaran los trastornos circulatorios, respiratorios, fonéticos, etc.

La *terapéutica* instituída fué puramente sintomática además de leucotropina endovenosa, y vitamina B¹, medicaciones que creemos no influyeron en la evolución favorable de la enfermedad.

RESUMEN

Tratamos de una niña de 8 años con trastornos sensitivomotores y disociación albúminocitológica en su líquido céfalorraquídeo. El cuadro consistió en cefaleas, vómitos, afebril, taquicardia, paresia de ambos pies, disminución de las fuerzas, imposibilidad de incorporarse en el lecho o marchar; gran hiperestesia facial, y de los miembros inferiores, parálisis del velo del paladar, anestesia corneal, parálisis facial bilateral, lesión del nervio recurrente, estrabismo sin otros trastornos oculares, sin anormalidad de sus reflejos cutáneos o mucosos, reflejos tendinosos muy disminuídos, hipotonía, Babinsky negativo; lesiones entonces de nervios medulares inferiores y pares craneanos con cuadro meníngeo. En los análisis del líquido céfalorraquídeo franca disociación albúminocitológica, más de 1 gramo de albúmina por mil y menos de un elemento celular por mm³. La enferma curó al cabo de un mes y medio de evolución.

Propuesta de actualización de la evaluación antropométrica del recién nacido

Sr. Editor:

Nos dirigimos a Ud. en relación al artículo publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* 2017;115(1):89-95, del Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo y del CEFEN. Nos parece trascendente el interés por este tema, pero discrepamos con las conclusiones.

En primer lugar, no se menciona la diferencia entre una *referencia* y un *estándar*,¹ conceptos diferentes, con objetivos, aplicaciones e interpretaciones diferentes. Las referencias, basadas en datos recopilados rutinariamente, temporalmente desactualizados, con limitada o nula estandarización y control de calidad de las medidas, describen cómo los sujetos "han crecido" en un momento y lugar en particular. Los estándares son normas prescriptivas, con mediciones antropométricas rigurosas recogidas prospectivamente que describen cómo los sujetos "deberían crecer" en condiciones óptimas de acuerdo con su estado clínico y grado de maduración. Esta estrategia prescriptiva para monitorear el crecimiento ha sido recomendada por la OMS desde 1996.²

Los estándares son universales e independientes del tiempo; no pretenden ser representativos de una determinada población o región y pueden utilizarse para evaluar a fetos y recién nacidos, independientemente de su origen étnico, estado socioeconómico y nivel de atención sanitaria. Son instrumentos ideales para la normalización de protocolos de investigación, futuras revisiones sistemáticas y metanálisis y para las comparaciones internacionales del estado nutricional.

Excepto INTERGROWTH-21st (IG), todas las curvas presentadas en el informe son referencias, Fenton incluida; es probable que al momento de la redacción del informe no se contaba con la publicación de las tablas para prematuros entre 24⁺⁰ a 32⁺⁶ semanas,³ pero las mismas se encontraban disponibles en la página de INTERGROWTH-21st (<https://intergrowth21.tghn.org/articles/intergrowth-21st-very-preterm-size-birth-references-and-z-scores-standard-deviations/>).

INTERGROWTH-21st es un estudio longitudinal y multicéntrico del crecimiento del RN, realizado con el mismo enfoque prescriptivo

y diseño metodológico que el utilizado para la producción de los estándares de evaluación del crecimiento infantojuvenil de la OMS vigentes en Argentina,⁴ posibilitando el análisis antropométrico del RN entre las 24⁺⁰ y 42⁺⁶ semanas de edad gestacional (EG).

Una demostración gráfica de la universalidad y la falta de temporalidad de los estándares normativos es la convergencia exacta a término de los proyectos IG y los Estándares de Crecimiento Infantil de la OMS, que recogieron datos de poblaciones sanas una década aparte de distintos países, utilizando los mismos criterios de ingreso tanto a nivel poblacional como individual, recolección de datos, equipo y procedimientos de estandarización.

