



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

## Editorial

- 410 Los cambios en la definición del recién nacido de término y su implicancia en los cuidados perinatales. ¿Se están cumpliendo?  
*J. M. Ceriani Cernadas*

## Comentarios

- 412 *Sharenting*... ¿la vida de los niños debe ser compartida en las redes sociales?  
*P. Otero*
- 413 La lactancia como diálogo biológico  
*C. Victoria*

## Artículos originales

- 415 Salud percibida y su relación con factores macrosociales e individuales en niños de dos departamentos de Tucumán, Argentina  
*M. L. Cordero, et al.*
- 424 Desayuno, estado nutricional y variables socioeconómicas en alumnos de escuelas primarias de la Ciudad de Salta. Estudio transversal  
*S. J. Gotthelf, et al.*
- 432 Estudio coste-beneficio de la vacunación contra varicela en Aragón  
*G. Peña Blasco, et al.*
- 439 Instrumento para evaluar programas educativos para padres de niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca  
*P. Pino Armijo, et al.*
- 446 Implementación de una lista de cotejo para mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos  
*P. Eulmeskian, et al.*
- 453 Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos  
*M. Cossio-Bolaños, et al.*
- 462 Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino  
*V. F. Chapur, et al.*
- 470 Efectos adversos relacionados con la linezolidina en la práctica clínica pediátrica  
*N. Bayram, et al.*
- 476 Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo  
*P. H. Brener Dik, et al.*
- 483 Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos  
*G. L. Salas, et al.*

## Comunicaciones breves

- 490 ¿Cuál es el valor de la autopsia neonatal? Correlación anatomoclínica en 135 casos  
*F. Tamanaha, et al.*
- 493 Concentración sérica de prolactina en la dermatitis atópica y su relación con la gravedad de la enfermedad  
*B. Tuğrul Ayanoğlu, et al.*
- 497 Asociación entre trastornos respiratorios del sueño y rendimiento académico en niños de Concepción, Chile  
*D. Gatica, et al.*

## Artículo especial

- 501 Conflictos de interés: claroscuros entre los principios y el fin  
*M. E. Serra*

## Actualización

- 505 Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones. Parte 2: Complicaciones electrolíticas, complicaciones no electrolíticas, opciones terapéuticas  
*D. F. Bes, et al.*

## Presentación de casos clínicos (versión electrónica)

### e279-e318

## Pediatría práctica

- 512 Recomendaciones sobre la prevención de la aspiración de cuerpos extraños orgánicos  
*H. Rodríguez, et al.*

## Sociedad Argentina de Pediatría

### Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- 517 Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. Resumen ejecutivo  
*Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional*
- 520 Guía de práctica clínica: Alergia a picadura de himenópteros en pediatría: actualización de 2017  
*Comité de Alergia e Inmunología*
- 520 Las humanidades en la medicina: un camino para reflexionar acerca de la práctica clínica  
*Subcomisión de Humanidades*
- 520 Colecho en el hogar, lactancia materna y muerte súbita del lactante. Recomendaciones para los profesionales de la salud  
*Subcomisión de Lactancia Materna y Grupo de Trabajo de Muerte Súbita e Inesperada del Lactante*

## Correo de la SAP (versión electrónica)

- e319 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

## Archivos hace 75 años (versión electrónica)

- e327 Hemorragias cerebrales en el recién nacido  
*E. Halac, et al.*

## Libros (versión electrónica)

- e345 Guía de enfermería para la administración de fármacos. *M. S. Ferrentino, et al.*

## Cartas al editor (versión electrónica)

- e346-e348

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. Verónica Aguerre

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)

Dra. 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. 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](mailto: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**

- 410 Los cambios en la definición del recién nacido de término y su implicancia en los cuidados perinatales. ¿Se están cumpliendo?**

*José M. Ceriani Cernadas*

**Comentarios**

- 412 Sharenting... ¿la vida de los niños debe ser compartida en las redes sociales?**

*Paula Otero*

- 413 La lactancia como diálogo biológico**

*Cesar Victoria*

**Artículos originales**

- 415 Salud percibida y su relación con factores macrosociales e individuales en niños de dos departamentos de Tucumán, Argentina**

*María L. Cordero, Verónica Mamondi, Silvina Berra y María F. Cesani*

- 424 Desayuno, estado nutricional y variables socioeconómicas en alumnos de escuelas primarias de la Ciudad de Salta. Estudio transversal**

*Susana J. Gotthelf y Claudia P. Tempestti*

- 432 Estudio coste-beneficio de la vacunación contra varicela en Aragón**

*Guillermo Peña Blasco y M.<sup>a</sup> Jesús Blasco Pérez-Aramendía*

- 439 Instrumento para evaluar programas educativos para padres de niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca**

*Paola Pino Armijo, Muriel Ramírez León y Cristian Clavería Rodríguez*

- 446 Implementación de una lista de cotejo para mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos**

*Pablo Eulmesekian, Augusto Pérez, Silvia Díaz y Mateo Ferrero*

- 453 Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos**

*Marco Cossio-Bolaños, Miguel de Arruda, José Sulla Torres, Camilo Urrea Albornoz y Rossana Gómez Campos*

- 462 Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino**

*Valeria F. Chapur, Emma L. Alfaro, Rubén Bronberg y José E. Dipierrí*

- 470 Efectos adversos relacionados con la linezolidina en la práctica clínica pediátrica**

*Nuri Bayram, Mine Düzgöl, Ahu Kara, Fatih M. Özdemir e İlker Devrim*

- 476 Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo**

*Pablo H. Brener Dik, Yeimy M. Niño Gualdron, María F. Galletti, Carolina M. Cribioli y Gonzalo L. Mariani*

- 483 Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos**

*Gisela L. Salas, Mariela Jozefkowicz, Gustavo S. Goldsmit, Gabriela Disa, Alejandra Rodiño, Susana Rodríguez y Diana Fariña*

**Comunicaciones breves**

- 490 ¿Cuál es el valor de la autopsia neonatal? Correlación anatomoclínica en 135 casos**

*Fernanda Tamanaha, Rosa Fuksman, Ana Pedraza y Luis Prudent*

- 493 Concentración sérica de prolactina en la dermatitis atópica y su relación con la gravedad de la enfermedad**

*Burcu Tuğrul Ayanoğlu, Özgül Müştü Koryürek y Songül Yıldırım Başkara*

- 497 Asociación entre trastornos respiratorios del sueño y rendimiento académico en niños de Concepción, Chile**

*Darwin Gatica, Iván Rodríguez-Núñez, Daniel Zenteno, María J. Elso, Juan J. Montesinos y Carlos Manterola*

**Artículo especial**

- 501 Conflictos de interés: claros u oscuros entre los principios y el fin**

*María E. Serra*

**Actualización**

- 505 Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones.**

**Parte 2: Complicaciones electrolíticas, complicaciones no electrolíticas, opciones terapéuticas**

*David F. Bes, M. Cristina Fernández, Ivone Malla, Horacio A. Repetto, Daniel Buamscha, Susana López, Roxana Martinotto, Miriam Cuarterolo y Fernando Álvarez*

**Presentación de casos clínicos (versión electrónica)**

**e279-e318**

**Pediatría práctica**

- 512 Recomendaciones sobre la prevención de la aspiración de cuerpos extraños orgánicos**

*Hugo Rodríguez, Giselle Cuestas, Dario Gregori, Giulia Lorenzoni, Susana Tortosa, Máximo Rodríguez D'Aquila, Juan A. Rodríguez D'Aquila, Sandra Carrera y Desiderio Passali*

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

- 517 Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. Resumen ejecutivo**

*Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional*

- 520 Guía de práctica clínica: Alergia a picadura de himenópteros en pediatría: actualización de 2017**

*Comité de Alergia e Inmunología*

- 520 Las humanidades en la medicina: un camino para reflexionar acerca de la práctica clínica**

*Subcomisión de Humanidades*

- 520 Colecho en el hogar, lactancia materna y muerte súbita del lactante. Recomendaciones para los profesionales de la salud**

*Subcomisión de Lactancia Materna y Grupo de Trabajo de Muerte Súbita e Inesperada del Lactante*

**Correo de la SAP (versión electrónica)**

- e319 Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios**

**Archivos hace 75 años (versión electrónica)**

- e327 Hemorragias cerebrales en el recién nacido**

*Elías Halac y J.J. Halac*

**Libros (versión electrónica)**

- e345 Guía de enfermería para la administración de fármacos. María S. Ferrentino y Lorena González**

**Cartas al editor (versión electrónica)**

**e346-e348**

**Editorial** (full text in e-version)

- 410 Changes in the definition of term infants and their implications in perinatal care. Are they being accomplished?**  
*Jose M. Ceriani Cernadas*

**Comments** (full text in e-version)

- 412 Sharenting... should children's lives be disclosed on social media?**  
*Paula Otero*

- 413 Breastfeeding as a biological dialogue**  
*Cesar Victoria*

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

- 415 Perceived health and its relation with macrosocial and individual factors in children from two departments of Tucumán, Argentina**  
*María L. Cordero, Verónica Mamondi, Silvina Berra and María F. Cesani*

- 424 Breakfast, nutritional status, and socioeconomic outcome measures among primary school students from the City of Salta. A cross-sectional study**  
*Susana J. Gotthelf and Claudia P. Tempestti*

- 432 A cost-benefit analysis of varicella vaccination in Aragón**  
*Guillermo Peña Blasco and M.ª Jesús Blasco Pérez-Aramendía*

- 439 Instrument to assess educational programs for parents of children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery**  
*Paola Pino Armijo, Muriel Ramírez León and Cristian Clavería Rodríguez*

- 446 Implementation of a checklist to increase adherence to evidence-based practices in a single pediatric intensive care unit**  
*Pablo Eulmesekian, Augusto Pérez, Silvia Díaz and Mateo Ferrero*

- 453 Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents**  
*Marco Cossio-Bolaños, Miguel de Arruda, José Sulla Torres, Camilo Urra Albornoz and Rossana Gómez Campos*

- 462 Relationship between infant mortality and altitude in the Northwest region of Argentina**  
*Valeria F. Chapur, Emma L. Alfaro, Rubén Bronberg and José E. Dipierri*

- 470 Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children**  
*Nuri Bayram, Mine Düzgöl, Ahu Kara, Fatih M. Özdemir and Ilker Deorim*

- 476 Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors**  
*Pablo H. Brener Dik, Yeimy M. Niño Gualdron, María F. Galletti, Carolina M. Criolioli and Gonzalo L. Mariani*

- 483 B-type natriuretic peptide: Usefulness in the management of critically-ill neonates**  
*Gisela L. Salas, Mariela Jozefkowicz, Gustavo S. Goldsmit, Gabriela Disa, Alejandra Rodiño, Susana Rodríguez and Diana Fariña*

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

- 490 What is the value of neonatal autopsy? Pathological and clinical correlation in 135 cases**  
*Fernanda Tamanaha, Rosa Fuksman, Ana Pedraza and Luis Prudent*

- 493 Serum prolactin levels in atopic dermatitis and the relationship with disease severity**  
*Burcu Tuğrul Ayanoglu, Özgül Mustu Koryürek and Songül Yıldırım Başkara*

- 497 Association between sleep-related breathing disorders and academic performance among children from Concepción, Chile**  
*Darwin Gatica, Iván Rodríguez-Núñez, Daniel Zenteno, María J. Elso, Juan J. Montesinos and Carlos Manterola*

**Special article** (full text in e-version)

- 501 Conflict of interest: Nuances between principles and the aim**  
*María E. Serra*

**Review** (full text in e-version)

- 505 Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations. Part 2: Electrolyte disturbances, nonelectrolyte disturbances, therapeutic options**  
*David F. Bes, M. Cristina Fernández, Ivone Malla, Horacio A. Repetto, Daniel Buamscha, Susana López, Roxana Martinitto, Miriam Cuarterolo and Fernando Álvarez*

**Case reports** (e-version)

e279-e318

**Practical pediatrics**

- 512 Recommendations for the prevention of organic foreign bodies aspiration**  
*Hugo Rodríguez, Giselle Cuestas, Dario Gregori, Giulia Lorenzoni, Susana Tortosa, Máximo Rodríguez D'Aquila, Juan A. Rodríguez D'Aquila, Sandra Carrera and Desiderio Passali*

**Sociedad Argentina de Pediatría**

**Commissions, Committees and Working Groups**

- 517 Hypochromic microcytic Anemias: Guideline for diagnosis. Executive summary**  
*National Committee on Hematology, Oncology and Transfusion Medicine*

- 520 Guidelines for Clinical Practice: Hymenoptera sting allergy in children: 2017 update**  
*Committee on Allergy and Immunology*

- 520 Humanities in Medicine: a road to reflect on clinical practice**  
*Subcommittee on Humanities*

- 520 Bedsharing at home, breastfeeding and sudden infant death. Recommendations for health professionals**  
*Subcommittee on Breastfeeding and Working Group on Sudden Infant Death*

**Selected papers from current literature**

e319 Abstracts and commentaries

**Archivos 75 years ago**

- e327 Intracerebral haemorrhage in newborns**  
*Elías Halac and J.J. Halac*

**Books**

e345

**Letters**

e346-e348

## Los cambios en la definición del recién nacido de término y su implicancia en los cuidados perinatales. ¿Se están cumpliendo?

*Changes in the definition of term infants and their implications in perinatal care. Are they being accomplished?*

Durante muchos años, se consideraba el término del embarazo cuando el nacimiento ocurría entre las 38 y 41 semanas. Esa clasificación parecería adecuada ya que contemplaba una mayor maduración del recién nacido. Sin embargo, sin que hubiera a mi entender una razón justificada, hace unas décadas se decidió definir el término desde las 37 semanas de gestación. La complejidad de este tema exige una mirada amplia y honesta, que al menos contemple las principales consecuencias de esa modificación. Creo que no trajo beneficios pero sí perjuicios, uno de ellos fue el progresivo aumento indiscriminado de cesáreas a las 37 semanas con el argumento que el nacimiento estaba dentro del término, que lamentablemente sigue ocurriendo en especial en la actividad obstétrica privada. En la actualidad, muchas instituciones privadas de nuestro medio tienen una tasa de cesáreas de 75% o mayor. Esto incrementa sensiblemente el riesgo de un aumento de la morbilidad neonatal y los trastornos cognitivos a largo plazo.

Varios estudios coinciden en que a las 37-38 semanas de gestación comparado con las 39 y 41 semanas, los recién nacidos por vía vaginal presentan una mayor mortalidad neonatal y la morbilidad se duplica, el bajo Apgar al nacer es un 70% más frecuente y la admisión en la UCIN algo más del doble.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires se realizó un estudio prospectivo que demostró que la morbilidad neonatal a las 37 semanas fue significativamente mayor en los nacidos por cesárea, 7,6% versus los nacidos por vía vaginal, 2,1% (RR:3,5 IC 95% 1,50-8,1).<sup>1</sup>

Un estudio incluyó recién nacidos entre las 37 y 41 semanas de gestación (n= 35 539) con dos 2 cohortes, los nacidos a término temprano con 37-38 semanas (n= 11 318), y los nacidos a término, 39-41 semanas (n= 24 221). En los término tempranos la tasa de cesárea fue superior que en los nacidos a término (38,3% vs. 31,3%;  $p < 0,0001$ ). Hubo diferencias significativas en la prevalencia de morbilidades en los nacidos a las 37-38 semanas versus los de 39-41semanas. Las más notorias fueron: ingreso en unidad neonatal, 9,1% vs. 3,5% ( $p < 0,0001$ ); membrana

hialina 0,14% vs. 0,007%; ( $p < 0,0001$ ); ventilación mecánica, 0,2% vs. 0,07% ( $p < 0,009$ ) y CPAP, 0,11% vs. 0,01% ( $P < 0,0001$ ).<sup>2</sup>

Otro estudio evaluó un aspecto diferente, el efecto de la edad gestacional en la alimentación a pecho en neonatos de término. Una población de 80 297 neonatos que se alimentaron a pecho en forma exclusiva o parcial en el alta del hospital, fueron incluidos. Un análisis de regresión logística multivariado demostró que los término tempranos tuvieron en forma significativa menores probabilidades de ser amamantados en comparación con los bebés nacidos a las 40 semanas (aOR, 0,93; 95% CI, 0,86-0,99) versus 38 semanas (aOR, 0,81; 95% CI, 0,75-0,88) y 37 semanas (aOR, 0,74; 95% CI, 0,67-0,82).<sup>3</sup>

No obstante, si bien los aspectos señalados son de suma importancia, la morbilidad de mayor preocupación actual son las alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo.

Diversas investigaciones estudiaron la evolución del desarrollo del sistema nervioso en el feto. Hoy sabemos que luego de la segunda mitad de la gestación se observa un continuo avance en el desarrollo del cerebro, al principio lentamente y luego con mayor velocidad. Un claro ejemplo es que en las 34 semanas el peso del cerebro es de sólo el 60% del que alcanza entre las 39 y 41 semanas y el volumen del cerebro aumenta cinco veces.<sup>4</sup> Además, la maduración neurológica continúa siendo muy activa a través de la neurogénesis, sinaptogénesis, arborización dendrítica y proliferación de células gliales hasta las 41 semanas.

Los estudios que evaluaron el riesgo de trastornos cognitivos a largo plazo en niños nacidos a las 39-41 semanas, observaron que los riesgos en ese grupo eran significativamente menores que en los término tempranos (37-38 semanas) que presentaron peores resultados en su desarrollo y educación.

Kimberly G., et al., realizaron en EE.UU., un estudio con una población de 128 050 recién nacidos de embarazos normales entre las 37 y 41 semanas de gestación. A los ocho años de edad evaluaron los logros académicos de los niños acorde con la edad de gestación que

nacieron. Los puntajes del logro en la escuela para los niños nacidos a las 37 y 38 semanas fueron significativamente menores que los de los niños nacidos entre 39 y 41 semanas. Este efecto fue independiente del peso al nacer y de factores sociales y económicos. Los autores señalan que estos resultados deben ser tenidos en cuenta por los investigadores, médicos y pacientes para ayudar a identificar a los niños que están en riesgo de un menor rendimiento escolar.<sup>5</sup>

En un estudio más reciente se evaluaron en termino tempranos los logros en la escuela a los 7 años. Comparados con los nacidos entre las 39 y 40 semanas de gestación, los que nacieron a las 37-38 semanas tuvieron logros significativamente más bajos en cuatro de los cinco dominios evaluados.<sup>6</sup>

Otro estudio comparó el rendimiento escolar a los 5 años en niños según su edad gestacional al nacer. En los nacidos a las 37-38 semanas encontraron que el 51% de los niños no alcanzaron un buen nivel de rendimiento general.<sup>7</sup>

Ante esta situación, un grupo de trabajo de varias sociedades científicas de EE.UU., estudió el problema e hizo la propuesta de que no debería continuar la definición de término del embarazo entre las 37 a 41 semanas y que se reemplace por otra clasificación. Su recomendación fue sustituir esa definición por las denominaciones de término temprano entre 37-38 semanas, término 39-40 y 6 días y término tardío las 41 semanas de gestación. Asimismo, se recomendó que el uso de la denominación "término" para describir todos los partos entre 37 y 41 semanas de gestación debería ser desalentada en la práctica obstétrica.<sup>8</sup>

Esta propuesta fue aceptada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal de EE.UU., que apoyaron y fomentaron el uso de la denominación del grupo de trabajo con las nuevas designaciones de edad gestacional por los médicos, investigadores y funcionarios de salud pública para facilitar la presentación de datos, prestaciones en la atención de salud y de calidad, y en la investigación clínica.<sup>9</sup>

Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos realizados, muchos obstetras continúan efectuando cesáreas y partos vaginales antes de las 39 semanas, siendo que esta actitud es claramente rechazada universalmente. A mi criterio, debemos bregar con intensidad a fin de que logremos un adecuado cumplimiento de las normas que rigen y que son basadas en las evidencias que señalan los perjuicios del nacimiento provocado entre las 37 y 38 semanas de gestación. ■

Dr. José M Ceriani Cernadas  
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.410>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.410>

**Cómo citar:** Ceriani Cernadas JM. Los cambios en la definición del recién nacido de término y su implicancia en los cuidados perinatales. ¿Se están cumpliendo? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):410-411.

## REFERENCIAS

1. Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Pardo A, et al. Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):17-23.
2. Martínez-Nadal S, Demestre X, Raspall F, et al. Morbilidad neonatal en los recién nacidos a término precoz. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(1):39-44.
3. Lutsiv O, Giglia L, Pullenayegum E, et al. A Population-Based Cohort Study of Breastfeeding According to Gestational Age at Term Delivery. *J Pediatr* 2013;163(5):1283-8.
4. Vorh B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm and early term infants. *Clin Perinatol* 2013;40(4):739-51.
5. Noble KG, Fifer WP, Rauh VA, et al. Academic Achievement Varies With Gestational Age Among Children Born at Term. *Pediatrics* 2012;130(2):e257-64.
6. Chan E, Quigley MA. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(6):F451-7.
7. Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(3):F167-73.
8. Spong CV. Defining "Term" Pregnancy Recommendations From the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013;309(23):2445-6.
9. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1139-40.

## Changes in the definition of term infants and their implications in perinatal care. Are they being accomplished?

For many years, a pregnancy was considered full term any time between 38 and 41 weeks of gestation. This classification seemed adequate because it took into account a greater maturation of newborns. However, to my understanding, there was no reason to justify, a few decades ago, the definition of term pregnancy as of 37 weeks of gestation. The complexity of this subject requires a broad and honest look, which at least considers the main consequences of such change. I believe it caused no benefits, only damages. One of such damages was the indiscriminate and progressive increase of C-sections at 37 weeks with the argument that delivery was within term, a situation that unfortunately is still going on, especially in the private obstetric practice. At present, in many private facilities in our setting C-section rate is 75% or higher. This significantly increases the risk for a higher neonatal morbidity and long-term cognitive disorders.

Several studies agree that newborns delivered vaginally at 37-38 weeks of gestation, compared to those delivered at 39-41 weeks, have a higher neonatal mortality, twice as much morbidity, a low Apgar score at birth which is 70% more common, and admission to the neonatal intensive care unit that is more than two-fold.

A prospective study was conducted at Hospital Italiano de Buenos Aires which showed that neonatal morbidity at 37 weeks was significantly higher among infants delivered by C-section (7.6%) compared to those delivered vaginally (2.1%) (relative risk [RR]: 3.5, 95% confidence interval [CI]: 1.50-8.1).<sup>1</sup>

A study included infants born between 37 and 41 weeks of gestation (n= 35 539) divided into 2 cohorts: early term infants born at 37-38 weeks (n= 11 318) and full term infants born at 39-41 weeks (n= 24 221). C-section delivery was higher among early term infants than full term ones (38.3% versus 31.3%,  $p < 0.0001$ ). Significant differences were observed in the prevalence of morbidity among infants born at 37-38 weeks compared to those born at 39-41 weeks. The most important differences were admission to the neonatal unit: 9.1% versus 3.5% ( $p < 0.0001$ ), hyaline membrane disease: 0.14% versus 0.007% ( $p < 0.0001$ ), mechanical ventilation: 0.2% versus 0.07% ( $p < 0.009$ ), and continuous positive airway

pressure (CPAP): 0.11% versus 0.01% ( $p < 0.0001$ ).<sup>2</sup>

Another study assessed a different aspect: the impact of gestational age on breastfeeding among term infants. A population of 80 297 neonates who were exclusively or partially breastfed upon discharge from the hospital were included in the study. A multivariate logistic regression analysis demonstrated that early term infants had a significantly lower likelihood of being breastfed than infants born at 40 weeks (adjusted odds ratio [aOR]: at 38 weeks (aOR: 0.81, 95% CI: 0.75-0.88), and at 37 weeks (aOR: 0.74, 95% CI: 0.67-0.82).<sup>3</sup>

However, although these aspects are very important, the most concerning morbidity at present is long-term neurodevelopmental outcome.

Several studies have evaluated the course of fetal nervous system development. It is currently known that in the second half of gestation the brain develops continuously, slowly at first and then at a faster pace. A clear example of this is that at 34 weeks, the brain weighs only 60% of the weight it reaches between 39 and 41 weeks, and its volume increases five times.<sup>4</sup> In addition, neurological maturation continues being very active through neurogenesis, synaptogenesis, dendritic arborization, and glial cell proliferation up to 41 weeks of gestation.

Some studies assessed the risk for long-term cognitive disorders among infants born at 39-41 weeks and found that risks in this group were significantly lower than among early term infants (37-38 weeks), who showed a worse outcome in relation to growth and education.

Kimberly G. et al. conducted a study in the United States in a population of 128 050 infants delivered between 37 and 41 weeks from a normal pregnancy. At 8 years old, academic performance was studied in these children based on their gestational age at birth. The scores in the school performance of children born at 37-38 weeks were significantly worse than of those born at 39-41 weeks. This effect was independent from birth weight and social and economic factors. The authors pointed out that investigators, physicians, and patients should consider these outcomes to identify infants at risk of having a worse academic performance.<sup>5</sup>

There are two recent studies to note, in one of which, school performance was assessed at

7 years old among children born early term. In comparison with infants born between 39 and 40 weeks, those born between 37 and 38 weeks had significantly lower scores in four out of the five domains under investigation.<sup>6</sup> The other describes study compared school performance at 5 years old by gestational age at birth. Among those born at 37-38 weeks, 51% did not reach a good overall performance.<sup>7</sup>

In this situation, a task force made up of several scientific societies from the United States studied this problem and proposed to replace the definition of term pregnancy between 37 and 41 weeks of gestation with a different classification. They recommended replacing this definition with early term (37-38 weeks), full term (39-40 weeks and 6 days), and late term (41 weeks). In addition, they recommended to discourage the use of the label "term pregnancy" to describe all deliveries occurred between 37 and 41 weeks of gestation in the obstetric practice.<sup>8</sup>

This proposal was accepted by the American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine of the United States, who supported and encouraged the use of the task force denomination with the new labels for gestational age among physicians, investigators, and public health officers to facilitate data submission, high quality health care services, and clinical research.<sup>9</sup>

However, in spite of all these efforts, many obstetricians continue performing C-sections and vaginal deliveries before 39 weeks of gestation, although it is clearly rejected worldwide. In my opinion, we should strongly advocate for an adequate compliance with the current standards

based on the evident harm caused by a forced delivery at 37-38 weeks of gestation.

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

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.410>

**To cite:** Ceriani Cernadas JM. Changes in the definition of term infants and their implications in perinatal care. Are they being accomplished? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):410-411.

## REFERENCES

- 1.- Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Pardo A, et al. Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(1):17-23.
- 2.- Martínez-Nadal S, Demestre X, Raspall F, et al. Morbilidad neonatal en los recién nacidos a término precoz. *An Pediatr (Barc)* 2014;81(1):39-44.
- 3.- Lutsiv O, Giglia L, Pullenayegum E, et al. A Population-Based Cohort Study of Breastfeeding According to Gestational Age at Term Delivery. *J Pediatr* 2013;163(5):1283-8.
- 4.- Vorh B. Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm and early term infants. *Clin Perinatol* 2013;40(4):739-51.
- 5.- Noble KG, Fifer WP, Rauh VA, et al. Academic Achievement Varies With Gestational Age Among Children Born at Term. *Pediatrics* 2012;130(2):e257-64.
- 6.- Chan E, Quigley MA. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(6):F451-7.
- 7.- Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(3):F167-73.
- 8.- Spong CV. Defining "Term" Pregnancy Recommendations From the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013;309(23):2445-6.
- 9.- ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1139-40.



## Sharenting... ¿la vida de los niños debe ser compartida en las redes sociales?

*Sharenting... should children's lives be disclosed on social media?*

El uso de las redes sociales ha explotado a nivel global y muchas personas comparten hechos de su vida cotidiana en estos entornos en la forma de comentarios, fotos y videos. Facebook, Twitter e Instagram, entre otras que siguen apareciendo, hasta hace 10 años, no existían y hoy son de uso masivo por personas de todas las edades.

Esta incorporación a la vida personal hace que, a menudo, los padres creen las primeras "huellas digitales" de sus hijos desde antes de su nacimiento, cuando comparten imágenes del embarazo.<sup>1</sup>

Por ejemplo, en Estados Unidos, el 92% de los niños menores 2 años tienen algún tipo de presencia en las redes sociales, y un tercio debutan con su "primera publicación" antes del primer día de vida.<sup>2</sup>

Esta situación puede ser comprensible, ya que el deseo es compartir con familiares, amigos y conocidos las imágenes de sus hijos, que se hace mucho más fácil por un medio de difusión ampliamente adoptado. Otra circunstancia en la cual los padres deciden compartir información sobre sus hijos en las redes sociales es cuando estos niños padecen enfermedades crónicas o huérfanas, pues las redes son un medio para compartir experiencias.<sup>3</sup>

Este fenómeno ha sido identificado como *sharenting*: se unen las palabras *share* (compartir) y *parenting* (crianza) y se define como la práctica de un padre/madre que regularmente usa las redes sociales para publicar y comunicar información detallada sobre su hijo/a.<sup>4</sup>

Pero no se tiene en cuenta que la masividad hace que estas imágenes y comentarios puedan, eventualmente, ser vistas por cualquiera. Es importante conocer dónde está el límite, cuánto y qué se debe compartir.

Los padres deben conocer que existen riesgos en el hecho de compartir información sobre sus hijos en las redes sociales. Entre los daños que pueden suceder, se encuentra el robo de identidad y que se compartan imágenes en sitios que fomentan la pedofilia.

Otro tema para evaluar es el tipo de información que se sube, ya que compartirla puede ser considerado gracioso, pero también la

información puede ser vergonzosa y puede ser mal utilizada por otros.<sup>5</sup>

Es importante recordar que la privacidad es un derecho de los niños, así como su identidad en línea, que, a medida que crezcan, la irán armando y, por lo tanto, debe ser definida por ellos y no por sus padres.

En la consulta con el pediatra, a medida que ha aumentado el uso de Internet por parte de los niños, se ha dirigido la atención a las formas en que ellos utilizan las tecnologías digitales.<sup>6-8</sup>

Sin embargo, hasta ahora, no se ha trabajado en los detalles de su información personal que se encuentran disponibles en la Web,<sup>9</sup> por lo que se debe incorporar como tema por tratar en la consulta y presentarles a los padres/cuidadores el potencial conflicto que existe entre la libertad de los padres de publicar y el derecho del niño a su privacidad.

Por ello, se debe aconsejar a las familias sobre estos temas, ya que los padres pueden no tomar en cuenta que, al utilizar las redes sociales, pueden afectar el bienestar de sus hijos.

Una frase que siempre resume cómo manejarse ante estas situaciones es que no se debe compartir en línea lo que no se compartiría públicamente.

Se ha publicado una serie de recomendaciones que el pediatra puede brindar a los padres/cuidadores de sus pacientes para ayudarlos en el manejo adecuado de la información que expongan en las redes sociales:<sup>10</sup>

1. Se deben familiarizar con las políticas de privacidad de los sitios en los que compartan información.
2. Se deben configurar las notificaciones para que alerten cuando el nombre de su hijo aparezca en los motores de búsqueda (ej.: alertas de Google).
3. Los padres que decidan compartir información sobre problemas de salud o condiciones clínicas de sus hijos deben considerar optar por hacerlo en forma anónima.
4. Se debe tener precaución al compartir la ubicación real del niño o su nombre completo.
5. Se debe otorgar el "poder de veto" a los hijos mayores sobre las publicaciones en línea.
6. No se deben publicar fotos que muestren al

niño/a en cualquier estado de desnudez.

7. Se debe considerar el efecto que el hecho de compartir información puede tener sobre el estado actual y futuro del niño/a.

No hay que olvidar que cuidar la información sobre los niños que está disponible en la Web es también una forma de cuidarlos para que crezcan sanos. ■

*Dra. Paula Otero*

Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación  
Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.412>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.412>

**Cómo citar:** Otero P. *Sharenting... ¿la vida de los niños debe ser compartida en las redes sociales?* Arch Argent Pediatr 2017;115(5): 412-413.

## REFERENCIAS

1. Ammari T, Kumar P, Lampe C, et al. Managing children's online identities: How parents decide what to disclose about their children online. Proceedings of the 33rd Annual ACM Conference on Human Factors in Computing Systems; 2015: ACM. [Acceso: 19 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://yardi.people.si.umich.edu/pubs/Schoenebeck\\_ManagingChildrensIdentities15.pdf](http://yardi.people.si.umich.edu/pubs/Schoenebeck_ManagingChildrensIdentities15.pdf)
2. Duggan M, Lenhart A, Lampe C, et al. Parents and Social Media. Pew Research Center. Internet & Technology; 2015. [Acceso: 19 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.pewinternet.org/2015/07/16/parents-and-social-media/>.
3. Jacobs R, Boyd L, Brennan K, et al. The importance of social media for patients and families affected by congenital anomalies: A Facebook cross-sectional analysis and user survey. *J Pediatr Surg* 2016;51(11):1766-71.
4. Blum-Ross A, Livingstone S. Sharenting, parent blogging, and the boundaries of the digital self. *Popular Communication* 2017;15(2):110-25.
5. American Academy of Pediatrics. Researchers Caution About Potential Harms of Parents' Online Posts about Children. 2016. [Acceso: 15 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/pages/researchers-caution-about-potential-harms-of-parents-online-posts-about-children.aspx>.
6. Grupo de Trabajo de Informática. Los pediatras, los padres, los niños e Internet. Sociedad Argentina de Pediatría. [Consulta: 15 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/docs/ninos\\_internet.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/ninos_internet.pdf).
7. Holloway D, Green L, Livingstone S. Zero to eight. Young children and their internet use. London: EU Kids Online; 2013. [Acceso: 19 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://eprints.lse.ac.uk/52630/1/Zero\\_to\\_eight.pdf](http://eprints.lse.ac.uk/52630/1/Zero_to_eight.pdf)
8. Council On Communications and Media. Media Use in School-Aged Children and Adolescents. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162592.
9. Lupton D, Williamson B. The datafied child: The dataveillance of children and implications for their rights. *New Media Society* 2017;19(5):780-94.
10. Keith BE, Steinberg S. Parental Sharing on the Internet: Child Privacy in the Age of Social Media and the Pediatrician's Role. *JAMA Pediatr* 2017;171(5):413-4.

## La lactancia como diálogo biológico

### *Breastfeeding as a biological dialogue*

Mientras redactábamos el primer artículo para la Serie 2016 sobre Lactancia Materna de *Lancet*, mi colega, el pediatra británico Simon Murch, propuso una afirmación extraordinaria: "la leche materna es el máximo medicamento personalizado".<sup>1</sup> Desde entonces, me refiero a la interacción materno infantil durante el amamantamiento como un "diálogo biológico", en el cual el lactante transmite información a la madre sobre sus necesidades y esta responde alterando la cantidad y la composición de la leche. Este intercambio de información implica múltiples mecanismos, pero apenas estamos arañando la superficie de la biología de la lactancia. El artículo de Pannaraj y colaboradores publicado en *JAMA Pediatrics*<sup>2</sup> llena un vacío en la bibliografía sobre

el tema; en él se cuantifica de qué manera las bacterias presentes en la leche materna y en la piel de la areola contribuyen al desarrollo de la microbiota del lactante y cómo esta es específica de las comunidades microbianas de la madre en comparación con la de otras mujeres lactantes.

Desde hace bastante tiempo, se conocen las propiedades antiinfecciosas de la leche materna: la lactoferrina, las lisozimas, los anticuerpos y los oligosacáridos son solo algunos de los componentes que ayudan a prevenir y luchar contra las infecciones en los lactantes. Los estudios recientes demuestran la presencia de micro ARN, células progenitoras, cortisol y decenas de otras vías biológicas activas.<sup>1</sup> Si estos compuestos y células se encuentran en la leche materna, deben tener una

función que tomó forma durante la evolución, aunque tal vez se desconozca cómo opera.

Ciertamente, la leche materna tiene efectos epigenéticos, aunque, una vez más, aún se desconoce cómo operan y cuál es su relevancia.<sup>3</sup> La iniciación temprana de la lactancia, dentro de la primera hora del nacimiento, tiene efectos importantes en la supervivencia que son independientes de la lactancia exclusiva,<sup>4</sup> y que podrían explicarse de manera clara, al menos parcialmente, por los efectos en la activación génica y en el microbioma bucal e intestinal. En cuanto a este último, apenas se comienza a entender de qué manera el microbioma de los lactantes alimentados con leche materna afecta los sistemas inmunitario y neurológico; en el caso del sistema neurológico, mediante vías que incluyen la serotonina, las citocinas y los metabolitos producidos por bacterias.

Por lo tanto, se conocen muchas maneras en que la madre puede comunicarse con el bebé a través de la lactancia, pero ¿se comunica el bebé con la madre? Ciertamente lo hace, al menos en cuanto a la intensidad de la succión y la cantidad de leche que ingiere, ya que la producción láctea está mayormente determinada por la intensidad de la alimentación del lactante. Más recientemente, se ha propuesto que la saliva de los lactantes, que contiene micro ARN entre otras

sustancias, podría retornar al pezón mediante un efecto de vacío creado por la boca, lo que genera un círculo de retroalimentación hacia la madre. Si bien esta es una especulación, no me sorprendería que se tratara de una de las formas en que el bebé se comunica con la madre durante la lactancia. ■

*Dr. Cesar Victora*

Universidade de Federal de Pelotas, Brasil

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.413>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.413>

**Cómo citar:** Victora C. La lactancia como diálogo biológico *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):413-414.

## REFERENCIAS

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475-90.
2. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatrics* 2017;171(7):647-54.
3. Hartwig FP, Loret de Mola C, Davies NM, et al. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS One* 2017;12(3):e0173070.
4. NEOVITA Study Group. Timing of initiation, patterns of breastfeeding, and infant survival: prospective analysis of pooled data from three randomised trials. *Lancet Glob Health* 2016;4(4):e266-75.

*“La mayor parte de la gente prefiere proteger su sistema de creencias fijándolo.  
Pero, un barco anclado, no se mueve”.*

Mario Bunge

## Sharenting... should children's lives be disclosed on social media?

The use of social network media has exploded globally, and many people share facts of their daily lives in these media by posting comments, photos, and videos. Up until 10 years ago, there was no Facebook, Twitter or Instagram, among the many social media apps that keep being developed; however, today people of all ages use them massively.

Such integration into personal life often results in parents creating their children's first "digital fingerprints" even before birth, by sharing pictures during pregnancy.<sup>1</sup>

For example, in the United States, 92% of children younger than 2 years old have some sort of presence on the social media, and one-third make their debut online before they are even one day old.<sup>2</sup>

This situation is understandable because parents want to share the pictures of their children with family, friends, and acquaintances and it is much easier if they use a widely adopted means of dissemination. Parents also wish to share information about their children on social media when they have chronic or orphan diseases because social media networks have become a platform to share their experiences.<sup>3</sup>

Such phenomenon has been identified as sharenting (from share and parenting), and is defined as the practice of regularly posting and disclosing details about their children on social media.<sup>4</sup>

But parents do not realize that these pictures and comments may eventually be seen by anyone given the massive nature of these media. It is important to establish boundaries, and know what and how much to share.

Parents should be aware of the risks entailed by sharing information about their children on social media. Some of the hazards include identity theft and posting their image on child-porn web sites.

The type of information shared online should also be taken into account because it may be considered funny by some people or shameful and ill-used by others.<sup>5</sup>

It is important to keep in mind that privacy is a right of children, as well as their identity online. Children will make up their own identity as they grow and it should therefore be defined by themselves, not by their parents.

As the use of Internet has increased among children, during office visits to the pediatrician, the attention has been drawn to how they use digital technologies.<sup>6-8</sup>

However, to date, no studies have been made on the details of the personal information available online.<sup>9</sup> It should be included as a topic to discuss during office visits, and parents/caregivers should be warned about the potential conflicts that may arise between the parents' freedom to share information and their children's right to privacy.

Therefore, families should be advised on these issues because they might not realize that by posting on social media, they may be affecting their children's well-being.

There is a phrase that summarizes how to handle these situations: do not share online anything that you would not share publicly.

There is a series of recommendations that pediatricians may provide parents/caregivers of their patients to help them adequately manage the information they share online:<sup>10</sup>

Parents should familiarize themselves with privacy policies of sites where they share information.

Parents should set up notifications to alert them when their child's name appears in search engines (e.g., Google alerts).

Parents who decide to share information about their children's health problems or diseases should consider sharing it anonymously.

Parents should use caution before sharing their children's actual location or full name.

Parents should give their children "veto power" over online disclosures.

Parents should not share pictures that show their children in any state of undress.

Parents should consider the effect that sharing can have on their children's current and future status.

It should not be forgotten that being careful with the information shared online about children is also a way of taking care of them, thus promoting their healthy development. ■

*Paula Otero, M.D.*

Subcommittee of Information and  
Communication Technologies  
Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.412>

**To cite:** Otero P. Sharenting... should children's lives be disclosed on social media? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):412-413.

## REFERENCES

1. Ammari T, Kumar P, Lampe C, et al. Managing children's online identities: How parents decide what to disclose about their children online. Proceedings of the 33rd Annual ACM Conference on Human Factors in Computing Systems; 2015: ACM. [Accessed on: May 19<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [http://yardi.people.si.umich.edu/pubs/Schoenebeck\\_ManagingChildrensIdentities15.pdf](http://yardi.people.si.umich.edu/pubs/Schoenebeck_ManagingChildrensIdentities15.pdf)
2. Duggan M, Lenhart A, Lampe C, et al. Parents and Social Media. Pew Research Center. Internet & Technology; 2015. [Accessed on: May 19<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.pewinternet.org/2015/07/16/parents-and-social-media/>.
3. Jacobs R, Boyd L, Brennan K, et al. The importance of social media for patients and families affected by congenital anomalies: A Facebook cross-sectional analysis and user survey. *J Pediatr Surg* 2016;51(11):1766-71.
4. Blum-Ross A, Livingstone S. Sharenting, parent blogging, and the boundaries of the digital self. *Popular Communication* 2017;15(2):110-25.
5. American Academy of Pediatrics. Researchers Caution About Potential Harms of Parents' Online Posts about Children. 2016. [Accessed on: May 15<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/pages/researchers-caution-about-potential-harms-of-parents-online-posts-about-children.aspx>.
6. Grupo de Trabajo de Informática. Los pediatras, los padres, los niños e Internet. Sociedad Argentina de Pediatría. [Accessed on: May 15<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [http://www.sap.org.ar/docs/ninos\\_internet.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/ninos_internet.pdf).
7. Holloway D, Green L, Livingstone S. Zero to eight. Young children and their internet use. London: EU Kids Online; 2013. [Accessed on: May 19<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [http://eprints.lse.ac.uk/52630/1/Zero\\_to\\_eight.pdf](http://eprints.lse.ac.uk/52630/1/Zero_to_eight.pdf)
8. Council On Communications and Media. Media Use in School-Aged Children and Adolescents. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162592.
9. Lupton D, Williamson B. The datafied child: The dataveillance of children and implications for their rights. *New Media Society* 2017;19(5):780-94.
10. Keith BE, Steinberg S. Parental Sharing on the Internet: Child Privacy in the Age of Social Media and the Pediatrician's Role. *JAMA Pediatr* 2017;171(5):413-4.

## Breastfeeding as a biological dialogue

When we were writing up the first article in the 2016 Lancet Breastfeeding Series, my colleague Simon Murch (a British pediatrician) came up with a remarkable sentence: *"breast milk is the ultimate personalized medicine"*.<sup>1</sup> Since then, I have been referring to the mother-infant interaction during breastfeeding as a *"biological dialogue"*, in which the child passes information to the mother about its needs, and the mother responds by altering the quantity and composition of her milk. Multiple mechanisms are involved in this exchange of information, and we are still scratching the surface of the biology of lactation. The article by Pannaraj and colleagues, in *JAMA Pediatrics*,<sup>2</sup> fills a gap in the literature by quantifying how bacteria present in breast milk and in areolar skin contribute to the development of the infant's microbiota, and how the latter is specific to the microbial communities in the infant's mother, when compared to other nursing women.

For quite some time, we have known about the anti-infective properties of breast milk –lactoferrin, lysozymes, antibodies, oligosaccharides are only a few of the components that help prevent and fight infections in the

infant. Recent studies show the presence of microRNA, stem cells, cortisol and tens of other biologically active pathways.<sup>1</sup> If such compounds and cells are present in breast milk, they must play a role that was shaped during evolution –even though we may not yet know how these operate.

Breast milk certainly has epigenetic effects, although again we are yet to understand who these operate, and what is their importance.<sup>3</sup> The early initiation of breastfeeding, within one hour of birth, has important effects on survival that are independent of the duration of exclusive breastfeeding,<sup>4</sup> and that may well be explained at least in part by its effects on gene activation and on the oral and gut microbiome. Regarding the latter, we are only starting to understand how the microbiome of breastfed infants may affect their immune and neurological systems, the latter through pathways that include serotonin, cytokines and bacteria-produced metabolites.

Thus, we know many ways through which the mother can communicate with the infant through breastmilk, but do infants also communicate with mothers? They certainly do so, at least regarding how strongly they suckle and how

much milk they drink, as milk production is largely determined by feeding intensity. More recently, it has been proposed that at infant saliva –containing microRNA among other substances– may be sucked back into the nipple through a vacuum effect created by the mouth, thus providing a feedback loop to the mother. While this is still speculative, I would not be at all surprised if this is yet another way through which the child communicates back to its mother during breastfeeding. ■

Cesar Victora, M.D.  
Universidade Federal de Pelotas, Brasil

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.413>

**To cite:** Victora C. Breastfeeding as a biological dialogue. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):413-414.