Fenton y Kim⁵ intentaron un ejercicio similar, mientras construían las denominadas gráficas de "crecimiento pretérmino". Cuando se comparó su metanálisis de seis gráficos de peso para la edad gestacional de países desarrollados a las 40 semanas de gestación con los Estándares de Crecimiento Infantil de la OMS, el acuerdo fue pobre, y los centiles resultantes de peso a término fueron considerablemente más altos que las estimaciones de la OMS. Por lo tanto, para armonizar las gráficas, fue necesario "interpolarse valores suavizados" y "se seleccionaron manualmente puntos adicionales a las 40, 43 y 46 semanas" bajo el supuesto de que el crecimiento de los neonatos prematuros sigue "aproximadamente una línea recta". La pendiente de los centiles se determinó forzando las curvas a ajustarse a los valores de la OMS a las 50 semanas de la edad postmenstrual, es decir, la brecha entre 36 a 50 semanas es una extrapolación en lugar de datos reales.

Ya se ha comparado en Jujuy⁶ y Brasil las curvas locales con IG, con resultados similares. Por otro lado, IG ya ha publicado más de 30 estudios que incluyen, entre otros, crecimiento fetal, curva de peso gestacional y seguimiento de prematuros hasta los 2 años (<https://intergrowth21.tghn.org/>), con aplicativos específicos para cada curva.

La comparación visual entre las curvas de Lejarraga y Fustiñana y las de Fenton no son informativas, porque no cuantifican las diferencias a diferentes EG, importante para la práctica clínica y políticas de salud. El estudio de seguimiento de prematuros de Fustiñana está limitado a menores de 1500 g del sector privado y

EG media (DS) de $29,4 \pm 2,8$ semanas, por lo que no sería generalizable a la población argentina.

Por estos motivos proponemos que las curvas vigentes en Argentina sean reemplazadas por las de INTERGROWTH-21st para la evaluación antropométrica del RN y para el seguimiento del RN prematuro.

Dr. Carlos Grandi

Sub-Comisión de Investigaciones Pediátricas, SAP

Dr. José Dipierri,

INECOA- UNJU- CONICET- INBIAL- Univ. Nac. Jujuy

REFERENCIAS

1. Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Jr., Bloomfield FH. Comparing apples with apples: it is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatr Res* 2016; 79:810-20.
2. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 650-8.
3. Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Kennedy SH, for the INTERGROWTH-21st Consortium. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *Lancet* 2016;387:844-5.
4. Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ª ed. Buenos Aires: SAP; 2013.
5. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13:59.
6. Martínez J, Román E, Dipierri J, Alfaro E, Grandi C. Nutritional anthropometry of newborns from Jujuy (Argentina) evaluated with the INTERGROWTH-21st Size at Birth Standard according to altitudinal level. *Pediatr (Asunción)* 2016; 43; (Suppl.1):57.

En respuesta

Sr. Editor

Agradecemos los comentarios y el interés manifestado por los doctores Grandi y Dipierri al documento publicado por nuestros Comités Nacionales.¹

En relación a la diferencia entre referencia y estándar nos remitimos al Capítulo 2 de las Guías de Evaluación del Crecimiento.² En estos últimos años se ha ido actualizando y mejorando esta publicación con las curvas disponibles para caracterizar el crecimiento normal. En la situación especial de los niños prematuros, la principal dificultad para definir un estándar de crecimiento normal en niños prematuros extremos y muy prematuros (edad gestacional inferior a 33 semanas) es cómo identificarlos como "saludables" cuando es aceptado que la prematuridad no es un evento normal y saludable.