## REFERENCES

1. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475-90.
2. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatrics* 2017;171(7):647-54.
3. Hartwig FP, Loret de Mola C, Davies NM, et al. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS One* 2017;12(3):e0173070.
4. NEOVITA Study Group. Timing of initiation, patterns of breastfeeding, and infant survival: prospective analysis of pooled data from three randomised trials. *Lancet Glob Health* 2016;4(4):e266-75.

## Salud percibida y su relación con factores macrosociales e individuales en niños de dos departamentos de Tucumán, Argentina

### *Perceived health and its relation with macrosocial and individual factors in children from two departments of Tucumán, Argentina*

Lic. Esp. María L. Cordero,<sup>a</sup> Mgter. Verónica Mamondi,<sup>b</sup> Prof. Dra. Silvina Berra<sup>b</sup> y Dra. María F. Cesani<sup>c</sup>

- a. Instituto Superior de Estudios Sociales (ISES). Universidad Nacional de Tucumán (UNT). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Centro Científico Tecnológico (CCT) Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. Argentina.
- b. Centro de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Escuela de Salud Pública, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria. Córdoba.
- c. Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET). Universidad Nacional de La Plata. CONICET CCT. La Plata. Buenos Aires.

*Correspondencia:*  
Lic. María L. Cordero,  
lcordero@ises.org.ar

*Financiamiento:*  
La primera autora recibió una beca doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-9-2016  
Aceptado: 23-1-2017

#### RESUMEN

**Introducción:** El estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) durante la infancia permite identificar factores que condicionan el crecimiento y el desarrollo. Los objetivos de este trabajo fueron: a) describir la CVRS de niños con edades comprendidas entre 8,0 y 11,9 años que residían en la provincia de Tucumán; y b) analizar si la CVRS variaba en relación con factores macrosociales (calidad de vida departamental, residencia urbano-rural, nivel socioeconómico) e individuales (edad y sexo).

**Población y métodos:** Estudio cuantitativo, transversal en escolares de los departamentos de Yerba Buena y Simoca. Se aplicó el cuestionario KIDSCREEN-52 para medir dimensiones de CVRS y las pruebas t de Student, análisis de la varianza y regresión logística multivariada para el análisis según factores macrosociales e individuales.

**Resultados:** Se analizaron 1647 encuestas. Los escolares de menor edad y los varones, en general, tuvieron una mejor percepción de su salud. Los residentes en Yerba Buena presentaron puntuaciones medias significativamente más bajas en la dimensión recursos económicos, comparados con los de Simoca (45,3 vs. 46,7, p: 0,01). No hubo asociación entre el nivel socioeconómico y la CVRS. Los niños rurales puntuaron más bajo en la mayoría de las dimensiones, con diferencias significativas en autopercepción (51,3 vs. 53,0, p: 0,01) y estado de ánimo (43,2 vs. 44,5, p: 0,03). **Conclusiones:** La salud percibida de los niños de Yerba Buena y Simoca varió en relación a aspectos macrosociales e individuales. En Yerba Buena, la percepción de los recursos económicos fue peor respecto de Simoca. En general, las apreciaciones de los niños urbanos fueron más favorables que las de los rurales. Los varones y los escolares de menor edad percibieron mejor su salud.

**Palabras clave:** calidad de vida, niños, área urbana, medio rural, salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.415>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.415>

**Cómo citar:** Cordero ML, Mamondi V, Berra S, et al. Salud percibida y su relación con factores macrosociales e individuales en niños de dos departamentos de Tucumán, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):415-423.

#### INTRODUCCIÓN

La investigación sobre calidad de vida reconoce sus orígenes entre 1950 y 1960. Inicialmente, se vinculó al estudio de indicadores objetivos y materiales de condiciones de vida y aspectos ambientales. Argentina dispone de algunos antecedentes en esta línea de estudio, entre los que se destaca el índice de calidad de vida (ICV) elaborado por Velázquez a partir de datos censales y de otras fuentes estadísticas.<sup>1</sup> Este índice analiza y jerarquiza indicadores socioeconómicos (educación, salud y vivienda) y físico-ambientales (riesgo de inundación, sismicidad y vulcanismo, entre otros) a escala departamental y su análisis evidencia que las peores condiciones de bienestar se han localizado, históricamente, en el Norte Grande Argentino.<sup>1,2</sup>

En la década de los ochenta, las investigaciones sobre calidad de vida comienzan a contemplar elementos subjetivos.<sup>3</sup> Así, la Organización Mundial de Salud la define como la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y en relación con sus metas, expectativas, normas y preocupaciones.<sup>4</sup> Surgen, entonces, estudios sobre salud percibida o la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), entendida como un "constructo" multidimensional, dentro del concepto más amplio de calidad de vida. La CVRS evalúa, desde la mirada de los propios actores o sus informadores indirectos

(proxys), aspectos específicos tanto propios (físicos y mentales) como externos al individuo, que inciden sobre su salud.<sup>5</sup> En este sentido, el abordaje de la salud percibida durante la infancia permite identificar factores que condicionan el crecimiento y desarrollo, y realizar intervenciones tempranas sobre aquellos que contribuyen a su vulnerabilidad.<sup>6</sup>

En Argentina, los estudios de la CVRS infantil son recientes y vinculados, principalmente, a contextos de enfermedad. Son escasos aquellos orientados a la población sana.<sup>7-9</sup> Entre estos últimos, se registran antecedentes en escolares de Córdoba y Bahía Blanca, que han documentado diferencias en la salud percibida ante desiguales condiciones socioambientales.<sup>9,10</sup> Dichos estudios sugieren que los niños con edades menores y los varones tienden a presentar CVRS más favorable. Sin embargo, muchas provincias del país carecen de información en relación con estos aspectos.

Por cuanto, en Tucumán, los antecedentes son escasos, se circunscriben a adolescentes de la capital provincial<sup>11</sup> y se desconoce si existen diferencias relacionadas con las características socioambientales de residencia, el sexo y la edad.

Este trabajo tuvo como objetivos: a) describir la CVRS de niños con edades comprendidas entre 8,0 y 11,9 años que residían en la provincia de Tucumán; y b) analizar si la salud percibida variaba en relación con factores macrosociales (ICV departamental, ámbito de residencia urbano-rural, nivel socioeconómico -NSE-) e individuales (edad y sexo). Se propuso como hipótesis de trabajo que la salud percibida durante la infancia manifiesta variaciones de acuerdo con el contexto de residencia, el nivel económico familiar, la edad y el sexo.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Ámbito de estudio

Tucumán es una de las nueve provincias que integran el Norte Grande Argentino. Aunque es la más pequeña del país (22 524 km<sup>2</sup>), también resulta ser una de las más densamente pobladas (72,04 hab/km<sup>2</sup>). Su economía se destaca por la explotación de recursos naturales (especialmente, los complejos agroindustriales del azúcar y del limón), las actividades terciarias y de servicios.<sup>12</sup>

Presenta una gran heterogeneidad interna producto de profundas y persistentes diferencias sociales, económicas y ambientales. Tanto es así que, de los 17 departamentos que la componen, Yerba Buena (YB), con una población de 73 574 habitantes, es considerado uno de los

mejores lugares para vivir del país (su ICV lidera el *ranking* provincial y de todo el Norte Grande Argentino), mientras que Simoca (SIM), con una población de 30 000 habitantes, predominantemente rural, evidencia las peores condiciones (su ICV se ubica por debajo del percentil 25, tanto en el contexto provincial como en el nacional).<sup>2</sup>

### Diseño y población

Se realizó un estudio cuantitativo y transversal en escuelas públicas primarias de los departamentos de YB y SIM durante los ciclos lectivos 2014-2015.

Una vez obtenido el permiso de la Dirección de Educación Primaria, se seleccionaron, por conveniencia, diez escuelas de YB y ocho de SIM. La población elegible estuvo constituida por todos los escolares de 8,0 a 11,9 años de edad. Fueron excluidos los niños con enfermedad crónica o aguda, con indicación medicamentosa al momento del estudio, sin autorización escrita de los padres/tutores y los que, aun teniéndola, rehusaron participar.

La matrícula escolar primaria y pública de ambos departamentos fue de 7192 niños (YB: 3890; SIM: 3302).<sup>13</sup> Para estimar el tamaño muestral mínimo necesario, se consideró que los promedios en la escala de CVRS tenían una desviación estándar (DE) de 10 puntos y se estableció la precisión en +/- 2 puntos. Se estimaron necesarios 95 sujetos elegidos aleatoriamente para conseguir un promedio de la población con una confianza del 95% y 295 sujetos por grupo u 885 sujetos como tamaño total de la muestra para detectar diferencias intergrupales con un riesgo alfa de 0,05 y beta de 0,2 (contraste bilateral).

### Variables consideradas y su obtención

*Calidad de vida departamental:* De acuerdo con los valores del ICV,<sup>2</sup> se consideraron los departamentos de YB y SIM con ICV alto y bajo, respectivamente.

*Lugar de residencia:* Siguiendo los criterios del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC),<sup>14</sup> se consideraron urbanas o rurales las localidades con más o menos de 2000 habitantes, respectivamente.

*NSE:* Se determinó a partir del porcentaje de hogares con necesidades básicas insatisfechas (NBI) por radio censal. Las NBI remitieron a manifestaciones materiales que evidenciaban falta de acceso a bienes y servicios, como vivienda, agua potable y salud, entre otros.<sup>14</sup> En relación



con la amplitud del rango provincial de las NBI, se calcularon tres intervalos iguales, y se diferenciaron, de esta manera, los hogares con NSE bajo, NSE medio y NSE alto.

**CVRS:** Se aplicó la versión para niños del cuestionario KIDSCREEN-52 adaptado y validado para la población argentina, que informa sobre diez dimensiones recabadas mediante 52 ítems (Tabla 1).<sup>15,16</sup> Las respuestas a los ítems se categorizaron en una escala de tipo Likert de cinco opciones, que evalúa la frecuencia o la intensidad del atributo con un período recordatorio de una semana. Para minimizar las distracciones, el cuestionario fue completado en un salón acondicionado para grupos pequeños. La administración fue guiada por uno de los autores (MLC).

**Sexo y edad:** Fueron obtenidos del Documento Nacional de Identidad de cada niño.

### Análisis estadístico

El análisis de los microdatos censales se realizó con el programa REDATAM y las bases de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas del año 2010.<sup>14</sup>

Se calcularon puntajes Rasch para cada dimensión de CVRS, los cuales fueron

transformados en valores con una media de 50 y una DE de 10. Las puntuaciones mayores de 60 indicaron mejor CVRS y los valores menores de 40, su compromiso.<sup>17</sup>

Se aplicaron pruebas *t* de Student para identificar la asociación estadística entre CVRS, ICV, lugar de residencia y sexo, y análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) para CVRS, NSE y edad, considerando como nivel de significación un valor de  $p < 0,05$ . Asimismo, se calculó el tamaño del efecto (TE) para estimar la magnitud de las diferencias: los valores entre 0,20 y 0,50 indicaron efectos pequeños; entre 0,51 y 0,80, efectos moderados; y mayores de 0,80, efectos grandes.<sup>18</sup>

Por último, se estimaron *odds ratios* (OR) de la asociación entre ICV y lugar de residencia, con la presencia de bajos puntajes de CVRS (menores de 1 DE). Se evaluó la asociación con el test de Wald. En aquellas dimensiones de CVRS en las que  $p \leq 0,10$ , se ajustó un modelo de regresión logística multivariada para analizar el efecto de las variables contextuales, independiente de la edad, el sexo y el NSE, y se estimaron OR ajustadas ( $OR_a$ ) y sus intervalos de confianza con un nivel del 95% (IC 95%). Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0.

TABLA 1. Dimensiones y ejemplo de enunciados del cuestionario KIDSCREEN-52<sup>17</sup>

Dimensión	Definición	Ejemplo de pregunta
Bienestar físico (B. Físico)	Indaga la capacidad para desplazarse, jugar o hacer actividad física exigente.	¿Te sentiste bien y físicamente en forma?
Bienestar psicológico (B. Psicol.)	Describe con qué frecuencia experimenta sentimientos positivos.	¿Te divertiste?
Estado de ánimo y emociones (E. Ánimo)	Abarca experiencias negativas, estados de ánimo depresivos y estrés.	¿Tuviste la sensación de que todo en tu vida te salía mal?
Autopercepción (Autoper.)	Incluye la percepción sobre sí mismo, la satisfacción con la apariencia física.	¿Te preocupó la forma en que te veías?
Autonomía (Autonom.)	Refiere a la libertad de elección, autosuficiencia e independencia.	¿Tuviste suficiente tiempo para vos?
Relación con los padres y vida familiar (Vida Familiar)	Examina la calidad de la interacción y los sentimientos con sus cuidadores.	¿Te sentiste querido por tus papás?
Relación con los amigos y apoyo social (Amigos)	Involucra el grado en que se siente aceptado y su capacidad de formar y mantener amistades.	¿Tus amigos y vos se ayudaron entre ustedes?
Entorno escolar (E. Escolar)	Explora la percepción de su capacidad cognitiva, aprendizaje y sentimientos acerca de la escuela.	¿Te sentiste feliz en la escuela?
Aceptación social (A. Social)	Recoge los sentimientos de rechazo o intimidación ( <i>bullying</i> ).	¿Te intimidaron o amenazaron otros chicos?
Recursos económicos (R. Econ.)	Evalúa la percepción sobre la capacidad financiera familiar.	¿Tuviste suficiente dinero para hacer lo mismo que tus amigos?

### Consideraciones éticas

La participación de los niños requirió el previo consentimiento escrito de padres o tutores y su propio asentimiento. La investigación se desarrolló conforme a las recomendaciones nacionales e internacionales sobre investigación humana. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Departamento de Epidemiología del Sistema Provincial de Salud de Tucumán.

### RESULTADOS

De la población consignada en los registros institucionales (2338 escolares), 543 no fueron autorizados por sus padres/tutores, rehusaron participar o estuvieron ausentes el día del muestreo. Se incluyeron en el análisis un total de 1647 encuestas, con la exclusión previa de protocolos incompletos, con al menos, una pregunta sin responder (39), respondidos por niños con edades no contempladas en el estudio (25) o que residieron en radios censales mixtos o en otros departamentos (84). La *Tabla 2* expone la composición de la muestra.

Las medias y DE de cada dimensión de la encuesta de CVRS indicaron que el entorno escolar y el bienestar psicológico registraron los puntajes más elevados, mientras que el estado de ánimo y la aceptación social, los más bajos. Sin embargo, la mayoría de las dimensiones se encontraron dentro de los valores normales ( $\pm 1$  DE) (*Tabla 3*).

Las *Figuras 1 y 2* muestran las puntuaciones medias obtenidas y los resultados de las pruebas *t* y ANOVA para cada dimensión.

En relación con la edad, se encontraron diferencias significativas entre los 8,0 y 11,9 años. Los escolares mayores puntuaron más bajo respecto de los más pequeños en bienestar físico (p: 0,01; TE: 0,27), bienestar psicológico (p: 0,01; TE: 0,29), amigos y apoyo social (p: 0,03; TE: 0,20) y entorno escolar (p: 0,01; TE: 0,43). En todos los casos, el TE fue pequeño (*Figura 1. A*).

Si bien los varones presentaron puntuaciones más altas en la mayoría de las dimensiones, solo hubo diferencias significativas y de pequeña magnitud en apoyo social (p: 0,02; TE: 0,11). La dimensión entorno escolar (p: 0,01; TE: 0,28) fue la única en la que las mujeres presentaron puntajes significativamente mayores (*Figura 1. B*).

Los niños de YB puntuaron significativamente más bajo la dimensión recursos económicos (p: 0,01) en comparación con sus pares de SIM (*Figura 2. A*).

TABLA 3. Valores medios y desvíos estándar de cada dimensión de la encuesta de calidad de vida relacionada con la salud

Dimensiones de la CVRS	M	DE
Bienestar físico	50,0	10,0
Bienestar psicológico	55,2	9,1
Estado de ánimo y emociones	44,1	10,4
Autopercepción	52,5	10,5
Autonomía	51,6	10,0
Relación con los padres y vida familiar	52,0	9,9
Relación con los amigos y apoyo social	52,7	10,7
Entorno escolar	59,2	10,6
Aceptación social	42,4	12,6
Recursos económicos	45,9	9,4

M: valores medios; DE: desvío estándar;  
CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

TABLA 2. Características de la muestra (N= 1647)

	Total (n= 1647)	Yerba Buena (n= 985)	Simoca (n= 662)
<b>Edad</b>			
8 años	23,6% (n= 388)	21,8% (n= 215)	26,1% (n= 173)
9 años	21,5% (n= 354)	22,0% (n= 217)	20,7% (n= 137)
10 años	27,9% (n= 460)	27,6% (n= 272)	28,4% (n= 188)
11 años	27,0% (n= 445)	28,5% (n= 281)	24,8% (n= 164)
<b>Sexo</b>			
Masculino	52,0% (n= 856)	51,8% (n= 510)	52,3% (n= 346)
Femenino	48,0% (n= 791)	48,2% (n= 475)	47,7% (n= 316)
<b>Lugar de residencia</b>			
Urbano	70,2% (n= 1157)	93,6% (n= 922)	35,5% (n= 235)
Rural	29,8% (n= 490)	6,4% (n= 63)	64,5% (n= 427)
<b>Nivel socioeconómico</b>			
Alto	29,5% (n= 486)	31,7% (n= 312)	26,3% (n= 174)
Medio	40,6% (n= 669)	31,9% (n= 314)	53,6% (n= 355)
Bajo	29,9% (n= 492)	36,4% (n= 359)	20,1% (n= 133)

En relación con el lugar de residencia, los niños rurales presentaron puntajes inferiores en la mayoría de las dimensiones. Las diferencias significativas fueron en autopercepción ( $p: 0,01$ ) y estado de ánimo ( $p: 0,03$ ) (Figura 2. B).

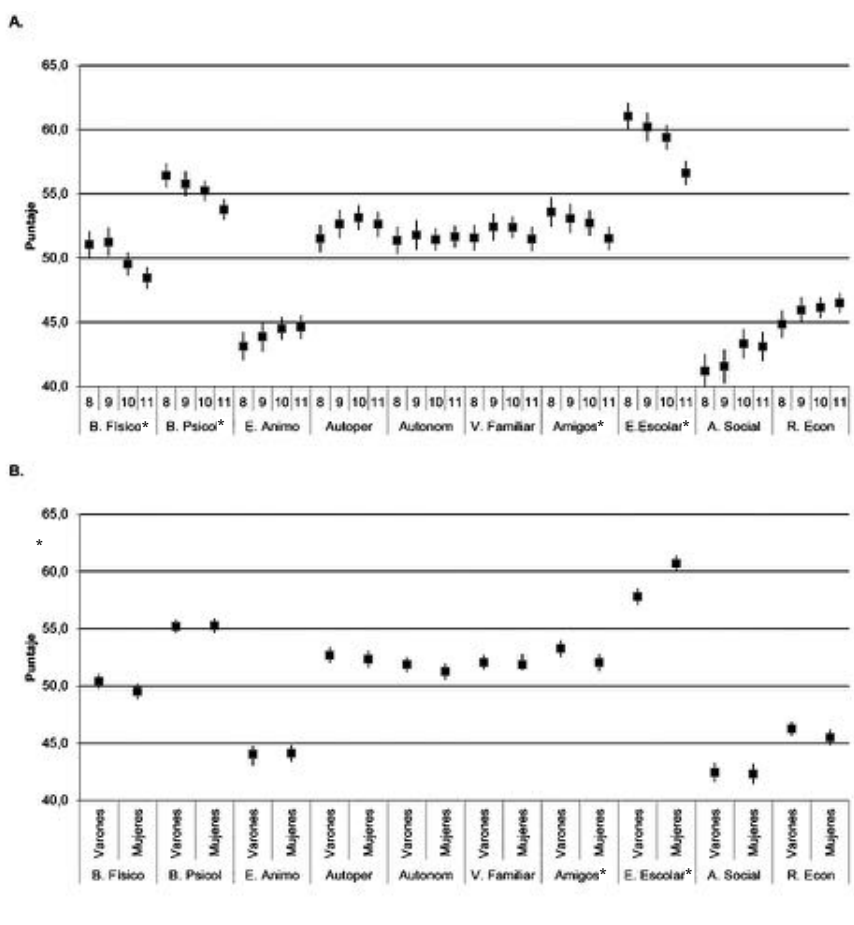
Respecto al NSE, no se registraron diferencias significativas en ninguna dimensión (Figura 2. C).

Por último, el análisis multivariado indicó que la baja aceptación social y el bajo estado de ánimo fueron más frecuentes en YB, respecto de SIM; mientras que el residir en un ámbito rural aumentó la posibilidad de presentar baja autopercepción y peor estado de ánimo (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

Considerando que la infancia es una etapa ontogenética de alta vulnerabilidad a riesgos físicos y psicosociales, pero también de respuesta positiva a factores protectores,<sup>19</sup> este estudio adquiere relevancia por tratarse del primero que indaga sobre la CVRS de niños tucumanos sanos. La mayoría de los participantes manifestó apreciaciones positivas en relación con su entorno escolar, emociones y satisfacción con la vida. Sin embargo, el estado de ánimo, la aceptación social y la percepción de la situación económica familiar fueron, en general, percibidas negativamente.

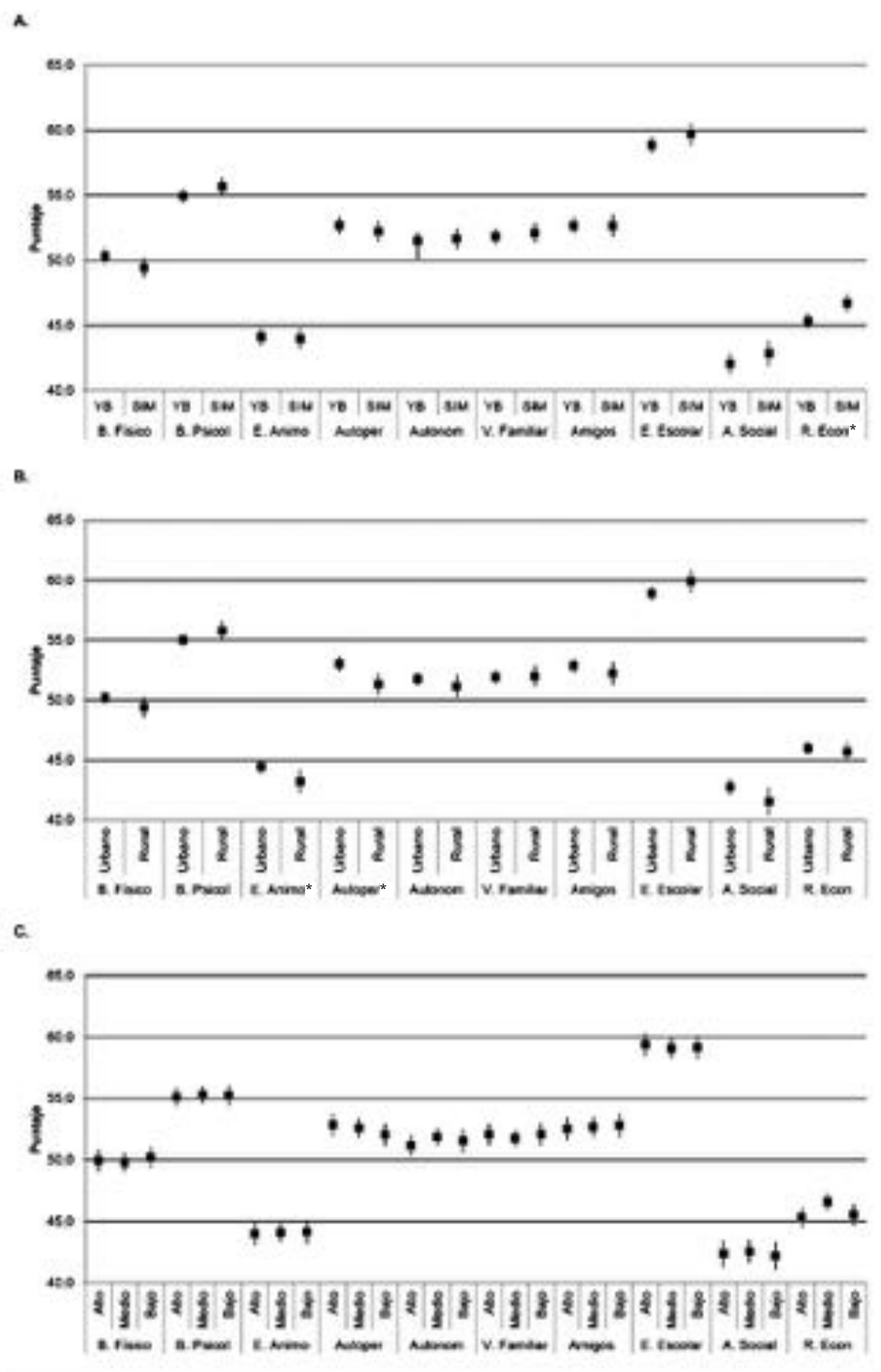
FIGURA 1. Dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud según edad (A) y sexo (B): medias e intervalos de confianza (95%) (N= 1647). Pruebas t de Student y análisis de la varianza



\* Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

B. físico: bienestar físico; B. psico.: bienestar psicológico; E. de ánimo: estado de ánimo y emociones; Autoper.: autopercepción; Autonom.: autonomía; Vida familiar: relación con los padres y vida familiar; Amigos: relación con los amigos y apoyo social; E. escolar: entorno escolar; A. social: aceptación social; R. econ.: recursos económicos.

FIGURA 2. Dimensiones de la calidad de vida relacionada con la salud según la calidad de vida departamental (A), el lugar de residencia (B) y el nivel socioeconómico (C): medias e intervalos de confianza (95%) (N= 1647). Pruebas t de Student y análisis de la varianza



\* Diferencias significativas (p < 0,05).

B. físico: bienestar físico; B. psicol.: bienestar psicológico; E. de ánimo: estado de ánimo y emociones; Autoper.: autopercepción; Autonom.: autonomía; Vida familiar: relación con los padres y vida familiar; Amigos: relación con los amigos y apoyo social; E. escolar: entorno escolar; A. social: aceptación social; R. econ.: recursos económicos.

Se observó que, a medida que los niños aumentaban de edad, la percepción de su salud empeoraba. Esto fue especialmente evidente en el grupo de 11 años, que manifestó apreciaciones negativas en relación con los aspectos físicos, psicológicos, apoyo social y, en particular, entorno escolar. Resultados similares han sido informados por otros estudios, en los que los componentes de la CVRS resultan ser menos favorables a edades mayores.<sup>20,21</sup> Esto podría vincularse a los cambios biológicos, psicológicos y físicos propios de esa etapa de la vida, durante la cual comienzan a elaborarse autoconceptos más complejos que podrían conducir a percepciones perjudicadas de la salud.<sup>22</sup>

En concordancia con lo reportado para otras poblaciones, las mujeres evidenciaron una peor CVRS.<sup>21,23-25</sup> No obstante, percibieron mejor el entorno escolar. En este sentido, se ha planteado que las niñas suelen obtener mejores calificaciones y son menos repitentes que los niños, experiencias que resultan de gran importancia en la formación de la percepción del entorno educativo.<sup>22,24,25</sup>

Los varones puntuaron mejor la dimensión amigos, hecho que podría vincularse a los modos de socialización de los varones a través del juego (juego rudo y deportes), que favorecen las relaciones interpersonales.<sup>22</sup> Las diferencias de género podrían vincularse a las expectativas sociales de los roles femeninos y masculinos en la familia y en la sociedad, que propician actitudes y comportamientos diferenciales desde la niñez.<sup>22,24</sup>

Resultó llamativo que los escolares de YB, departamento con mejor ICV, tuvieron peor apreciación de la situación económica familiar que los niños de SIM. Esta aparente paradoja podría entenderse si se contempla la fragmentación socioterritorial que caracteriza a YB, que se considera una "ciudad dual" en la que coexisten familias con condiciones económicas, estilos de vida y posición social claramente antagónicas.<sup>26,27</sup> En algunas sociedades, donde las desigualdades son tan marcadas, los patrones y conceptos de bienestar están estratificados y la idea de calidad de vida se relaciona con el bienestar de los estratos superiores.<sup>28</sup> En YB, la continua

TABLA 4. Calidad de vida relacionada con la salud según el departamento y el lugar de residencia: odds ratios crudas y ajustadas

	Cantidad de niños (%)	Análisis bivariado OR <sub>c</sub> (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR <sub>a</sub> (IC 95%)
<b>Bajo estado de ánimo</b>				
<i>Variables y categorías</i>				
<i>Departamento</i>				
Yerba Buena	346 (35,1%)	*		
Simoca	217 (32,8%)	0,90 (0,73-1,12)	0,33	0,68 (0,51-0,90)**
<i>Residencia</i>				
Urbana	378 (32,7%)	*		
Rural	185 (37,8%)	1,25 (1,01-1,56)	0,05 <sup>†</sup>	1,62 (1,21-2,19)**
<b>Baja autopercepción</b>				
<i>Variables y categorías</i>				
<i>Departamento</i>				
Yerba Buena	78 (7,9%)	*		
Simoca	57 (8,6%)	1,09 (0,77-1,57)	0,62	0,75 (0,45-1,23)
<i>Residencia</i>				
Urbana	84 (7,3%)	*		
Rural	51 (10,4%)	1,48 (1,03-2,14)	0,03 <sup>†</sup>	1,81 (1,09-2,99)**
<b>Baja aceptación social</b>				
<i>Variables y categorías</i>				
<i>Departamento</i>				
Yerba Buena	492 (49,9%)	*		
Simoca	304 (45,9%)	0,85 (0,69-1,04)	0,10	0,72 (0,55-0,94)**
<i>Residencia</i>				
Urbana	554 (47,9%)	*		
Rural	242 (49,4%)	1,06 (0,86-1,31)	0,58	1,31 (0,99-1,73)

OR<sub>c</sub>: Odds ratio cruda obtenida por regresión logística bivariada.

OR<sub>a</sub>: Odds ratio ajustada obtenida por regresión logística multivariada.

\* Categoría de referencia.

\*\* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

<sup>†</sup> Valor de p ≤ 0,10, variables incluidas en el análisis multivariado.

exposición de los niños de estratos sociales menos favorecidos a estas realidades tan contrapuestas podría explicar la percepción negativa que tienen de su propio contexto. No obstante, cabe señalar que no se encontraron diferencias sustanciales cuando la CVRS se analizó en relación con el NSE.

Los estados depresivos durante la infancia constituyen un fenómeno poco estudiado, tal vez, debido a su baja prevalencia en comparación con otras etapas de la vida. Sin embargo, cuando ocurren, pueden comprometer el proceso de desarrollo, ya que se vinculan a complejas interacciones entre sistemas cognitivos, socioemocionales, biológicos y representacionales.<sup>29-31</sup> García y Siverio<sup>29</sup> plantean que el estado de ánimo infantil puede vincularse con la pérdida de personas significativas, la separación de los padres, los problemas familiares, el rechazo de los pares, la soledad y la violencia, entre otros. En las localidades rurales estudiadas, donde los adultos se desempeñan, principalmente, como trabajadores de la agroindustria del limón y la caña de azúcar, es frecuente la migración temporaria y prolongada de los padres durante los períodos interzafra. Esta situación podría explicar las diferencias urbano-rurales encontradas en relación con el estado de ánimo y la autopercepción. No obstante, por cuanto los estados de ánimo depresivos durante la infancia son multicausales, se reconoce la necesidad de realizar futuras investigaciones sobre esta dimensión de la CVRS en ámbitos rurales.

Los resultados obtenidos refuerzan el valor de combinar indicadores subjetivos y objetivos de calidad de vida para la comprensión de los problemas de salud, especialmente, al estudiar territorios con grandes contrastes en sus condiciones de vida. El hecho de que la muestra no incluyera niños de escuelas privadas podría ser una limitación del estudio, sin embargo, se considera que brinda información de gran valor acerca de un grupo poblacional vulnerable. Finalmente, se destacan las siguientes fortalezas: 1) brinda información sobre la CVRS infantil en la provincia de Tucumán; 2) es el primero en indagar acerca de posibles diferencias en la salud percibida de niños residentes en contextos urbanos y rurales de Argentina; y 3) aporta información novedosa que puede utilizarse en la planificación de políticas públicas destinadas a mejorar la calidad de vida infantil.

## CONCLUSIÓN

La salud percibida de los niños tucumanos residentes en YB y SIM varió en relación con aspectos macrosociales e individuales. En YB, la percepción de los recursos económicos fue peor respecto de SIM. En general, las apreciaciones de los niños urbanos fueron más favorables que las de los rurales. Por último, los varones y los escolares de menor edad percibieron mejor su salud. ■

## Agradecimientos

Las autoras agradecen a los supervisores, directores, docentes, niños y niñas de las escuelas participantes en este estudio. A Fernando Longhi por la lectura crítica y aportes realizados al manuscrito y a María Cristina Muñe por su cuidadosa revisión.

## REFERENCIAS

1. Velázquez GA. Geografía, calidad de vida y fragmentación en la Argentina de los noventa. Análisis regional y departamental utilizando SIG's. Tandil: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, CIG-Centro de Investigaciones Geográficas; 2001.
2. Velázquez GA, Mikkelsen C, Linares S, et al. Calidad de vida en Argentina. Ranking del bienestar por departamentos: 2010. Tandil: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires; 2014.
3. Arostegui Barandika I. Evaluación de la calidad de vida en personas adultas con retraso mental en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Madrid: Universidad de Deusto; 1998.
4. World Health Organization. Programme on mental health. WHOQOL Measuring quality of life. Ginebra: WHO; 1997. [Consulta: 31 de enero de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf).
5. De Cunto C. ¿Qué es la calidad de vida relacionada con la salud? *Conex Pediatr* 2010;3:1-3.
6. Quiceno JM, Vinaccia Alpi S. Calidad de vida relacionada con la salud infantil: una aproximación conceptual. *Psicol Salud* 2008;18(1):37-44.
7. Roizen M, Figueroa C, Salvia L, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(4):305-13.
8. Pico M, Spirito M, Roizen M. Calidad de vida en niños y adolescentes con enfermedad celíaca: versión argentina del cuestionario específico CDDUX. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42(1):12-9.
9. Mamondi V. Sobrepeso, obesidad y calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Bahía Blanca. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba; 2011. [Consulta: 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: [http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Mamondi\\_V\\_Maestria\\_Salud\\_Publica.pdf](http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Mamondi_V_Maestria_Salud_Publica.pdf).
10. Rivera C, Mamondi V, Lavin Fueyo J, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con y sin trastornos crónicos: Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(5):404-10.

11. Pinto Guedes D, Villagra Astudillo HA, Moya Morales JM, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de adolescentes latinoamericanos. *Rev Panam Salud Pública* 2014;35(1):46-52.
12. Osatinsky A. Economía, desocupación y pobreza en Catamarca y Tucumán (1980-2002). *Rev Estud Reg Merc Trab* 2007;3(6):157-78.
13. Ministerio de Educación Gobierno de Tucumán. Evolución de Matrícula según Departamento - Tucumán 1999-2016. Matrícula educación modalidad común. [Consulta: 31 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.educaciontuc.gov.ar/sistema/pdfs/Informe2%20-%20Matricula%20por%20departamento.pdf>.
14. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2013. [Consulta: 31 de enero de 2017]. Disponible en: <http://200.51.91.245/argbin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010B&MAIN=WebServerMain.inl>.
15. Berra S, Bustingorry V, Henze C, et al. Adaptación transcultural del cuestionario KIDSCREEN para medir la calidad de vida relacionada con la salud en población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(4): 307-14.
16. Berra S, Tebé C, Esandi M, et al. Fiabilidad y validez del cuestionario KIDSCREEN-52 para medir calidad de vida relacionada con la salud para población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(1):29-36.
17. The KIDSCREEN Group Europe. Los cuestionarios KIDSCREEN. Cuestionarios de calidad de vida para niños y adolescentes. Manual. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2006.
18. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates;1988.
19. Colomer-Revuelta C, Colomer-Revuelta J, Mercer R, et al. La salud en la infancia. *Gac Sanit* 2004;18(4):39-46.
20. Palacio-Vieira JA, Villalonga-Olives E, Valderas JM, et al. Changes in health-related quality of life (HRQoL) in a population-based sample of children and adolescents after 3 years of follow-up. *Qual Life Res* 2008;17(10):1207-15.
21. Aymerich M, Berra S, Guillamón I, et al. Desarrollo de la versión en español del KIDSCREEN: un cuestionario de calidad de vida para la población infantil y adolescente. *Gac Sanit* 2005;19(2):93-102.
22. Papalia D, Wendkos Olds S, Duskin Feldman R. Desarrollo Humano. 11.ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.
23. Vélez Galárraga R, López Aguilà S, Rajmil L. Género y salud percibida en la infancia y la adolescencia en España. *Gac Sanit* 2009;23(5):433-9.
24. Vitale R, Degoy E, Berra S. Salud percibida y rendimiento académico en adolescentes de escuelas públicas de la ciudad de Córdoba. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):526-33.
25. Halpern D, Benbow C, Geary D, et al. The Science of Sex Differences in Science and Mathematics. *Psychol Sci Public Interest* 2007;8(1):1-51.
26. Malizia M, Paolasso P. Countries y barrios privados en Yerba Buena, Gran San Miguel de Tucumán, Argentina: nuevas formas de expansión urbana. *Estud Demogr Urbanos* 2009;24(3):583-613.
27. Castells M. La ciudad Informacional-Tecnología de la Información, reestructuración económica y el proceso urbano regional. Madrid: Alianza;1995.
28. Minayo MC, Hartz ZM, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciênc Saúde Colet* 2000;5(1):7-18.
29. García M, Siverio, M. La tristeza en niños, adolescentes y adultos: un análisis comparativo. *Infanc Aprendiz* 2005;28(4):453-69.
30. Villanueva Suárez C, García Sanz J. Especificidad del duelo en la infancia. *Psiquiat Pública* 2000;12(3):219-28.
31. Damon W, Hart D. The development of self-understanding from infancy through adolescence. *Child Development* 1982;53(1):841-64.



**Sociedad Argentina de Pediatría**

Dirección de Congresos y Eventos

**International Association for the Study of  
Human Growth and Clinical Auxology (ISGA)**



Por un niño sano  
en un mundo mejor

## **XIV Congreso Internacional de Auxología**

*1, 2 y 3 de noviembre de 2017*

**SEDE**

Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica "Dr. Carlos A. Gianantonio"  
Jerónimo Salguero 1244 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**INFORMES E INSCRIPCIÓN**

**Sociedad Argentina de Pediatría - Entidad Matriz**

Av. Coronel Díaz 1971 - 1425 – Ciudad de Buenos Aires

Teléfono: (011) 4821- 8612 – Fax: (011) 4821-8612 interno 101

E-mail: [congresos@sap.org.ar](mailto:congresos@sap.org.ar) – Web: [www.sap.org.ar](http://www.sap.org.ar) / <http://www.auxology.org/es/>

## Perceived health and its relation with macrosocial and individual factors in children from two departments of Tucumán, Argentina

María L. Cordero, Specialist B.S.,<sup>a</sup> Verónica Mamondi, Master of Science,<sup>b</sup> Silvina Berra, M.D. and Professor<sup>b</sup> and María F. Cesani, M.D.<sup>c</sup>

- a. Social Studies Institute (*Instituto Superior de Estudios Sociales, ISES*). Universidad Nacional de Tucumán (UNT). National Scientific and Technical Research Council (CONICET). Technological and Scientific Center (*Centro Científico Tecnológico, CCT*), Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. Argentina.
- b. Center for Epidemiological Research and Health Services, Public Health School, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria. Córdoba.
- c. Veterinarian Genetics Institute (*Instituto de Genética Veterinaria, IGEVET*). Universidad Nacional de La Plata. CONICET CCT. La Plata. Buenos Aires.

E-mail address:  
María L. Cordero,  
Specialist B.S.  
lcordero@ises.org.ar

Financiamiento:  
The main author was granted a doctoral fellowship by the National Scientific and Technical Research Council (*Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET*).

Conflict of interest:  
None.

Received: 9-13-2016  
Accepted: 1-23-2017

### ABSTRACT

**Introduction:** The assessment of health-related quality of life (HRQoL) during childhood favors the identification of factors that affect growth and development. The objectives of this study were: a) to describe the HRQoL in children between 8.0 and 11.9 years old living in the Province of Tucumán; and b) to assess whether the HRQoL varies in relation to macrosocial (quality of life in the department, urban/rural household, socioeconomic status) and individual (age and sex) factors.

**Population and methods:** Quantitative and cross-sectional study among students from the departments of Yerba Buena and Simoca. The KIDSCREEN-52 questionnaire was administered to measure the HRQoL dimensions, and Student's t tests, analysis of variance and multivariate logistic regression analysis to evaluate the data according to macrosocial and individual factors. **Results:** A total of 1647 surveys were analyzed. Younger students and of male sex, in general, had a better perception of their health. Yerba Buena residents had mean scores that were significantly lower in the financial resources dimension, as compared to residents of Simoca (45.3 vs. 46.7,  $p: 0.01$ ). There was no association between the socioeconomic status and the HRQoL. Children from rural areas had the lowest scores in most dimensions, with significant differences in self-perception (51.3 vs. 53.0,  $p: 0.01$ ) and mood (43.2 vs. 44.5,  $p: 0.03$ ).

**Conclusions:** Perceived health of children from Yerba Buena and Simoca varied in relation to macrosocial and individual factors. In Yerba Buena, the perception of financial resources was worse than in Simoca. In general, the opinion of children from urban areas was more favorable than that of children from rural areas. Younger students and of male sex had a better perception of their health status.

**Key words:** quality of life, children, urban area, rural area, health.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.415>

**To cite:** Cordero ML, Mamondi V, Berra S, et al. Perceived health and its relation with macrosocial and individual factors in children from two departments of Tucumán, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):415-423.

### INTRODUCTION

The investigation on the quality of life dates back to 1950-1960. Initially, it was linked to the study of objective and material indicators of living conditions and environmental factors. Argentina has some background in this field, such as the quality of life index (QoLI), developed by Velázquez, based on census data and other statistical sources.<sup>1</sup> This index analyzes and arranges in order of importance socioeconomic (education, health and housing) and physical/environmental (flood risk, seismic and volcanic activity risk, among others) factors in each department. Its analysis shows that, historically, the worst wellbeing conditions have been in the Great North region.<sup>1,2</sup>

In the 80s, research about quality of life started considering subjective factors.<sup>3</sup> Thus, the WHO defines Quality of Life as individuals' perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.<sup>4</sup> As a result, studies about perceived health or health-related quality of life began to emerge, understanding HRQoL as a multidimensional construct within the wider concept of quality of life. HRQoL evaluates, from the perspective of each individual or their proxies, specific aspects that have an impact on health, both internal (physical and mental), and external.<sup>5</sup> In this sense, analyzing the approach to health perceived during childhood favors the identification of factors that affect growth and development, as well as the implementation of early interventions on those contributing to their vulnerability.<sup>6</sup>



In Argentina, studies on childhood HRQoL are recent and are mainly related to contexts of disease. There are scarce studies on healthy population.<sup>7-9</sup> Among the latter ones, there are records in students from Córdoba and Bahía Blanca which have identified differences in perceived health in different social and environmental conditions.<sup>9,10</sup> These studies suggest that younger children and of male sex tend to have a more favorable HRQoL. However, in many provinces of Argentina there is no information related to these aspects.

In Tucumán, records are scarce and limited to adolescents from the capital city of the province.<sup>11</sup> It is not known whether there are differences in relation to socioenvironmental features, such as residence, sex and age.

The objectives of this study were: a) to describe the HRQoL of children between 8.0 and 11.9 years old living in the Province of Tucumán; and b) to assess whether the perceived health varied in relation to macrosocial (QoLI in the department, urban/rural household, socioeconomic level [SEL]) and individual (age and sex) factors. The working hypothesis proposed was that perceived health during childhood varies according to the context of residence, family socioeconomic status, age and sex.

## POPULATION AND METHODS

### Study setting

Tucumán is one of the nine provinces that are part of the Argentine Great North region. Although it is the smallest province (22,524 km<sup>2</sup>), it is also one of the most densely populated (72.04 inh/km<sup>2</sup>). Its economy is characterized by the exploitation of natural resources (particularly, lemon and sugar agricultural and industrial complexes), tertiary and service activities.<sup>12</sup>

It has a huge internal heterogeneity, as a result of deep-rooted and persistent social, economic and environmental inequalities. One of the 17 departments of the province, Yerba Buena (YB) --with a population of 73,574 inhabitants-- is considered one of the best places to live in Argentina (its QoLI is at the top of the province ranking and of the Argentine Great North), while Simoca (SIM) --with a population of 30,000-- mainly rural, bears the worst conditions (its QoLI is below the 25 percentile, both at a provincial and at a national level).<sup>2</sup>

### Design and population

A quantitative and cross-sectional study was conducted in public elementary schools in the

departments of YB and SIM during the 2014-2015 School Year.