Esta situación está aún sin dirimir y permanece en cierta manera como solución imperfecta. El estudio InterGrowth y la ampliación de los resultados a edades gestacionales más tempranas ayudan a acercarnos a una mejor situación.³

Aceptando las dificultades para establecer curvas estándares en edades gestacionales extremas, y asumiendo estas restricciones, es innegable la necesidad de contar con un criterio uniformemente aceptado para evaluar y contribuir a orientar las acciones en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN). Las UCIN aplicaban las curvas de Lejarraga y Fustiñana,⁴ incluidas en las Guías de Evaluación del Crecimiento y recomendadas por la Sociedad Argentina de Pediatría, pero progresivamente iban siendo reemplazadas en las propias UCIN por las de Fenton y Kim⁵ por sus propias características y por ampliar la edad gestacional de comienzo. Al mismo tiempo, el Ministerio de Salud publicó un documento con participación de expertos neonatólogos sobre las acciones para mejorar la nutrición de los niños prematuros proponiendo el uso de las curvas de Fenton y Kim.⁶ Es sobre esas bases que nuestros Comités Nacionales avalaron, entre otros argumentos, las curvas de Fenton y Kim como reemplazo de las de Lejarraga y Fustiñana, ya que la edad gestacional de comienzo de InterGrowth era a las 34 semanas. Luego de ese proceso de cambio se realizó un relevamiento en 41 UCIN del país y se observó que 78% de ellas usan las curvas de Fenton y Kim, y el resto las de Lejarraga y Fustiñana.

Durante el proceso de la publicación del documento conjunto de ambos Comités Nacionales el grupo InterGrowth publicó esa ampliación de sus curvas de crecimiento a edades gestacionales más tempranas. Las curvas de InterGrowth también empalman con las de la Organización Mundial de la Salud desde la semana 40.

Las curvas de Fenton y Kim presentan diferencias con las de InterGrowth. Tanto el peso como la longitud son mayores en Fenton y Kim respecto de InterGrowth, en ambos sexos y estas diferencias en peso son de 200 gramos en varones y 250 gramos en mujeres; y en longitud de 1,5 cm en varones y de 1 cm en mujeres. Ambas curvas de peso y longitud presentan un desarrollo a través de las diferentes edades gestacionales paralelo entre Fenton y Kim y las de InterGrowth.

Por otro lado, las curvas de perímetro cefálico de varones y mujeres se superponen entre las de InterGrowth y las de Fenton y Kim. Las curvas

de perímetro cefálico de InterGrowth han sido estudiadas en su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de microcefalia en el contexto de la epidemia de la infección por virus Zika.⁷

Sobre estas bases se reafirma la recomendación de reemplazar las curvas de Lejarraga y Fustiñana en aquellas UCIN que aun las están usando y el uso de InterGrowth para comparar poblaciones de maternidades sobre todo en el proceso de evaluación de nuestro sistema de salud ya que son las que más se acercan a ser un “estándar”.

Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo:
*Enrique Abeyá Gilardon, Mariana del Pino,
Liliana Villafañe y Rocío Rabosto Moleon*
CEFEN: *Silvia Fernández Jonusas y Ricardo Nieto*

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo y Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN). Propuesta de actualización de la evaluación antropométrica del recién nacido. Arch Argent Pediatr 2017;115(1):89-95.
2. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2013.
3. Villar J, Giuliani F, Fenton T, et al. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. Lancet 2016;387(10021):844-5.
4. Lejarraga H, Fustiñana C. Estándares de peso, longitud corporal y perímetro cefálico desde las 26 hasta las 92 semanas de edad post menstrual. Arch Argent Pediatr 1986;84(4):210-4.
5. Fenton T, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr 2013;13:59.
6. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Nutrición del Niño Prematuro. Recomendaciones para las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2015.
7. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, et al. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? Lancet 2016;387(10019):621-4.

Acerca de la seguridad de los cochecitos de bebé. Cintas reflectantes en los cochecitos

Los pediatras que pensamos en temas de seguridad de los niños tendríamos que rever algunas situaciones de riesgo que pueden ocurrir al llevar a los niños en estos medios de transporte.