Once the Directorate of Elementary Schools granted the corresponding authorization, ten schools from YB and eight from SIM were selected by convenience. The eligible population included all students from 8 to 11.9 years of age. Children with chronic or acute conditions, under drug treatment at the time of the study were excluded, as well as those who did not have a written authorization from their parents/guardians, and those who refused to take part in the study, even if they had their parents'/guardians' authorization.

The number of enrolled students, both in public and private schools, in both departments was 7192 (YB: 3890; SIM: 3302).<sup>13</sup> To estimate the necessary, minimum sample size, it was considered that HRQoL scale average values had a standard deviation (SD) of 10 points, and accuracy was established in +/- 2 points. It was estimated that it would be necessary to include 95 randomly selected subjects to achieve a population average with a 95% confidence interval, and 295 subjects per group or 885 subjects in the total sample size to detect inter-group differences with an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 (two-tailed contrast).

### Outcome measures considered and their collection

*Quality of Life in the department:* According to QoLI values,<sup>2</sup> the YB and SIM departments were considered as having a high and low QoLI, respectively.

*Place of residence:* Following the guidelines of the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, INDEC),<sup>14</sup> areas with more or fewer than 2000 inhabitants were considered urban or rural; respectively.

*SEL:* Determined based on the percentage of households with unmet basic needs (UBN) in each census tract. The UBNs referred to material manifestations which showed a lack of access to goods and services, such as housing, drinking water and health care, among others.<sup>14</sup> In relation to the extension of UBNs in the province, three equivalent ranges were calculated, thus differentiating households into low SEL, medium SEL and high SEL.

*HRQoL:* The version for children of the KIDSCREEN-52 questionnaire --adapted and validated for the Argentinean population--

was conducted. This questionnaire provides information on 10 dimensions through 52 items (Table 1).<sup>15,16</sup> The answers to the items were categorized on a five-option Likert scale evaluating the frequency or intensity of the attribute with a recall period of a week. To minimize distractions, the questionnaire was completed in a dedicated room, prepared for small group work. The administration of the questionnaire was guided by one of the authors (MLC).

*Sex and age:* This information was obtained from the National Identity Document of each child.

### Statistical analysis

The analysis of census microdata was done with the REDATAM software and databases of the National Population, Households and Housing Census of 2010.<sup>14</sup>

Rasch scores were calculated for each HRQoL dimension, and they were later transformed into values with a mean of 50 and a SD of 10. Scores > 60 indicated a better HRQoL and values < 40, a compromised HRQoL.<sup>17</sup>

Student's *t* tests were used to identify the statistical association between HRQoL, QoLI, place of residence and sex, and the analysis of variance (ANOVA) for HRQoL, SEL and age,

considering a significance level of  $p < 0.05$ . Likewise, the effect size (ES) was calculated to determine the magnitude of differences: values ranging from 0.20 to 0.50 indicated small effects; from 0.51 to 0.80, moderate effects; and >0.80, large effects.<sup>18</sup>

Lastly, odds ratios (OR) were estimated for the association between QoLI and place of residence, with the presence of low HRQoL scores (< 1 SD). The association was assessed using a Wald test. In those HRQoL dimensions with a  $p$  value  $\leq 0.10$ , a multivariate logistic regression model was adjusted to analyze the effect of contextual variables, regardless of the age, sex and SEL. Adjusted ORs were estimated, as well as their confidence intervals at a 95% level (95% CI). A complete statistical analysis was performed using the SPSS 19.0 software.

### Ethical considerations

Participation of children required the written consent of their parents or guardians, as well as their own assent. The research was carried out following national and international guidelines on human research. The study protocol was approved by the Ethics and Research Committee under the Department of Epidemiology of the Healthcare System of the Province of Tucumán.

TABLE 1. Dimensions and examples of statements in the KIDSCREEN-52<sup>17</sup> questionnaire

Dimension	Definition	Question example
Physical well-being (Ph. well-being)	Questions on the ability to move, play or do strenuous physical activity.	Did you feel well and physically fit?
Psychological well-being (Psy. well-being)	How frequently do you experience positive feelings?	Did you have a good time?
Moods and emotions (MOOD)	Questions about negative experiences, depression and stress.	Did you have the feeling that everything in your life was wrong?
Self-perception (Self-p.)	It includes self-perception, satisfaction with one's physical appearance.	Have you been worried about your appearance?
Autonomy (Autonom.)	It includes freedom of choice, self-sufficiency and independence.	Did you have enough time for yourself?
Relation with parents and family life (Family life)	It examines the quality of interactions and feelings towards their caregivers.	Did you feel loved by your parents?
Relation with friends and social support (Friends)	It involves the degree to which responders feel accepted and their ability to make and keep friends.	Did you and your friends help each other?
School environment (School)	Questions about their perception of their own cognitive capacity, learning and feelings about the school.	Did you feel happy at school?
Social acceptance (Social acc.)	Feelings of rejection or bullying.	Did other children threaten or intimidate you?
Financial resources (Fin. Resources)	Questions on the perception of the family's financial resources.	Did you have enough money to do the same activities as your friends?

## RESULTS

Of the population listed in institutional records (2338 students), 543 were not authorized by their parents/guardians, refused to take part or were absent on the day of sampling. A total of 1647 surveys were included in the analysis. Incomplete protocols –with at least one unanswered question (39)–, protocols answered by children whose ages were outside the scope of the study (25) and those living in mixed census tracts, or in other departments (84) were excluded from the analysis. *Table 2* shows the sample composition.

The means and SD of each dimension in the HRQoL survey indicated that the school environment and the psychological well-being were awarded the highest scores, while mood and social acceptance were the lowest. However, most dimensions were within normal values ( $SD \pm 1$ ) (*Table 3*).

*Figures 1* and *2* show mean scores, and results of Student's *t* tests and ANOVA for each dimension.

In relation to age, significant differences were found between 8 and 11.9 years of age. Older students had lower scores, compared to younger students, in: physical well-being ( $p: 0.01$ ; ES: 0.27), psychological well-being ( $p: 0.01$ ; ES: 0.29), friendship and social support ( $p: 0.03$ ; ES: 0.20) and school environment ( $p: 0.01$ ; ES: 0.43). In all cases, the ES was small (*Figure 1. A*).

Although boys had higher scores in most dimensions, significant and minor differences were only observed in social support ( $p: 0.02$ ; ES: 0.11). The school environment dimension ( $p:$

0.01; ES: 0.28) was the only one in which girls had significantly higher scores (*Figure 1. B*).

YB children had significantly lower scores in the financial resources dimension ( $p: 0.01$ ), when compared to SIM children (*Figure 2. A*).

With respect to place of residence, rural children had lower scores in most dimensions. Significant differences were observed in self-perception ( $p: 0.01$ ) and mood ( $p: 0.03$ ) (*Figure 2. B*).

In relation to SEL, no significant differences were observed in any dimension (*Figure 2. C*).

Lastly, the multivariate analysis showed that low social acceptance and a bad mood were more frequent in YB, compared to SIM, and that living in a rural area increased the likelihood of experiencing low self-perception and a worse mood (*Table 4*).

TABLE 3. Mean values and standard deviations for each dimension in the health-related quality of life survey

HRQoL dimensions	M	SD
Physical well-being	50.0	10.0
Psychological well-being	55.2	9.1
Moods and emotions	44.1	10.4
Self-perception	52.5	10.5
Autonomy	51.6	10.0
Parent relations and family life	52.0	9.9
Friendships and social support	52.7	10.7
School environment	59.2	10.6
Social acceptance	42.4	12.6
Financial resources	45.9	9.4

M: mean; SD: standard deviation;  
HRQoL: health-related quality of life.

TABLE 2. Sample characteristics (N= 1647)

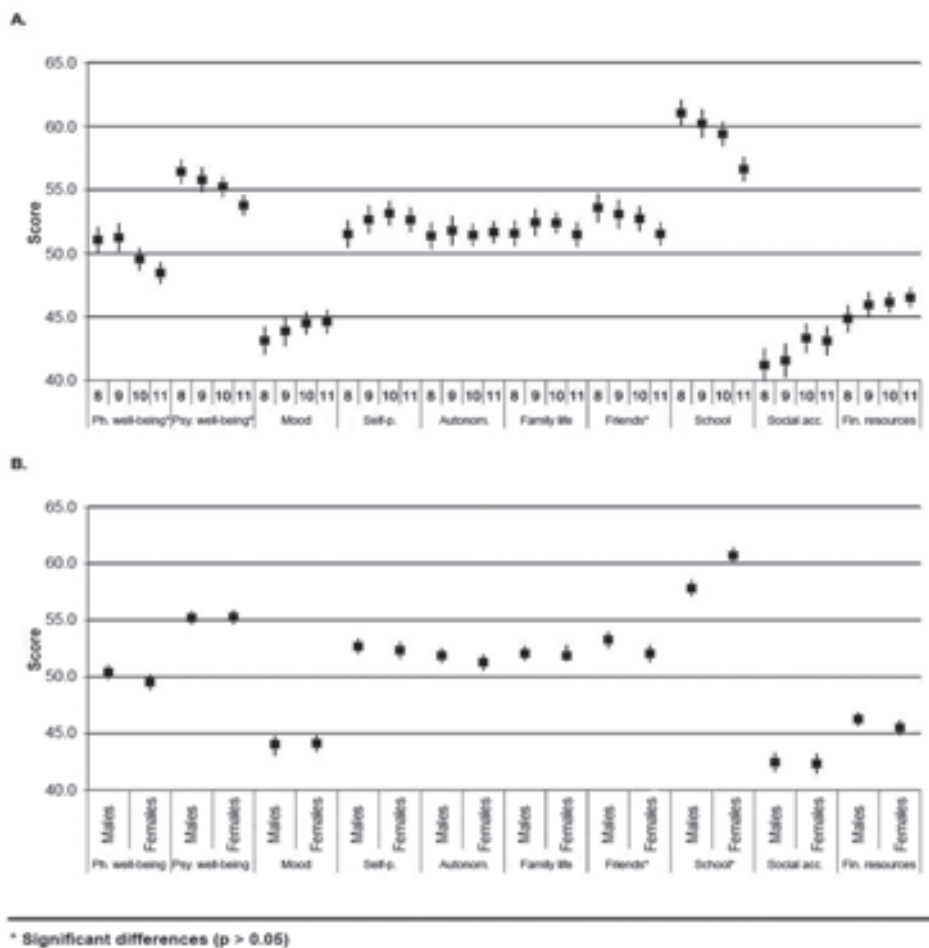
	Total (n= 1647)	Yerba Buena (n= 985)	Simoca (n= 662)
<b>Age</b>			
8 years old	23.6% (n= 388)	21.8% (n= 215)	26.1% (n= 173)
9 years old	21.5% (n= 354)	22.0% (n= 217)	20.7% (n= 137)
10 years old	27.9% (n= 460)	27.6% (n= 272)	28.4% (n= 188)
11 years old	27.0% (n= 445)	28.5% (n= 281)	24.8% (n= 164)
<b>Sex</b>			
Male	52.0% (n= 856)	51.8% (n= 510)	52.3% (n= 346)
Female	48.0% (n= 791)	48.2% (n= 475)	47.7% (n= 316)
<b>Place of residence</b>			
Urban	70.2% (n= 1157)	93.6% (n= 922)	35.5% (n= 235)
Rural	29.8% (n= 490)	6.4% (n= 63)	64.5% (n= 427)
<b>Socioeconomic level</b>			
High	29.5% (n= 486)	31.7% (n= 312)	26.3% (n= 174)
Middle	40.6% (n= 669)	31.9% (n= 314)	53.6% (n= 355)
Low	29.9% (n= 492)	36.4% (n= 359)	20.1% (n= 133)

**DISCUSSION**

Considering that childhood is an ontogenetic stage, characterized by a high vulnerability to physical and psychosocial risks, but that it also responds positively to protecting factors,<sup>19</sup> this study is relevant because it is the first one to assess the HRQoL of healthy children in Tucumán. Most participants had positive feedback in relation to their school environment, emotions and satisfaction with their lives. However, mood, social acceptance and the perception of their families' financial situation were, in general, negative.

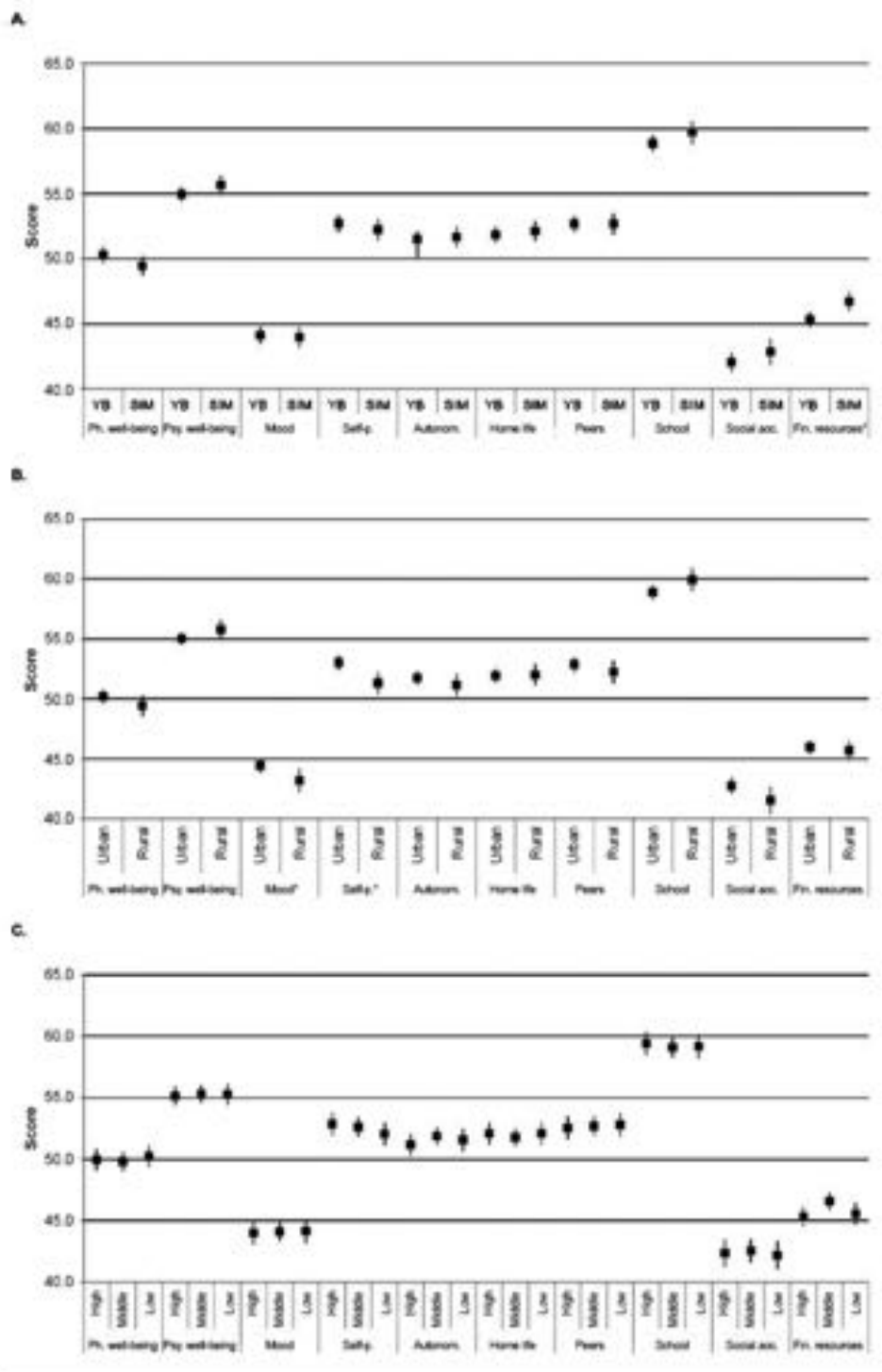
It was noted that, as children grew older, their self-perception of health was worse. This was particularly evident in 11-year-olds, who had a negative input in relation to the physical, psychological, social support, and -in particular- school environment dimensions. Similar results have been reported in other studies, where the HRQoL components are less favorable at older ages.<sup>20,21</sup> This may be linked to biological, psychological and physical changes inherent to said age, during which self-perception becomes more complex, which may result in worse health perceptions.<sup>22</sup>

FIGURE 1. Health-related quality of life dimensions per age (A) and sex (B): means and confidence intervals (95%) (N= 1647). Student's t tests and analysis of variance



Ph. well-being: Physical well-being; Psy. well-being: Psychological well-being; Mood: Moods and emotions; Self-p.: Self-perception; Autonom.: Autonomy; Family life: Parental relation and family life; Friends: Friendships and social support; School: School environment; Social acc.: Social acceptance; Fin. resources: Financial resources.

FIGURE 2. Health-related quality of life dimensions according to the quality of life in each district (A), place of residence (B) and the socioeconomic level (C): means and confidence intervals (95%) (N = 1647). Student's t tests and analysis of variance



\* Significant differences (p > 0,05).

YB: Yerba Buena; SIM: Simoca.

Ph. well-being: Physical well-being; Psy. well-being: Psychological well-being; Mood: Moods and emotions; Self-p.: Self-perception; Autonom.: Autonomy; Family life: Parental relation and family life; Friends: Friendships and social support; School: School environment; Social acc.: Social acceptance; Fin. resources: Financial resources.

In agreement with the data reported for other populations, girls showed a lower HRQoL.<sup>21,23-25</sup> However, their perceptions of the school environment were better. In this sense, it has been proposed that girls usually get better grades and are less likely to repeat the year, which is very important in the perception children have of their school environment.<sup>22,24,25</sup> Boys had better scores in the Friends dimension, which could be related to male socialization processes through playing (horseplay and sports), activities that foster interpersonal relations.<sup>22</sup> Sex differences may be attributed to social expectations of male and female roles in the family and society at large, which promote different attitudes and behaviors from childhood.<sup>22,24</sup>

It was surprising that YB schoolchildren-the department with the best QoLI- had a worse appreciation of their families' financial resources than SIM children. This apparent paradox may be related to the social and regional fragmentation that characterizes YB. YB is considered to be "two cities in one," where families with opposing

economic conditions, lifestyle and social standing coexist.<sup>26,27</sup> In some societies, where inequality is so marked, patterns and concepts of well-being are stratified, and the idea of quality of life is related to the well-being of upper strata.<sup>28</sup> In YB, constant exposure of children from lower income social levels to realities so different from their own might account for the negative perception they have of their own context. Nevertheless, it is worth noting that no significant differences were found when the HRQoL was analyzed in relation to SEL.

Feelings of depression during childhood have not been thoroughly studied, perhaps due to their low prevalence versus other stages in life. However, when they occur, they may affect the process of development, since they are linked to complex interactions among the cognitive, socio-emotional, biologic and representational systems.<sup>29-31</sup> García and Siverio<sup>29</sup> suggest that children's moods may be negatively impacted by the loss of loved ones, divorce, family issues, rejection from their peers, loneliness and violence, among others. In the rural areas studied, where

TABLE 4. Health-related quality of life per department and place of residence: crude and adjusted odds ratios

	Number of children (%)	Bivariate analysis cOR (95% CI)	p	Multivariate analysis aOR (95% CI)
<b>Low mood</b>				
<i>Variables and categories</i>				
<i>District</i>				
Yerba Buena	346 (35.1%)	*		
Simoca	217 (32.8%)	0.90 (0.73-1.12)	0.33	0.68 (0.51-0.90)**
<i>Place of residence</i>				
Urban	378 (32.7%)	*		
Rural	185 (37.8%)	1.25 (1.01-1.56)	0.05†	1.62 (1.21-2.19)**
<b>Low self-perception</b>				
<i>Variables and categories</i>				
<i>District</i>				
Yerba Buena	78 (7.9%)	*		
Simoca	57 (8.6%)	1.09 (0.77-1.57)	0.62	0.75 (0.45-1.23)
<i>Place of residence</i>				
Urban	84 (7.3%)	*		
Rural	51 (10.4%)	1.48 (1.03-2.14)	0.03†	1.81 (1.09-2.99)**
<b>Low social acceptance</b>				
<i>Variables and categories</i>				
<i>District</i>				
Yerba Buena	492 (49.9%)	*		
Simoca	304 (45.9%)	0.85 (0.69-1.04)	0.10	0.72 (0.55-0.94)**
<i>Place of residence</i>				
Urban	554 (47.9%)	*		
Rural	242 (49.4%)	1.06 (0.86-1.31)	0.58	1.31 (0.99-1.73)

cOR: Crude odds ratio obtained by bivariate logistic regression.

aOR: Adjusted odds ratio obtained by multivariate logistic regression.

\* Category of reference.

\*\* Statistically significant differences (p < 0.05).

† p ≤ 0.10, variables included in the multivariate analysis.

adults are mainly involved in agricultural and industrial activities around the production of lemon and sugarcane, temporary and prolonged migration of parents in the periods between harvests is frequent. This situation may explain the urban and rural differences observed in relation to mood and self-perception. However, since depressive moods during childhood are multicausal, further research is needed to look into this dimension of the HRQoL in rural areas.

Results obtained support the value of combining subjective and objective quality of life indicators to better understand health issues, particularly, when assessing regions with marked contrasts in their living conditions. The fact that the sample did not include children from private schools may be a limitation of the study; however, it provides valuable information about a vulnerable population group. Lastly, the following strengths can be mentioned: 1) It provides information about the HRQoL among children in the province of Tucumán; 2) it is the first study to assess potential differences in the perception of health of children living in urban and rural areas in Argentina; and 3) it provides new insights that may be used to plan public policies aimed at improving children's living conditions.

## CONCLUSION

The perceived health of children from Tucumán living in Yerba Buena and Simoca varied in relation to macrosocial and individual aspects. In Yerba Buena, the perception of financial resources was worse than that in Simoca. In general, the opinion of children from urban areas was more positive than that of children from rural areas. Lastly, younger students and of male sex had a better perception of their health status. ■

## Acknowledgments

The authors would like to thank the supervisors, principals, teachers, and students of the participating schools. The authors would also like to thank Fernando Longhi for his critical reading and his contributions to the manuscript; and María Cristina Muñe for her thorough and detailed revision.