El peligro más frecuente en estos medios es el vuelco; esto es más riesgoso si el niño no está atado. Este evento no es infrecuente. Otra situación de peligro son los deslizamientos en las barrancas o desniveles acentuados, por no frenar y/o poner el coche perpendicular (aunque esto último no es seguro). También es riesgoso

que queden cerca de una fuente de calor por los riesgos potenciales de incendio.

En una etapa posterior, cuando el lactante es más grande, los juguetes colgantes tienen el riesgo de sofocación. Hoy se sabe que los cochecitos que tienen silla de seguridad incorporada, no es conveniente que se utilicen habitualmente para dormir (riesgo de muerte súbita por la posición y flexión del cuello).

No es habitual pensar en la dificultad de visualizar a los cochecitos cuando disminuye la visibilidad, en la oscuridad o en condiciones climáticas desfavorables. El cochecito siempre va delante de la madre por lo cual tiene mayor riesgo al cruzar las calles.

Una solución para disminuir estos riesgos, sería colocar cintas reflectantes en algunas partes como los laterales, laterales del manubrio,

Calcomanías reflectantes aplicadas en un cochecito



Calcomanías reflectantes aplicadas los cascos de los niños



Calcomanías reflectantes aplicadas en la bicicleta de los niños



Calcomanías reflectantes aplicadas en una silla de discapacitados.



capota y/o ruedas para llamar la atención de los conductores y aumentar la posibilidad de verlo.

Esta sugerencia reúne las ventajas de practicidad, seguridad y bajo costo.

La misma indicación se podría sugerir en las sillas de discapacitados y en los cascos de motos y bicicletas que al llevar en su carrocería estos elementos se hacen mucho más visibles en condiciones de baja visibilidad.

También se pueden colocar en la ropa (por ejemplo: camperas) para que se vean más. En algunos países con más conciencia de la seguridad, se venden sets de bandas o figuras reflectantes para estos usos.

Estas medidas no se contraponen con el uso de luces titilantes en estos vehículos.

No hay abundancia de información, no se encuentran demasiados artículos al respecto y, para la población, en las páginas de internet hay escasos datos referentes a estos temas, por lo cual creo que es bueno difundir estas ideas en la consulta, informar a los padres y de esta manera disminuir los riesgos.

Los médicos pediatras deberíamos tener presente estos aspectos cuando hablamos de seguridad, en nuestras indicaciones de prevención de lesiones.

Acompaño algunas imágenes ilustrativas.

Dr. Luis A. Agote Robertson
Médico Pediatra Vitalicio de la SAP
Prevención de accidentes

Hipoglicemia neonatal. Qué tan relevante es el número

El control de glicemia es de las conductas de mayor evaluación durante el período neonatal, por el daño neurológico de la hipoglicemia, sobre todo cuando es persistente. Esto ha condicionado la búsqueda del nivel mínimo seguro de glucosa durante las primeras horas de vida. Esto ha generado la posición diferente, en relación al nivel de glucosa en neonatos, de dos sociedades científicas, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (SEP).¹

El primer punto a considerar es que existe una hipoglicemia fisiológica (20-25 mg/dl) al momento del nacimiento, también observada en otros mamíferos, y considerada una condición adaptativa a la vida extrauterina. Esto condicionaría una tolerancia a niveles más bajos de glucosa durante las primeras 48 horas de vida (AAP), con la condición *sine-quantum* de no existir factores de riesgo neurológicos y ser asintomática.^{2,3} Después de 4 horas el nivel a tolerar debe ser establecido, situación compleja ya que un número único no define síntomas en el recién nacido (RN). Sin embargo a la luz de los trabajos, de no adecuada calidad, 50 mg/dl parecería una adecuada opción.

Los mecanismos adaptativos, como aumento de los niveles de glucagón, catecolaminas y caída de los niveles de insulina, provocan glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis, con el fin de revertir la hipoglicemia fisiológica al suprimirse de forma abrupta la glucosa materna.