## REFERENCES

- Velázquez GA. Geografía, calidad de vida y fragmentación en la Argentina de los noventa. Análisis regional y departamental utilizando SIG's. Tandil: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, CIG-Centro de Investigaciones Geográficas; 2001.
- Velázquez GA, Mikkelsen C, Linares S, et al. Calidad de vida en Argentina. Ranking del bienestar por departamentos: 2010. Tandil: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires; 2014.
- Arostegui Barandika I. Evaluación de la calidad de vida en personas adultas con retraso mental en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Madrid: Universidad de Deusto; 1998.
- World Health Organization. Programme on mental health. WHOQOL Measuring quality of life. Ginebra: WHO; 1997. [Accessed on: January 31, 2017]. Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf).
- De Cunto C. ¿Qué es la calidad de vida relacionada con la salud? *Conex Pediatr* 2010;3:1-3.
- Quiceno JM, Vinaccia Alpi S. Calidad de vida relacionada con la salud infantil: una aproximación conceptual. *Psicol Salud* 2008;18(1):37-44.
- Roizen M, Figueroa C, Salvia L, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(4):305-13.
- Pico M, Spirito M, Roizen M. Calidad de vida en niños y adolescentes con enfermedad celíaca: versión argentina del cuestionario específico CDDUX. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42(1):12-9.
- Mamondi V. Sobrepeso, obesidad y calidad de vida relacionada con la salud en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Bahía Blanca. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba; 2011. [Accessed on: November 17, 2016]. Available at: [http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Mamondi\\_V\\_Maestria\\_Salud\\_Publica.pdf](http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Mamondi_V_Maestria_Salud_Publica.pdf).
- Rivera C, Mamondi V, Lavín Fueyo J, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con y sin trastornos crónicos: Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(5):404-10.
- Pinto Guedes D, Villagra Astudillo HA, Moya Morales JM, et al. Calidad de vida relacionada con la salud de adolescentes latinoamericanos. *Rev Panam Salud Pública* 2014;35(1):46-52.
- Osatinsky A. Economía, desocupación y pobreza en Catamarca y Tucumán (1980-2002). *Rev Estud Reg Merc Trab* 2007;3(6):157-78.
- Ministerio de Educación Gobierno de Tucumán. Evolución de Matrícula según Departamento - Tucumán 1999-2016. Matrícula educación modalidad común. [Accessed on: January 31, 2017]. Available at: <http://www.educaciontuc.gov.ar/sistema/pdfs/Informe2020-Matricula20por%20departamento.pdf>.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2013. [Accessed on: January 31, 2017]. Available at: <http://200.51.91.245/argbin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=CPV2010B&MAIN=WebServerMain.inl>.
- Berra S, Bustingorry V, Henze C, et al. Adaptación transcultural del cuestionario KIDSCREEN para medir la calidad de vida relacionada con la salud en población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(4): 307-14.
- Berra S, Tebé C, Esandi M, et al. Fiabilidad y validez del cuestionario KIDSCREEN-52 para medir calidad de vida relacionada con la salud para población argentina de 8 a 18 años. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(1):29-36.
- The KIDSCREEN Group Europe. Los cuestionarios KIDSCREEN. Cuestionarios de calidad de vida para niños y adolescentes. Manual. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2006.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.

19. Colomer-Revuelta C, Colomer-Revuelta J, Mercer R, et al. La salud en la infancia. *Gac Sanit* 2004;18(4):39-46.
20. Palacio-Vieira JA, Villalonga-Olives E, Valderas JM, et al. Changes in health-related quality of life (HRQoL) in a population-based sample of children and adolescents after 3 years of follow-up. *Qual Life Res* 2008;17(10):1207-15.
21. Aymerich M, Berra S, Guillamón I, et al. Desarrollo de la versión en español del KIDSCREEN: un cuestionario de calidad de vida para la población infantil y adolescente. *Gac Sanit* 2005;19(2):93-102.
22. Papalia D, Wendkos Olds S, Duskin Feldman R. Desarrollo Humano. 11.ª ed. México: Mc Graw Hill; 2010.
23. Vélez Galárraga R, López Aguilà S, Rajmil L. Género y salud percibida en la infancia y la adolescencia en España. *Gac Sanit* 2009;23(5):433-9.
24. Vitale R, Degoy E, Berra S. Salud percibida y rendimiento académico en adolescentes de escuelas públicas de la ciudad de Córdoba. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(6):526-33.
25. Halpern D, Benbow C, Geary D, et al. The Science of Sex Differences in Science and Mathematics. *Psychol Sci Public Interest* 2007;8(1):1-51.
26. Malizia M, Paolasso P. Countries y barrios privados en Yerba Buena, Gran San Miguel de Tucumán, Argentina: nuevas formas de expansión urbana. *Estud Demogr Urbanos* 2009;24(3):583-613.
27. Castells M. La ciudad Informacional-Tecnología de la Información, reestructuración económica y el proceso urbano regional. Madrid: Alianza;1995.
28. Minayo MC, Hartz ZM, Buss PM. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciênc Saúde Colet* 2000;5(1):7-18.
29. García M, Siverio, M. La tristeza en niños, adolescentes y adultos: un análisis comparativo. *Infanc Aprendiz* 2005;28(4):453-69.
30. Villanueva Suárez C, García Sanz J. Especificidad del duelo en la infancia. *Psiquiat Pública* 2000;12(3):219-28.
31. Damon W, Hart D. The development of self-understanding from infancy through adolescence. *Child Development* 1982;53(1):841-64.



## Desayuno, estado nutricional y variables socioeconómicas en alumnos de escuelas primarias de la Ciudad de Salta. Estudio transversal

*Breakfast, nutritional status, and socioeconomic outcome measures among primary school students from the City of Salta. A cross-sectional study*

Dra. Susana J. Gotthelf<sup>a</sup> y Lic. Claudia P. Tempestti<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El contexto socioeconómico y la dinámica familiar son determinantes al considerar los hábitos alimentarios y el estado nutricional de los escolares. En el caso del desayuno, se ha demostrado que omitirlo o realizarlo cada vez más ligero influye desfavorablemente sobre el estado nutricional.

**Objetivo.** Relacionar el hábito del desayuno con el estado nutricional y las variables sociodemográficas en escolares de escuelas públicas urbanas y periurbanas de la Ciudad de Salta.

**Población y métodos.** Estudio descriptivo, transversal. Muestra no probabilística intencional de alumnos de escuelas primarias públicas urbanas y periurbanas (9-13 años, ambos sexos). Variables: desayuno en casa (hábito, calidad "enKid", frecuencia, tiempo), estado nutricional (índice de masa corporal, puntaje z, Organización Mundial de la Salud) y sociodemográficas (tipo de familia, nivel educativo, actividad laboral, hábito del desayuno en el padre/madre, comensalidad). Análisis de frecuencias, asociaciones, regresión logística, OR, IC,  $p < 0,05$ , programas WHO AnthroPlus, SPSS v18.

**Resultados.** Se evaluaron 283 alumnos, 49,8% pertenecientes a escuelas urbanas. Presentaron sobrepeso/obesidad 46,0%. El 55,1% no desayunó en su hogar el día de la evaluación; entre quienes lo hicieron, 79,5% fueron de pobre/muy pobre calidad. Entre los que no desayunaron, 40,7% de las mujeres y 54,7% de los varones presentaron sobrepeso/obesidad. Se observó, en las escuelas de áreas periurbanas, mayor vulnerabilidad socioeconómica y mayor porcentaje de alumnos que concurren sin desayunar.

**Conclusiones.** La probabilidad de no desayunar en el hogar se asoció, finalmente, a familias numerosas, falta de hábito del desayuno en los padres, bajo nivel educativo de la madre, desayunar solos y ser obesos.

**Palabras clave:** *desayuno, escolar, estado nutricional, entorno socioeconómico.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.424>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.424>

a. Departamento de Investigación Epidemiológica Centro Nacional de Investigaciones Nutricionales-ANLIS

**Correspondencia:**  
Dra. Susana J. Gotthelf:  
[susanagotthelf@hotmail.com](mailto:susanagotthelf@hotmail.com)

**Financiamiento:**  
El presente trabajo fue financiado por la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación.

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

Recibido: 27-9-2016  
Aceptado: 6-2-2017

**Cómo citar:** Gotthelf SJ, Tempestti CP. Desayuno, estado nutricional y variables socioeconómicas en alumnos de escuelas primarias de la Ciudad de Salta. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):424-431.

### INTRODUCCIÓN

Los nuevos estilos de vida han dado lugar a cambios en el modelo tradicional de distribución de las comidas, que afectan al hábito del desayuno: se tiende a realizarlo cada vez más ligero u omitirlo. Compartir las comidas, al menos, en el medio urbano, prácticamente, ha desaparecido o se limita a los fines de semana y, aunque ha ido creciendo la influencia del comedor escolar, la familia continúa siendo la principal formadora en relación con los hábitos de alimentación.

Las comidas familiares no solo constituyen un modelo de alimentación, sino que también son un punto de encuentro, con repercusiones que van más allá del ámbito de la salud.<sup>1</sup> Vivir en familia con los padres y desayunar con ellos son factores que se asocian a un mejor hábito de desayuno en los adolescentes.<sup>2</sup>

Entre los numerosos cambios demográficos, los hogares unipersonales muestran una tendencia creciente, así como los extendidos y/o compuestos. Las mujeres como cabeza de familia se han incrementado<sup>3</sup> y, con ello, la proporción de niños en situación de vulnerabilidad. Estos cambios repercuten en la dinámica familiar (mayor participación laboral de las mujeres, menores a cargo de menores) y afectan la salud y, en particular, los hábitos alimenticios. Hoy más del 50% de la población mundial vive en zonas urbanas o periurbanas. Los sectores periurbanos suelen caracterizarse por marginalidad y/o vulnerabilidad

socioeconómica y ambiental, mientras que los indicadores de salud, educación y saneamiento suelen ser mejores en las zonas urbanas.<sup>4</sup>

El desayuno podría definirse como la comida sólida consumida antes de iniciar la jornada laboral o escolar o la realizada antes de las 11:00 h durante los fines de semana<sup>5</sup> o, simplemente, como la primera comida del día; sin embargo, ninguna definición deja entrever la importancia que tiene dentro de la dieta total. Su inclusión de manera diaria y regular se ha asociado con mayor rendimiento físico e intelectual. Su aporte calórico nutricional tiene, además, una estrecha relación con la prevalencia de la obesidad.<sup>6,7</sup>

Nuestro objetivo es relacionar el hábito del desayuno con el estado nutricional y las variables sociodemográficas en escolares de escuelas públicas urbanas y periurbanas de la Ciudad de Salta.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal. Se evaluaron alumnos de 5º, 6º y 7º grado de dos escuelas urbanas y dos periurbanas de la ciudad de Salta (abril/junio de 2015). Muestra no probabilística intencional. Fuente de datos: Primaria.

Criterios de exclusión: tener alguna enfermedad aguda/crónica que afectara al estado nutricional o a la capacidad de responder los cuestionarios.

### Variables

#### Antropométricas

Edad, sexo, estado nutricional. Según el índice de masa corporal (IMC), desnutrición:  $\leq -2 z$ ; normal:  $> -2 z, < +1 z$ ; sobrepeso:  $\geq +1 z$ ; obesidad:  $\geq +2 z$  (curvas de IMC, puntaje Z, Organización Mundial de la Salud –OMS–, según sexo y edad).<sup>8</sup>

Categorías normal/desnutrido (N/D) y sobrepeso/obesidad (S/O).

Se usó una balanza de pie tipo CAM, con capacidad de 150 kg (normas del Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría –SAP–).<sup>9</sup>

#### Desayuno

Hábito: ingesta el día de la encuesta. Sí/no.

Frecuencia: siempre (6-7 días/semana), a veces (2-5 días/semana), nunca (0-1 día/semana).

Calidad: inclusión de, al menos, un alimento del grupo de lácteos, cereales y frutas.

#### Categorías

1. Óptimo: incluyó, al menos, un alimento de

cada uno de los grupos mencionados.

2. Suficiente: faltó un grupo de alimentos.

3. Pobre: faltaron alimentos de dos grupos.

4. Muy pobre: faltaron alimentos de tres grupos.

Tiempo dedicado al desayuno:  $< 5$  minutos /  $5-15$  minutos /  $> 15$  minutos.

Comensalidad: solo/en familia.

### Contexto socioeducativo y familiar

Institucional: ubicación geográfica (urbana/periurbana).

Número de miembros del grupo familiar conviviente: numeroso ( $\geq 6$ ), no numeroso ( $\leq 5$ ).

Tipo de familia: composición nuclear/extendida.

Núcleo conyugal: presencia de uno/dos progenitores, monoparental/biparental/ausencia de padres.

Actividad laboral de los padres/adultos responsables: trabajaban/no trabajaban.

Años de escolaridad de los padres/adultos responsables:  $\geq 12$  años /  $< 12$  años.

Desayuno de los padres/adultos responsables: siempre/a veces/nunca.

Preparación del desayuno: padres/alumnos/otros.

Relevamiento de hábitos de desayuno y contexto: cuestionarios autoadministrados a padres y alumnos, preguntas cerradas y/u opción múltiple.

Avalado por el Comité de Ética del Hospital Público Materno Infantil de Salta. Se solicitaron consentimientos y asentimientos a los participantes.

**Análisis estadístico:** programas SPSS v18 y WHO AnthroPlus. Frecuencias de distribuciones y asociaciones entre variables categóricas,  $\chi^2$  y Fisher. Modelo de regresión logística multivariado para establecer asociaciones entre el hábito del desayuno (variable dependiente), el estado nutricional y las variables sociodemográficas (OR, IC,  $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Se evaluaron 143 mujeres y 140 varones, 49,8% pertenecientes a escuelas urbanas; edad media de 10,84 y de 11,13 años en periurbanas. En estas últimas, no desayunó el día de la encuesta el 64,1% frente al 46,1% en las urbanas. La mayoría de los escolares desayunó a veces en sus hogares y no desayunaron con mayor frecuencia (9,1%) los de áreas periurbanas. El 79,5% de los desayunos fueron de pobre/muy pobre calidad, y prevaleció esta condición (86,3%) en el área periurbana, así

como desayunar solos (8,6%). La prevalencia general de sobrepeso/obesidad fue del 46,0% y de desnutrición, del 2,1% (Tabla 1).

Las diferencias fundamentales que reflejaban la realidad de las familias en el área periurbana fueron años de escolaridad de los padres (el 69,0% de los padres y el 59,7% de las madres de escolares periurbanos no alcanzaron los 12 años de estudio), mayor número de familias extendidas (49,3%), con 6 o más miembros (66,2%) y monoparentales (35,9%) (Tabla 2).

Entre los que no desayunaron, se observó mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad (54,7%) en los varones (Tabla 3).

El análisis bivariado reflejó diferentes asociaciones con el hábito del desayuno. El modelo de regresión logística mostró que la mayor probabilidad de no desayunar en los hogares se asoció a escolares con obesidad y hábito de desayunar solos, ausencia del desayuno, menos de 12 años de estudios en los padres y familia numerosa (Tablas 4 y 5).

## DISCUSIÓN

Es preocupante el número de alumnos que concurrió el día de la valoración a la escuela sin haber desayunado (55,1%). La falta de este hábito se asoció a aspectos familiares desfavorables, y se sumaron la ausencia del desayuno en los padres y la obesidad del alumno.

Al aumentar la edad, aumenta el número de adolescentes que no desayunan, observándose también una tendencia a reducir el contenido y la calidad del mismo.<sup>1</sup>

Datos actuales de España<sup>10</sup> muestran que 8,2% de la población infantojuvenil acude al centro escolar sin haber desayunado y, en México, 19% de niños y adolescentes saltea el desayuno.<sup>11</sup> En Reino Unido, alrededor del 20% de escolares no desayuna o apenas toma alguna bebida o chocolate. Las cifras en distintos estudios británicos y norteamericanos oscilan entre 10% y 30%,<sup>7</sup> con aumento continuo en la frecuencia, en especial, entre adolescentes, y la tendencia es mayor en las chicas y en estratos socioeconómicos bajos.<sup>12</sup>

TABLA 1: Características del desayuno y del estado nutricional según la concurrencia de alumnos a escuelas de áreas urbanas o periurbanas de Salta

VARIABLES	Urbanas (N= 141)		Periurbanas (N= 142)		Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Femenino	71	50,4	72	50,7	143	50,5	0,95
Masculino	70	49,6	70	49,3	140	49,5	
Desayuno							
Sí	76	53,9	51	35,9	127	44,9	0,002*
No	65	46,1	91	64,1	156	55,1	
Frecuencia							
Siempre	48	34,0	38	26,8	86	30,4	0,21
A veces	86	61,0	91	64,1	177	62,5	
Nunca	7	5,0	13	9,1	20	7,1	
Calidad							
Óptimo	1	1,3	0	0,0	1	0,8	9,4
Suficiente	18	23,7	7	25	19,7	0,32	
Pobre	50	65,8	39	13,7	89	70,1	
Muy pobre	7	9,2	5	76,5	9,8	12	
Tiempo dedicado al desayuno							
> 15'	17	12,7	18	14,1	35	13,4	0,91
5-15'	81	60,4	78	60,9	159	60,6	
< 5'	36	26,9	32	25,0	68	26,0	
Comensalidad							
Con familia	128	95,5	117	91,4	245	93,5	0,18
Solo	6	4,5	11	8,6	17	6,5	
Estado nutricional							
Normal	74	52,5	73	51,4	147	51,9	0,82
Desnutrición	3	2,1	3	2,1	6	2,1	
Sobrepeso	41	29,1	37	26,1	78	27,6	
Obesidad	23	16,3	29	20,4	52	18,4	

Frecuencias. Chi cuadrado: \* p < 0,05.

En nuestro país, un estudio en escolares de 5 provincias halló que no más de 15% de los niños realizaban un desayuno de calidad y comprobó que 4/10 escolares salían de sus hogares sin desayunar.<sup>13</sup> El 75% de los alumnos de la ciudad de Santa Fe desayuna todos los días; 21%, a veces, y 4% omite esta comida (datos similares a los recabados en nuestro estudio).<sup>14</sup> De ellos, 34,7%

consumía un desayuno de buena/mejorable calidad;<sup>15</sup> entre nuestros alumnos, 20,5% realizó un desayuno con calidad óptima/suficiente.

La variación en los valores informados podría estar relacionada con diferencias en la edad, población y/o forma de conceptualizar “saltarse el desayuno” utilizado en diferentes estudios.

La obesidad infantil ha sido definida por

TABLA 2: Características de las familias según la concurrencia de alumnos a escuelas de áreas urbanas o periurbanas de Salta

Variables	Urbanas (N= 141)		Periurbanas (N= 142)		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Años de escolaridad del padre							
< 12 años	36	28,8	80	69,0	116	48,1	0,000*
≥ 12 años	89	71,2	36	31,0	125	51,9	
Años de escolaridad de la madre							
< 12 años	27	19,7	80	59,7	107	39,5	0,000*
≥ 12 años	110	80,3	54	40,3	164	60,5	
Trabaja el padre							
Sí	104	97,2	91	91,0	195	94,2	0,057
No	3	2,8	9	9,0	12	5,8	
Trabaja la madre							
Sí	86	62,8	72	58,5	158	60,8	0,48
No	51	37,2	51	41,5	102	39,2	
Desayuna el padre							
Siempre	80	66,1	70	70,7	150	68,2	0,59
A veces	36	29,8	27	27,3	63	28,6	
Nunca	5	4,1	2	2,0	7	1,5	
Desayuna la madre							
Siempre	105	76,6	107	80,5	212	78,5	0,34
A veces	31	22,6	23	17,3	54	20,2	
Nunca	1	0,8	3	2,2	4	1,5	
Tipo de familia							
Nuclear	88	62,4	72	50,7	160	56,5	0,047*
Extendida	53	37,6	70	49,3	123	43,5	
Número de miembros del grupo familiar							
Hasta 5	77	54,6	48	33,8	125	44,2	0,000*
≥ 6	64	45,4	94	66,2	158	55,8	
Núcleo conyugal							
Monoparental	36	25,5	51	35,9	87	30,7	0,045*
Biparental	102	72,3	91	64,1	193	68,2	
Ausencia de padres	3	2,2	0	0,0	3	1,1	
Responsabilidad de la preparación del desayuno							
Padres	123	87,2	120	84,5	243	85,9	0,08
Alumnos	11	7,8	6	4,2	17	6,0	
Otros	7	5,0	16	11,3	23	8,1	

Frecuencias. Chi cuadrado: \* p < 0,05.

TABLA 3: Desayuno y estado nutricional según el sexo en alumnos de escuelas públicas de Salta

Total N= 283	Sexo	Estado nutricional				Total		Valor de p
		Normonutridos		Sobrepeso/obesidad		n	%	
		n	%	n	%			
Desayuna	Femenino	38	61,3	24	38,7	62	100,0	0,23
	Masculino	33	50,8	32	49,2	65	100,0	
No desayuna	Femenino	48	59,3	33	40,7	81	100,0	0,082
	Masculino	34	45,3	41	54,7	75	100,0	

Chi cuadrado: p < 0,05.

la OMS como la epidemia del siglo XXI. "El 10% de los niños del mundo en edad escolar tienen exceso de grasa corporal con riesgo aumentado de desarrollar enfermedades crónicas".<sup>16</sup> En Argentina, 1/10 preescolares presenta obesidad.<sup>17</sup> Aunque es una patología multifactorial, los determinantes sociales (bajo nivel socioeconómico) y los estilos de vida (dieta no saludable, no desayunar o desayuno

insuficiente, sedentarismo) juegan un papel importante y se asocian a obesidad en la infancia/adolescencia. No desayunar lleva a ingestas energéticas no recomendadas entre horas o mayor ingesta calórica en las siguientes comidas del día, con el consiguiente aumento de peso.<sup>18</sup>

La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2004-2005) reveló el problema en el país y evidenció la prevalencia de la obesidad sobre

TABLA 4: Desayuno y variables sociodemográficas en alumnos de escuelas públicas de Salta

Variables	Desayuna		No desayuna		Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Femenino	62	43,4	81	56,6	143	50,5	0,60
Masculino	65	46,4	75	53,6	140	49,5	
Contexto institucional							
Urbano	76	53,9	65	46,1	141	49,8	0,002*
Periurbano	51	35,9	91	64,1	142	50,2	
Comensalidad							
Con familia	121	49,4	124	50,6	245	93,5	0,046*
Solo	4	23,5	13	76,5	17	6,5	
Años de escolaridad del padre							
< 12 años	52	44,8	64	55,2	116	48,1	0,62
≥ 12 años	60	48,0	66	52,0	125	51,9	
Años de escolaridad de la madre							
< 12 años	40	37,4	67	62,6	107	39,5	0,033*
≥ 12 años	83	50,6	81	48,4	164	60,5	
Trabaja el padre							
Sí	95	48,7	100	51,3	195	94,2	0,93
No	6	50,0	6	50,0	12	5,8	
Trabaja la madre							
Sí	79	50,0	79	50,0	158	60,8	0,16
No	42	41,2	60	58,8	102	39,2	
Desayuna el padre							
Siempre	84	56,0	66	44,0	150	68,2	0,004*
A veces	22	34,9	41	65,1	63	28,6	
Nunca	1	14,3	6	85,7	7	3,2	
Desayuna la madre							
Siempre	108	50,9	104	49,1	212	78,5	0,002*
A veces	13	24,1	41	75,9	54	20,0	
Nunca	2	50,0	2	50,0	4	1,5	
Composición familiar							
Nuclear	82	51,3	78	48,7	160	56,5	0,014*
Extendida	45	36,6	78	63,4	123	43,5	
Núcleo conyugal							
Monoparental	29	33,3	58	66,7	87	30,7	0,007*
Biparental	98	50,8	95	49,2	193	68,2	
Ausencia de padres	0	0,0	3	100,0	3	1,1	
Número de miembros del grupo familiar							
Hasta 5	70	56,0	55	44,0	125	44,2	0,001*
≥ 6	57	36,1	101	63,9	158	55,8	
Preparación del desayuno							
Padres	116	47,7	127	52,3	243	85,9	0,033*
Alumnos	3	17,6	14	82,4	17	6,0	
Otros	8	34,8	15	65,2	23	8,1	

Frecuencias. Chi cuadrado: \* p < 0,05.

la desnutrición.<sup>19</sup> Mientras que la 2ª Encuesta Mundial de Salud Escolar<sup>20</sup> reflejó 28,6% de sobrepeso y 5,9% de obesidad. Kovalskys<sup>21</sup> observó que 20,8% de los adolescentes presentaban sobrepeso y 5,4%, obesidad, cifras menores a las relevadas en nuestro estudio, que, alarmantemente, mostró prevalencias de obesidad del 18,4%, sin diferencias entre escuelas urbanas o periurbanas.

Tanto la *American Academy of Pediatrics*<sup>22</sup> como las *Guías alimentarias para la población argentina*<sup>23</sup> recomiendan realizar el desayuno diariamente para prevenir la obesidad en los niños y destacan la importancia de incorporar alimentos de todos los grupos. Estudios han postulado que existe mayor porcentaje de niños obesos que omiten el desayuno en comparación con niños de peso normal, y se identifica este hábito como factor protector para un adecuado estado nutricional.

Tanto en EE. UU.<sup>7</sup> como en Grecia,<sup>24</sup> la prevalencia de obesidad fue significativamente mayor en niños y adolescentes que omitían el desayuno en comparación con los que desayunaban, mientras que, en Brasil,<sup>25</sup> el desayuno presentó relación inversa con el exceso de peso. En nuestros escolares, entre los que no desayunaron, 40,7% de las mujeres y 54,7% de los varones presentaron sobrepeso/obesidad.

“ Toda persona tiene derecho a un nivel de vida adecuado que le asegure, al igual que a

su familia, la salud y el bienestar, en especial, la alimentación”.<sup>26</sup> Las familias que se ubican en los cordones periurbanos y de menor nivel socioeconómico presentan más dificultades para implementar estilos de vida saludables y menos acceso a una alimentación variada. Nuestro estudio reveló que, en las escuelas de áreas periurbanas, 64,1% de los alumnos no habían desayunado el día de la encuesta, versus 46,1% de las urbanas ( $p=0002$ ).

Según el *Estudio enKid*,<sup>10</sup> la cantidad y calidad del desayuno está condicionada por la presencia de los padres y mejor nivel socioeconómico y cultural de la familia. Datos del Proyecto ENERGY,<sup>27</sup> sobre adolescentes en Europa, observaron una relación positiva entre el nivel educativo de los padres, el consumo de desayuno y la participación en deportes.

Nuestro trabajo reflejó una asociación entre los años de estudio de los padres y las características del núcleo conyugal y la falta del hábito del desayuno. Se insistió sobre las características familiares, dado que ejercían un importante efecto sobre la salud y la conducta de sus miembros, incluidos los hábitos alimentarios. Las familias que presentaban mayores privaciones económicas no garantizaban la presencia diaria ni la calidad del desayuno. Se encontraron como factores determinantes asociados a no desayunar el hecho de pertenecer a familias numerosas y la ausencia

TABLA 5: Modelo de regresión logística en relación con la falta del hábito del desayuno en alumnos de escuelas públicas de Salta

Variables	OR	IC 95%		Valor de p
		Límite inferior	Límite superior	
Familia numerosa				
Hasta 5 miembros	1			
≥ 6 Miembros	2,42	1,26	4,62	0,008*
Desayuna el padre				
Siempre	1			
A veces/nunca	3,68	1,82	7,47	0,000*
Desayuna la madre				
Siempre	1			
A veces/nunca	2,29	0,93	5,60	0,07
Años de escolaridad de la madre				
≥ 12 años	1			
< 12 años	1,84	0,96	3,51	0,066
Comensalidad				
Con familia	1			
Solo	3,71	0,84	16,27	0,083
Estado nutricional				
Normal/desnutrición	1			
Sobrepeso	0,83	0,40	1,72	0,62
Obesidad	2,91	1,21	6,98	0,017*

\*  $P < 0,05$ .

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

del desayuno en los padres.

Resultados similares revelan Quintero-Gutiérrez,<sup>11</sup> en los que el porcentaje mayor de estudiantes que salteaban el desayuno era de regiones de mayor pobreza y miembros de familias más numerosas. Una familia extensa en un ambiente económico adverso reducía las oportunidades de elección de alimentos suficientes/saludables. En Finlandia,<sup>28</sup> se demostró que el acto de desayunar en los padres era el factor asociado más importante al hábito en los hijos.

Al estudiar la relación entre el estado nutricional y el hábito del desayuno, se observó que, en escolares con obesidad, la probabilidad de no haber desayunado en el día era 2,91 veces mayor en comparación con los normnutridos. Berta y col.,<sup>14</sup> al estudiar la dependencia entre la frecuencia de desayuno y el estado nutricional, observaron mayor riesgo de sobrepeso/obesidad en aquellos que no desayunaban diariamente frente a los que sí lo hacían (OR 1,48). Si bien el presente análisis se realizó tomando como variable dependiente el hábito del desayuno, diferentes trabajos<sup>29</sup> sugirieron que la asociación entre la omisión del desayuno y la prevalencia de sobrepeso/obesidad era global, independientemente de las diferencias socioeconómicas y culturales entre distintos países.

Por las características del tipo de estudio, los resultados no permitieron hacer inferencias a la población escolar general, ya que la muestra fue representativa solo de los alumnos de las escuelas estudiadas.

## CONCLUSIÓN

Entre los alumnos de las escuelas relevadas, existió una relación entre la omisión del acto de desayunar, las variables sociodemográficas y el estado nutricional. Esta situación estuvo estrechamente ligada a las características de la vida cotidiana actual: familias extensas, hábito del desayuno en los padres, su escolaridad y comensalidad en familia. ■

## REFERENCIAS

- Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ. La comida en familia: algo más que comer juntos. *Acta Pediatr Esp* 2006;64(11):554-8.
- Pearson N, Biddle SJ, Gorely T. Family correlates of breakfast consumption among children and adolescents. A systematic review. *Appetite* 2009;52(1):1-7.
- INDEC. Encuesta Nacional de Gastos de los Hogares 2012/13. [Acceso: noviembre 2015]. Disponible en: [https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/196146/953301/file/engho\\_25\\_04\\_14.pdf](https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/196146/953301/file/engho_25_04_14.pdf).
- Castronovo R. Los espacios periurbanos. Análisis de un sector periurbano de Tandil. Argentina. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://observatoriogeograficoamericalatina.org.mx/egal8/Geografiasocioeconomica/Geografiaurbana/48.pdf>.
- Carbajal Azcona A, Pinto Fontanillo JA. Nutrición y Salud: El Desayuno saludable. Madrid: Instituto Nacional de Salud Pública. <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheadervalue1=filename%3D018.pdf&blobwhere=1119147688088&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>.
- Leidy HJ. The Benefits of Breakfast Consumption to Combat Obesity and Diabetes in Young People. *Am J Lifestyle Med* 2013;7(2):99-103.
- Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, et al. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2005;105(5):743-60.
- World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/growthref>.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. El desayuno en la población infantil y juvenil española. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Desayuno y equilibrio alimentario: Estudio en Kid. Barcelona: Masson; 2000:45-73.
- Quintero-Gutiérrez AG, González-Rosendo G, Rodríguez-Murguía NA, et al. Omisión del desayuno, estado nutricional y hábitos alimentarios de niños y adolescentes de escuelas públicas de Morelos, México. *CYTA J Food* 2014;12(3):256-62.
- Galiano Segovia MJ, Moreno Villares JM. El desayuno en la infancia: más que una buena costumbre. *Acta Pediatr Esp* 2010;68(8):403-8.
- Britos S. Importancia del desayuno en la nutrición y educabilidad de los escolares. CEPEA. Centro de Estudios sobre Políticas y Economía de la Alimentación. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://cepea.com.ar/cepea/wp-content/uploads/2014/09/dossier-desayuno.pdf>.
- Berta EE, Fugas VA, Walz F, et al. Estado nutricional de escolares y su relación con el hábito y calidad del desayuno. *Rev Chil Nutr* 2015;42(1):45-52.
- Fugas V, Berta E, Walz F, et al. Hábito y calidad del desayuno en alumnos de dos escuelas primarias públicas de la ciudad de Santa Fe. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):502-7.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl 1):4-104.
- Ministerio de Salud de la Nación. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. Orientaciones para su prevención, diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria de la Salud. 2013. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000378cnt-sobrepeso-obesidad-ninos.pdf>.
- Deshmukh-Taskar PR, Nicklas TA, O'Neil CE, et al. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumption with nutrient intake and weight status in children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Am Diet Assoc* 2010;110(6):869-78.
- Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2007. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-ennys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
- Ministerio de Salud de la Nación. 2.ª Encuesta Mundial de Salud Escolar. Argentina 2012. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/>

- ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09\_informe-EMSE-2012.pdf.
21. Kovalskys I, Bay L, Rausch Herscovici C, et al. Prevalencia de obesidad en una población de 10 a 19 años en la consulta pediátrica. *Rev Chil Pediatr* 2005;76(3):324-5.
  22. Barlow SE, Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 2007;120(Suppl 4):S164-92.
  23. Ministerio de Salud de la Nación. Mensajes y gráficas de las Guías alimentarias para la población argentina. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/ent/index.php/informacion-para-ciudadanos/diabetes/482-mensajes-y-grafica-de-las-guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina>.
  24. Kyriazis I, Rekleiti M, Saridi M, et al. Prevalence of obesity in children aged 6-12 years in Greece: nutritional behaviour and physical activity. *Arch Med Sci* 2012;8(5):859-64.
  25. Cardoso LO, Engstrom EM, Leite IC, et al. Factores socioeconómicos, demográficos, ambientales e comportamentais associados ao excesso de peso em adolescentes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Epidemiol* 2009;12(3):378-403.
  26. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2012. Niñas y niños en un mundo urbano. [Acceso: 7 de febrero de 2017]. Disponible en: [https://www.unicef.org/spanish/sowc2012/pdfs/SOWC-2012-Main-Report-LoRes-PDF\\_SP\\_01052012.pdf](https://www.unicef.org/spanish/sowc2012/pdfs/SOWC-2012-Main-Report-LoRes-PDF_SP_01052012.pdf).
  27. Fernández-Alvira, Te Velde SJ, De Bourdeaudhuij I, et al. Parental education associations with children's body composition: mediation effects of energy balance-related behaviors within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:80.
  28. Keski-Rahkonen, Kaprio J, Rissanen A, et al. Breakfast skipping and health compromising behaviors in adolescents and adults. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(7):842-53.
  29. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, et al. Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: A meta-analysis. *Prev Med* 2011;53(4-5):260-7.



## La Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB) procura la revalorización de las publicaciones científicas impresas y virtuales de nuestro país

Para ello, entre otros, nos proponemos los siguientes objetivos:

- \* **Incentivar la interacción y solidaridad** entre los editores científicos de la Argentina;
- \* **Perfeccionar sin límites la calidad de los contenidos** de las revistas científicas existentes, discontinuadas o que pretendan editarse;
- \* Obtener el **apoyo económico de los correspondientes organismos del Estado Nacional** para el progreso editorial y la distribución postal de las revistas biomédicas producidas por instituciones educativas, asociaciones profesionales y editoriales de nuestro país;
- \* Recibir en las revistas especializadas que correspondan las **pautas publicitarias oficiales y privadas vinculadas con la medicina y la salud pública**;
- \* Recuperar a las **revistas argentinas como destino prioritario de publicación** de las investigaciones básicas o clínicas elaboradas por autores locales;
- \* Forjar el **sistema argentino de calificación y clasificación de artículos científicos** publicados en medios especializados locales y latinoamericanos;
- \* Lograr el **respaldo oficial de los ministerios nacionales** de Ciencia y Tecnología, Salud, Educación, Comunicaciones (Internet y Correo Argentino) y **Agencia Télam**, como también de **las comisiones legislativas de la Nación y provinciales** relacionadas con los temas de nuestra competencia;
- \* **Profundizar o iniciar tratativas con las autoridades de las principales universidades y facultades** relacionadas con la medicina y la salud con el fin de sumarlas a las aspiraciones de AAEB.

### Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB)

Av. Belgrano 430, 9° (1092) CABA, Argentina  
+54 11 4343 5767 - [aaeb@siicsalud.com](mailto:aaeb@siicsalud.com)

#### Consejo de Dirección (interino)

Comisión Ejecutiva: *Ernesto Bersusky, Héctor A. Bonaccorsi, Luis María Carnelli, Raúl Costamagna, Silvia Falasco, Carlos Lazzarino, Pablo Martino, Luisa Plantalech, Carlos Rodríguez, Ariel Sánchez*

*Rafael Bernal Castro*

Presidente

AAEB: Inscripción IGJ: En trámite



# Breakfast, nutritional status, and socioeconomic outcome measures among primary school students from the City of Salta. A cross-sectional study

Susana J. Gotthelf, M.D.<sup>a</sup> and Claudia P. Tempestti, B.S.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Socioeconomic context and family dynamics are determining factors when considering eating habits and nutritional status among students. It has been demonstrated that skipping breakfast or having a light breakfast has an unfavorable impact on nutritional status.

**Objective.** To establish a relationship among breakfast, sociodemographic outcome measures, and nutritional status among students attending public schools in the urban and peri-urban areas of the City of Salta.

**Population and methods.** Descriptive, cross-sectional study. Purposive, non-probability sampling of students attending urban and peri-urban primary schools (aged 9-13, boys and girls).

**Outcome measures:** breakfast at home (habit, "enKid" breakfast quality, frequency, duration), nutritional status (body mass index, Z-score, World Health Organization), and sociodemographic outcome measures (family type, level of education, employment, parents' breakfast habit, commensality). Analysis of frequency, associations, logistic regression, odds ratio, confidence interval,  $p < 0.05$ , WHO AnthroPlus and SPSS v18 software.

**Results.** Two hundred and eighty-three students were assessed; 49.8% attended urban schools. Overweight or obesity was observed in 46.0%. Also, 55.1% skipped breakfast at home on the day of the assessment; among those who did have breakfast, 79.5% had a poor or very-poor quality meal. Among those who skipped breakfast, 40.7% of the girls and 54.7% of the boys were overweight or obese. A greater socioeconomic vulnerability and a higher percentage of students who attended school without having breakfast were observed in peri-urban schools.

**Conclusions.** Eventually, the probability of skipping breakfast was associated with having a large family, absence of parental breakfast habit, a low level of maternal education, having breakfast alone, and being obese.

**Key words:** breakfast, student, nutritional status, socioeconomic context.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.424>

**To cite:** Gotthelf SJ, Tempestti CP. Breakfast, nutritional status, and socioeconomic outcome measures among primary school students from the City of Salta. A cross-sectional study. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):424-431.

- a. Department of Epidemiological Research of the National Center for Nutrition Research-National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS).

**E-mail address:**  
Susana J. Gotthelf, M.D.:  
susanagotthelf@hotmail.com

**Funding:**  
This study was funded by the ANLIS.

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 9-27-2016  
Accepted: 2-6-2017

## INTRODUCTION

New lifestyles have resulted in changes in the traditional meal distribution pattern, which have an impact on the breakfast habit: people now eat a light breakfast or even skip it. In urban areas, the practice of eating at the same table has disappeared or become restricted to weekends, and although school cafeterias are now more relevant, the family still plays the main role in the development of eating habits.

Family meals do not only account for an eating model, they are also a meeting point and have implications which go beyond the health setting.<sup>1</sup> Living together as a family with your parents and eating breakfast with them are factors associated with a better breakfast habit among adolescents.<sup>2</sup>

Among other numerous demographic changes, there are now more single-parent households, as well as extended and/or compound families. Women-headed households have also increased<sup>3</sup> together with the proportion of children in situations of vulnerability. These changes have an impact on family dynamics (increased women's labor force participation, minors in charge of minors) and on health, specifically on eating habits. At present, more than 50% of the worldwide population lives in urban or peri-urban areas. Peri-urban areas are characterized by marginalization and/or socioeconomic and environmental vulnerability whereas health, education, and hygiene indicators are usually better in urban areas.<sup>4</sup>

Breakfast may be defined as a solid meal eaten before starting the work or school day or before 11:00 am on

the weekends<sup>5</sup> or simply the first meal of the day; however, no definition underscores the importance of breakfast in the overall diet. Eating breakfast on a daily and regular basis has been associated with a better physical and intellectual performance. Its calorie intake is also closely related to the prevalence of obesity.<sup>6,7</sup>

The objective of this study was to establish a relationship among breakfast habit, nutritional status, and sociodemographic outcome measures among students attending public schools in the urban and peri-urban areas of the City of Salta.

## POPULATION AND METHODS

Descriptive, cross-sectional study. Students attending 5<sup>th</sup>, 6<sup>th</sup>, and 7<sup>th</sup> grade in two urban and two peri-urban schools from the City of Salta (April/June 2015) were assessed. This was a purposive, non-probability sample. Data source: primary.

Exclusion criteria: having an acute or chronic disease that affected nutritional status or the ability to complete questionnaires.

### Outcome measures

#### Anthropometric

Age, sex, nutritional status. As per body mass index (BMI), malnutrition:  $\leq -2$  Z-score; normal nutritional status:  $> -2$  Z-score,  $< +1$  Z-score; overweight:  $\geq +1$  Z-score; obesity:  $\geq +2$  Z-score (BMI curves, Z-score, World Health Organization [WHO], by age and sex).<sup>8</sup>

Categories: normal nutrition/malnutrition (NW/M) and overweight/obesity (O/O).

A CAM 150 kg standing scale was used, as per the rules of the National Committee for Growth and Development of the Argentine Society of Pediatrics (Sociedad Argentina de Pediatría, SAP).<sup>9</sup>

#### Breakfast

Habit: eating breakfast on the day of the survey. Yes/no.

Frequency: always (6-7 days/week), sometimes (2-5 days/week), never (0-1 day/week).

Quality: including at least one dairy product, cereals, and fruits.

#### Categories

1. Ideal: including at least one product of each food group mentioned above.
2. Satisfactory: missing one food group.
3. Poor: missing two food groups.

4. Very poor: missing three food groups.

Breakfast duration:  $< 5$  minutes / 5-15 minutes /  $> 15$  minutes.

#### Commensality: eating alone/together as a family

Socioeducational and family context

Institutional: geographic location (urban/peri-urban area).

Number of family members sharing the household: large ( $\geq 6$ ), not large ( $\leq 5$ ).

Family type: nuclear/extended household.

Parental hub: presence of one/two parents, single-parent/two-parent, absence of parents.

Employment status of parents/adults in charge: working/not working.

Years of education completed by the parents/adults in charge:  $\geq 12$  years/ $< 12$  years.

Breakfast habit practiced by the parents/adults in charge: always/sometimes/never.

Breakfast preparation: parents/students/other.

Assessment of breakfast habits and setting: self-administered questionnaires completed by parents and students, close-ended and/or multiple choice questions.

This study was endorsed by the Ethics Committee of Hospital Público Materno Infantil de Salta. Informed consents and assents were obtained from participants.

**Statistical analysis:** the SPSS v18 and WHO AnthroPlus software were used. Distribution frequency and associations among categorical outcome measures,  $\chi^2$  test, and Fisher's test. Multivariate logistic regression model to establish the association among breakfast habit (dependent outcome measure), nutritional status, and sociodemographic outcome measures (odds ratio [OR], confidence interval [CI],  $p < 0.05$ ).

## RESULTS

A total of 143 girls and 140 boys were assessed; 49.8% attended urban schools. The mean age of students from urban schools was 10.84 years, and from peri-urban schools, 11.13 years. In the latter, 64.1% of students skipped breakfast on the day of the survey compared to 46.1% from urban schools. Most students sometimes had breakfast at home, and those from peri-urban areas skipped breakfast more often (9.1%). Besides, 79.5% of breakfasts were of a poor/very poor quality; this was more prevalent (86.3%) in the peri-urban area, as well as eating breakfast alone (8.6%). The overall prevalence of overweight/obesity was

46.0%, and that of malnutrition, 2.1% (Table 1).

The main differences observed in relation to the reality of families from peri-urban areas were the number of years of education completed by parents (69.0% of fathers and 59.7% of mothers of students from peri-urban students had not completed 12 years of education), the higher number of extended families (49.3%), with 6 or more family members (66.2%), and single-parent households (35.9%) (Table 2).

Among students who skipped breakfast, boys showed a greater prevalence of overweight/obesity (54.7%) (Table 3).

The bivariate analysis reflected different associations with the breakfast habit. The logistic regression model showed that a higher probability of skipping breakfast was associated with obesity, having breakfast alone, absence of breakfast habit, parents who had not completed 12 years of education, and having a large family (Tables 4 and 5).

## DISCUSSION

It is concerning to see the number of students who skipped breakfast on the day of the survey (55.1%). The absence of this habit was associated with unfavorable family aspects, in addition to the absence of the parental breakfast habit and the presence of obesity in students.