En aquellos RN que no logran estabilizar sus niveles de glucosa a través de estos mecanismos fisiológicos, se supone la persistencia postnatal de mecanismos vitales durante su etapa fetal. Estas condiciones están relacionadas con factores como hipoxia, restricción del crecimiento (RCIU), bajo o alto peso para su edad gestacional, hijo de madre diabética, parto por cesárea asociado a problemas de adaptación y trastornos hipertensivos entre otros. Algunos de ellos posiblemente se asocien con hiperinsulinemia prolongada (2 semanas), como aquellos con RCIU e hijos de madres diabéticas. Saberlo es muy importante para la intervención y estudios ampliados de estos RN. Estos niños posiblemente requieran un umbral más alto de glucosa, como puede ser 60 mg/dl (SEP).⁴

Si bien puede existir un grupo sin factores de riesgo que desarrolle hipoglicemia, estos son generalmente sintomáticos y con requerimientos altos de glucosa, lo que obliga a descartar problemas congénitos que no son los de mayor incidencia en este grupo etario, pero sí de alto riesgo neurológico.³

Pero por otro lado, la suplencia exógena temprana de glucosa es esencial, por lactancia materna idealmente o con fórmulas lácteas, en neonatos de bajo riesgo. Esta situación llevaría a niveles de glucosa similares a los de los adultos en 48-72 horas. Pero en RN con riesgo de hipoglicemia, esta suplencia puede ser de mayor prioridad, incluso endovenosa cuando la condición clínica lo requiera, debido a la gran demanda de glucosa, por la relación cerebro y masa corporal en este grupo etario. Además que el cerebro es dependiente de constante flujo de glucosa exógena.^{2,3}

Sin dejar de anotar que los factores adicionales de noxa neurológica, podrían modificar el nivel de glucosa para intervención. Es probable que en neonatos con eventos de hipoxia e isquemia, los niveles de glucosa deban ser mantenidos un poco más altos, que en aquellos asintomáticos, sin noxas neurológicas adicionales.³

Hoy parece existir consenso en que la hipoglicemia recurrente (grupo de riesgo), se asocia a resultados neurológicos adversos.

Sin embargo, con respecto a la hipoglicemia transitoria existen dudas del impacto negativo que pueda tener en el desarrollo neurológico. El segundo punto muy claro es que aquellos niños con factores de riesgo de hipoglicemia, deben ser tamizados de forma precoz, donde 2 horas parece ser fisiológicamente razonable y práctico, con la condición de fuente exógena de glucosa.

Mantener un valor estándar (<47 mg/dl), fue una práctica globalizada por muchos años; está basado en estudios observacionales, pero permitió unificar criterios ante esta posible alteración metabólica durante las primeras horas de vida. Condición que hoy se pierde por las diferentes posiciones en relación el valor umbral. Pero además, impactada aún más por el factor horas de vida,⁵ lo cual puede generar un serio problema de interpretación y de riesgos para algunos neonatos. Sin tener en cuenta las posibles implicaciones en sobre-diagnósticos y terapias innecesarias en algunos escenarios clínicos.

La discusión muy teórica es poco práctica y genera divisiones en intervenciones, en el escenario clínico del día a día, que involucra desde médicos en formación hasta sub especialistas del área pediátrica. Con el agravante de secuelas graves y precoces, y otras tardías como alteraciones de personalidad y déficit cognitivos.

Dr. Jorge L. Alvarado Socarras
jorgealso2@yahoo.com

Fundacion Cardiovascular de Colombia.

Unidad Neonatal

Organización Latinoamericana para el
fomento de la educación en Salud

REFERENCIAS

1. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(1):36-41.
2. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev* 2017;38(4):147-57.
3. Stomnaroska-Damcevski O, Petkovska E, Jancevska S, et al. Neonatal hypoglycemia: A continuing debate in definition and management. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015;36(3):91-7.
4. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(2):150-5.
5. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol* 2016;36(1):10-2.