As children get older, the number of adolescents who skip breakfast increases, together with a trend to reducing breakfast content and quality.<sup>1</sup>

Present data from Spain<sup>10</sup> show that 8.2% of the child and adolescent population attend school without eating breakfast; in Mexico, 19% of children and adolescents skip breakfast.<sup>11</sup> In the United Kingdom, approximately 20% of students do not have breakfast or only drink chocolate or some other beverage. The figures from different studies conducted in Great Britain and the United States range between 10% and 30%,<sup>7</sup> with a continuous increase in the frequency, especially

TABLE 1: Characteristics of breakfast and nutritional status among students by school location in urban or peri-urban areas in the City of Salta

Outcome measures	Urban (N= 141)		Peri-urban (N= 142)		Total		p value
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Female	71	50.4	72	50.7	143	50.5	0.95
Male	70	49.6	70	49.3	140	49.5	
Breakfast							
Yes	76	53.9	51	35.9	127	44.9	0.002*
No	65	46.1	91	64.1	156	55.1	
Frequency							
Always	48	34.0	38	26.8	86	30.4	
Sometimes	86	61.0	91	64.1	177	62.5	0.21
Never	7	5.0	13	9.1	20	7.1	
Quality							
Ideal	1	1.3	0	0.0	1	0.8	
Satisfactory	18	23.7	7	25	19.7	0.32	
Poor	50	65.8	39	13.7	89	70.1	
Very poor	7	9.2	5	76.5	9.8	12	9.4
Breakfast duration							
> 15'	17	12.7	18	14.1	35	13.4	
5-15'	81	60.4	78	60.9	159	60.6	0.91
< 5'	36	26.9	32	25.0	68	26.0	
Commensality							
Together as a family	128	95.5	117	91.4	245	93.5	0.18
Alone	6	4.5	11	8.6	17	6.5	
Nutritional status							
Normal	74	52.5	73	51.4	147	51.9	
Malnutrition	3	2.1	3	2.1	6	2.1	0.82
Overweight	41	29.1	37	26.1	78	27.6	
Obesity	23	16.3	29	20.4	52	18.4	

Frequencies.  $\chi^2$  test: \*  $p < 0.05$ .

among adolescents; the trend goes upwards among girls and low socioeconomic populations.<sup>12</sup>

In Argentina, a study conducted in students from 5 provinces found that not more than 15% of children had a good-quality breakfast and

confirmed that 4/10 students left home for school without having breakfast.<sup>13</sup> In the city of Santa Fe, 75% of students eat breakfast every day; 21%, sometimes; and 4%, skip breakfast (similar to the findings of our study).<sup>14</sup> Of these, 34.7% had a

TABLE 2: Characteristics of families by school location in urban or peri-urban areas in the City of Salta

Outcome measures	Urban (N= 141)		Peri-urban (N= 142)		Total		p value
	N	%	N	%	N	%	
Years of education completed by the father							
< 12 years	36	28.8	80	69.0	116	48.1	0.000*
≥ 12 years	89	71.2	36	31.0	125	51.9	
Years of education completed by the mother							
< 12 years	27	19.7	80	59.7	107	39.5	0.000*
≥ 12 years	110	80.3	54	40.3	164	60.5	
Does the father work?							
Yes	104	97.2	91	91.0	195	94.2	0.057
No	3	2.8	9	9.0	12	5.8	
Does the mother work?							
Yes	86	62.8	72	58.5	158	60.8	0.48
No	51	37.2	51	41.5	102	39.2	
Does the father have breakfast?							
Always	80	66.1	70	70.7	150	68.2	0.59
Sometimes	36	29.8	27	27.3	63	28.6	
Never	5	4.1	2	2.0	7	1.5	
Does the mother have breakfast?							
Always	105	76.6	107	80.5	212	78.5	0.34
Sometimes	31	22.6	23	17.3	54	20.2	
Never	1	0.8	3	2.2	4	1.5	
Family type							
Nuclear	88	62.4	72	50.7	160	56.5	0.047*
Extended	53	37.6	70	49.3	123	43.5	
Number of family members							
Up to 5	77	54.6	48	33.8	125	44.2	0.000*
≥ 6	64	45.4	94	66.2	158	55.8	
Parental hub							
Single-parent	36	25.5	51	35.9	87	30.7	0.045*
Two-parent	102	72.3	91	64.1	193	68.2	
Absence of parents	3	2.2	0	0.0	3	1.1	
Responsibility for preparing breakfast							
Parents	123	87.2	120	84.5	243	85.9	0.08
Students	11	7.8	6	4.2	17	6.0	
Other	7	5.0	16	11.3	23	8.1	

Frequencies.  $\chi^2$  test: \* p < 0.05.

TABLE 3: Breakfast and nutritional status by sex among public school students from Salta

Total N= 283	Sex	Nutritional status				Total		p value
		Normal		Overweight/obesity		n	%	
		n	%	n	%			
Has breakfast	Female	38	61.3	24	38.7	62	100.0	0.23
	Male	33	50.8	32	49.2	65	100.0	
Skips breakfas	Female	48	59.3	33	40.7	81	100.0	0.082
	Male	34	45.3	41	54.7	75	100.0	

$\chi^2$  test: p < 0.05.

good- or improvable-quality breakfast.<sup>15</sup> Among the students in our study, 20.5% had an ideal- or satisfactory-quality breakfast.

The variation in reported values may be related to differences in age, population, and/or the “skipping breakfast” concept used in different studies.

The WHO has defined childhood obesity as the epidemic of the 21<sup>st</sup> century. “Worldwide, 10% of school-age children have excess body fat and an increased risk for chronic diseases.”<sup>16</sup> In Argentina, 1/10 preschoolers is obese.<sup>17</sup> Although the etiology of obesity is multifactorial, social determinants (low socioeconomic level) and

TABLE 4: Breakfast and sociodemographic outcome measures among public school students from Salta

Outcome measures	Has breakfast		Skips breakfast		Total		p value
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Female	62	43.4	81	56.6	143	50.5	0.60
Male	65	46.4	75	53.6	140	49.5	
Institutional context							
Urban	76	53.9	65	46.1	141	49.8	0.002*
Peri-urban	51	35.9	91	64.1	142	50.2	
Commensality							
Together as a family	121	49.4	124	50.6	245	93.5	0.046*
Alone	4	23.5	13	76.5	17	6.5	
Years of education completed by the father							
< 12 years	52	44.8	64	55.2	116	48.1	0.62
≥ 12 years	60	48.0	66	52.0	125	51.9	
Years of education completed by the mother							
< 12 years	40	37.4	67	62.6	107	39.5	0.033*
≥ 12 years	83	50.6	81	48.4	164	60.5	
Does the father work?							
Yes	95	48.7	100	51.3	195	94.2	0.93
No	6	50.0	6	50.0	12	5.8	
Does the mother work?							
Yes	79	50.0	79	50.0	158	60.8	0.16
No	42	41.2	60	58.8	102	39.2	
Does the father have breakfast?							
Always	84	56.0	66	44.0	150	68.2	
Sometimes	22	34.9	41	65.1	63	28.6	0.004*
Never	1	14.3	6	85.7	7	3.2	
Does the mother have breakfast?							
Always	108	50.9	104	49.1	212	78.5	
Sometimes	13	24.1	41	75.9	54	20.0	0.002*
Never	2	50.0	2	50.0	4	1.5	
Household composition							
Nuclear	82	51.3	78	48.7	160	56.5	
Extended	45	36.6	78	63.4	123	43.5	0.014*
Parental hub							
Single-parent	29	33.3	58	66.7	87	30.7	
Two-parent	98	50.8	95	49.2	193	68.2	0.007*
Absence of parents	0	0.0	3	100.0	3	1.1	
Number of family members							
Up to 5	70	56.0	55	44.0	125	44.2	0.001*
≥ 6	57	36.1	101	63.9	158	55.8	
Breakfast preparation							
Parents	116	47.7	127	52.3	243	85.9	
Students	3	17.6	14	82.4	17	6.0	0.033*
Other	8	34.8	15	65.2	23	8.1	

Frequencies.  $\chi^2$  test: \* p < 0.05.

lifestyle (unhealthy diet, skipping breakfast or having a poor breakfast, sedentary habits) play a major role and are associated with obesity in childhood and adolescence. Skipping breakfast results in an unrecommended calorie intake between meals or a higher calorie intake in the following meals, thus triggering weight gain.<sup>18</sup>

The National Survey on Nutrition and Health (2004-2005) revealed the problem in Argentina and evidenced the prevalence of obesity over malnutrition.<sup>19</sup> Meanwhile, the Second Worldwide Survey on School Health<sup>20</sup> reflected a 28.6% and a 5.9% overweight and obesity prevalence, respectively. Kovalskys<sup>21</sup> observed that 20.8% of adolescents were overweight and 5.4% were obese; these figures are lower than those observed in our study, which alarmingly showed that the obesity prevalence reached 18.4%, with no differences between urban and peri-urban schools.

Both the American Academy of Pediatrics<sup>22</sup> and the Food Guidelines for the Argentinean Population<sup>23</sup> recommend having breakfast every day to prevent obesity in children and highlight the relevance of including all food groups. Studies have proposed that a higher percentage of obese children skip breakfast compared to normal weight children, and breakfast is identified as

a protective factor for an adequate nutritional status.

Both in the United States<sup>7</sup> and in Greece,<sup>24</sup> the prevalence of obesity was significantly higher among children and adolescents who skipped breakfast compared to those who had breakfast whereas, in Brazil,<sup>25</sup> breakfast was reversely associated with excess weight. Among students in our study, girls accounted for 40.7% of those who skipped breakfast and 54.7% of boys were overweight or obese.

“Everyone has the right to a standard of living adequate for the health and well-being of himself and of his family, including food.”<sup>26</sup> Families living in the peri-urban areas and who have a lower socioeconomic level find it harder to practice a healthier lifestyle, and their access to a varied diet is limited. Our study showed that, in peri-urban schools, 64.1% of students had skipped breakfast on the day of the survey compared to 46.1% of those from urban schools ( $p= 0002$ ).

As per the enKid study,<sup>10</sup> the quantity and quality of breakfast are conditioned by the presence of parents and a better family socioeconomic and cultural level. Data obtained from the ENERGY project,<sup>27</sup> conducted in European adolescents, found a positive relationship among parental level of education,

TABLE 5: Logistic regression model in relation to the absence of breakfast habit among public school students from Salta

Outcome measures	OR	95% CI		p value
		Lower limit	Upper limit	
Large family				
Up to 5 family members	1			
≥ 6 family members	2.42	1.26	4.62	0.008*
Does the father have breakfast?				
Always	1			
Sometimes / never	3.68	1.82	7.47	0.000*
Does the mother have breakfast?				
Always	1			
Sometimes / never	2.29	0.93	5.60	0.07
Years of education completed by the mother				
≥ 12 years	1			
< 12 years	1.84	0.96	3.51	0.066
Commensality				
Together as a family	1			
Alone	3.71	0.84	16.27	0.083
Nutritional status				
Normal / malnutrition	1			
Overweight	0.83	0.40	1.72	0.62
Obesity	2.91	1.21	6.98	0.017*

\* P < 0.05.

OR: odds ratio; CI: confidence interval

breakfast habit, and participation in sporting activities.

Our study showed an association among the number of years of education completed by the parents, the characteristics of the parental hub, and the absence of breakfast habit. Family characteristics were underscored because these had a major impact on family members' health and behavior, including eating habits. Families deeply affected by economic deprivation were not able to warrant a daily, good-quality breakfast. Determining factors associated with skipping breakfast included being part of a large family and the absence of parental breakfast habit.

Results obtained by Quintero-Gutiérrez<sup>11</sup> were similar in that the percentage of students skipping breakfast came from poorer regions and larger families. An extended family in an adverse economic context reduced the possibility of choosing sufficient/healthy food. In Finland,<sup>28</sup> it was demonstrated that sharing breakfast with parents was the most relevant factor associated with the breakfast habit in their children.

The assessment of the relationship between nutritional status and breakfast habit showed that the probability of skipping breakfast was 2.91 times higher among obese students compared to normal weight students. Berta et al.<sup>14</sup> studied the dependency ratio between breakfast frequency and nutritional status and observed a higher risk for overweight/obesity among those who skipped breakfast on a daily basis compared to those who had breakfast (OR: 1.48). Although this analysis used the breakfast habit as dependent outcome measure, other studies<sup>29</sup> suggested that the association between skipping breakfast and the overweight/obesity prevalence was global, regardless of socioeconomic and cultural differences among countries.

Given this study's characteristics, it was not possible to make inferences about the general student population; the study sample was representative only of the studied schools.

## CONCLUSION

Among students from assessed schools, a relationship was observed among the habit of skipping breakfast, sociodemographic outcome measures, and nutritional status. This situation was closely related to the characteristics of modern life: extended families, breakfast habit in the parents, level of parental education, and eating together as a family. ■

## REFERENCES

- Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ. La comida en familia: algo más que comer juntos. *Acta Pediatr Esp* 2006;64(11):554-8.
- Pearson N, Biddle SJ, Gorely T. Family correlates of breakfast consumption among children and adolescents. A systematic review. *Appetite* 2009;52(1):1-7.
- INDEC. Encuesta Nacional de Gastos de los Hogares 2012/13. [Accessed on: November 2015]. Available at: [https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/196146/953301/file/engho\\_25\\_04\\_14.pdf](https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/196146/953301/file/engho_25_04_14.pdf).
- Castronovo R. Los espacios periurbanos. Análisis de un sector periurbano de Tandil. Argentina. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://observatoriogeograficoamericalatina.org.mx/egal8/Geografiasocioeconomica/Geografiaurbana/48.pdf>.
- Carbajal Azcona A, Pinto Fontanillo JA. Nutrición y Salud: El Desayuno saludable. Madrid: Instituto Nacional de Salud Pública. [http://www.madrid.org/cs/ateellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheader=filename\\_%3D018.pdf&blobwhere=1119147688088&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf](http://www.madrid.org/cs/ateellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobheader=filename_%3D018.pdf&blobwhere=1119147688088&blobheadername1=Content-Disposition&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf).
- Leidy HJ. The Benefits of Breakfast Consumption to Combat Obesity and Diabetes in Young People. *Am J Lifestyle Med* 2013;7(2):99-103.
- Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, et al. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic 2005;105(5):743-60.
- World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.who.int/growthref>.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. El desayuno en la población infantil y juvenil española. In: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Desayuno y equilibrio alimentario: Estudio enKid. Barcelona: Masson; 2000:45-73.
- Quintero-Gutiérrez AG, González-Rosendo G, Rodríguez-Murguía NA, et al. Omisión del desayuno, estado nutricional y hábitos alimentarios de niños y adolescentes de escuelas públicas de Morelos, México. *CYTA J Food* 2014;12(3):256-62.
- Galiano Segovia MJ, Moreno Villares JM. El desayuno en la infancia: más que una buena costumbre. *Acta Pediatr Esp* 2010;68(8):403-8.
- Britos S. Importancia del desayuno en la nutrición y educabilidad de los escolares. CEPEA. Centro de Estudios sobre Políticas y Economía de la Alimentación. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://cepea.com.ar/cepea/wp-content/uploads/2014/09/dossier-breakfast.pdf>.
- Berta EE, Fugas VA, Walz F, et al. Estado nutricional de escolares y su relación con el hábito y calidad del desayuno. *Rev Chil Nutr* 2015;42(1):45-52.
- Fugas V, Berta E, Walz F, et al. Hábito y calidad del desayuno en alumnos de dos escuelas primarias públicas de la ciudad de Santa Fe. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):502-7.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(Suppl 1):4-104.
- Ministerio de Salud de la Nación. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. Orientaciones para su prevención, diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria de la Salud. 2013. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/>

- graficos/0000000378cnt-sobrepeso-obesidad-ninos.pdf.
18. Deshmukh-Taskar PR, Nicklas TA, O'Neil CE, et al. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumption with nutrient intake and weight status in children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Am Diet Assoc* 2010;110(6):869-78.
  19. Ministerio de Salud de la Nación. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2007. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000257cnt-a08-ennys-documento-de-resultados-2007.pdf>.
  20. Ministerio de Salud de la Nación. 2.a Encuesta Mundial de Salud Escolar. Argentina 2012. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09\\_informe-EMSE-2012.pdf](http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-09_informe-EMSE-2012.pdf).
  21. Kovalskys I, Bay L, Rausch Herscovici C, et al. Prevalencia de obesidad en una población de 10 a 19 años en la consulta pediátrica. *Rev Chil Pediatr* 2005;76(3):324-5.
  22. Barlow SE, Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 2007;120(Suppl 4):S164-92.
  23. Ministerio de Salud de la Nación. Mensajes y gráficas de las Guías alimentarias para la población argentina. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/ent/index.php/informacion-para-ciudadanos/diabetes/482-mensajes-y-grafica-de-las-guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina>.
  24. Kyriazis I, Rekleiti M, Saridi M, et al. Prevalence of obesity in children aged 6-12 years in Greece: nutritional behavior and physical activity. *Arch Med Sci* 2012;8(5):859-64.
  25. Cardoso LO, Engstrom EM, Leite IC, et al. Fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e comportamentais associados ao excesso de peso em adolescentes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Epidemiol* 2009;12(3):378-403.
  26. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2012. Niñas y niños en un mundo urbano. [Accessed on: February 7<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [https://www.unicef.org/spanish/sowc2012/pdfs/SOWC-2012-Main-Report-LoRes-PDF\\_SP\\_01052012.pdf](https://www.unicef.org/spanish/sowc2012/pdfs/SOWC-2012-Main-Report-LoRes-PDF_SP_01052012.pdf).
  27. Fernández-Alvira, Te Velde SJ, De Bourdeaudhuij I, et al. Parental education associations with children's body composition: mediation effects of energy balance-related behaviors within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:80.
  28. Keski-Rahkonen, Kaprio J, Rissanen A, et al. Breakfast skipping and health compromising behaviors in adolescents and adults. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(7):842-53.
  29. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, et al. Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: A meta-analysis. *Prev Med* 2011;53(4-5):260-7.



# Estudio coste-beneficio de la vacunación contra varicela en Aragón

## *A cost-benefit analysis of varicella vaccination in Aragón*

Mtr. Guillermo Peña Blasco<sup>a</sup> y Dra. M.<sup>a</sup> Jesús Blasco Pérez-Aramendía<sup>b</sup>

### RESUMEN

**Fundamento.** La varicela, enfermedad infecto-contagiosa que afecta a la infancia de forma benigna, puede complicarse en adultos y niños vulnerables y ser mortal. Existen vacunas eficaces. Se estudiaron retrospectivamente los costes que supuso esta enfermedad en la población aragonesa en el período 2004-2014 y las hospitalizaciones generadas. Se compararon con los gastos que supondría haber vacunado a esas personas y también los gastos de vacunar a la población de 1 año de edad durante todo ese período. Mediante un análisis coste-beneficio, se evaluó el impacto económico de la vacunación. **Método.** Se utilizaron datos de la Autonomía de Aragón (España) de estos 11 años (incidencia anual de varicela, altas hospitalarias por este motivo, precio de la consulta de atención primaria y de hospitalización de cada año, así como el coste de días de trabajo según el salario mínimo anual y medicaciones utilizadas). Se calcularon los costes capitalizados, se compararon con los gastos capitalizados de vacunación y se realizó un análisis de sensibilidad.

**Resultados.** Se obtuvo un índice beneficio-coste de 1,6 vacunando y revacunando a todos los niños que se enfermaron. Resultó un índice beneficio-coste de 1,24 al vacunar a toda la población de 12 meses con vacuna de 28,59€. En estos 11 años, el 53% de las hospitalizaciones fueron niños menores de 5 años.

**Conclusiones.** Las campañas públicas de vacunación con 2 dosis a población menor de 4 años suponen ahorro y rentabilidad porque el precio de la vacuna permite un índice beneficio-coste superior a 1. Es esperable una gran disminución de hospitalizaciones en la población de 3-4 años.

**Palabras clave:** varicela, vacunas, análisis coste-beneficio, economía en atención de salud y organizaciones.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.432>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.432>

**Cómo citar:** Peña Blasco G, Blasco Pérez-Aramendía J. Estudio coste-beneficio de la vacunación contra varicela en Aragón. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5): 432-438.

- a. Departamento de Economía Pública de la Facultad de Economía y Empresa de la Universidad de Zaragoza (España).
- b. Centro de Salud Valdefierro (Sector Zaragoza 3) y Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza (España).

**Correspondencia:**  
Mtr. Guillermo Peña Blasco,  
gpena@unizar.es

**Financiamiento:**  
Guillermo Peña recibió financiación externa del Gobierno de Aragón y del Fondo Social Europeo (Grupo de investigación Economía Pública).

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

Recibido: 7-8-2016  
Aceptado: 20-2-2017

### INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad infecto-contagiosa producida por el virus varicela zóster, que afecta, principalmente, a población infantil. Suele ser una enfermedad benigna, pero el 12% de los casos pueden sufrir algún tipo de complicación. Es muy contagiosa. Los pacientes deben permanecer aislados sin escolarizar varios días. Este hecho supone también el absentismo laboral de sus tutores y un pequeño gasto por el tratamiento sintomático, pero en una gran población.

En cuanto a la varicela perinatal (se manifiesta desde 5 días antes a 2 días después del nacimiento), puede ser muy grave el 30% de los casos.<sup>1</sup> Las complicaciones de la varicela pueden generar ingresos hospitalarios en la infancia, incluso la defunción, sobretodo, en niños inmunodeprimidos. En el adulto, se multiplica por 25 la incidencia de complicaciones.<sup>1</sup> Los gastos de hospitalización y absentismo laboral por varicela suponen gran desembolso social. En Estados Unidos de América (EE. UU.), se ha estimado que la varicela es la causa más frecuente de muerte prevenible por vacunación.<sup>2</sup>

La vacuna frente a varicela fue registrada, inicialmente, para el uso exclusivo de pacientes de riesgo en Europa (1984) y en Japón (1986). Luego se autorizó el uso general en Japón y Corea del Sur (1988), EE. UU., Suecia y Alemania (1995).<sup>3</sup> En España, es de uso hospitalario desde 1997, y se autorizó su venta en farmacias en 2005. Actualmente, en España, existen dos presentaciones, ambas con la cepa OKA de virus atenuados.<sup>1,4</sup> En la comunidad autónoma de Aragón (1,325 millones de habitantes en 2014),

se incorporó al calendario vacunal en 2007 a los niños de 11 años y se añadió la 2ª dosis en 2009. En España, la administra gratuitamente Sanidad Pública. Con dos dosis, se obtiene una efectividad global del 100%;<sup>5</sup> es muy bien tolerada. La Asociación Española de Pediatría incluye en su calendario vacunal la 1ª dosis a los lactantes de 12 meses y la 2ª dosis a los 2-3 años.<sup>4</sup> En 2016, se incluyó en toda España la vacuna contra la varicela a los 15 meses y el refuerzo a los 3-4 años.<sup>6</sup>

En algunos países, se administra la vacuna combinada contra sarampión, paperas, rubeola y varicela (*measles, mumps, rubella and varicella*; MMRV, por sus siglas en inglés) a lactantes con su consiguiente refuerzo.<sup>1,7</sup>

Los detractores de la vacunación contra varicela alegan un riesgo de aumento de incidencia de herpes zóster. Pero existen estudios prospectivos de grandes poblaciones donde detectan una disminución de la incidencia de herpes zóster en los niños vacunados con respecto a los niños que han padecido varicela salvaje, si bien serían necesarios más años de seguimiento.<sup>8</sup>

Con este estudio, se evalúa el número de casos de varicela en la población general de la comunidad de Aragón durante 11 años (de 2004 a 2014). Se estudian las hospitalizaciones que genera y se calculan los gastos económicos que esto supone. El objetivo de este trabajo es evaluar la rentabilidad de la vacunación frente a varicela tanto costeada por los pacientes como por la Administración Pública en el calendario vacunal a toda la población de 12 meses. Nuestra hipótesis es que padecer varicela es más costoso económicamente que vacunarse, incluso con dos dosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo que recogió el número de casos de varicela en Aragón del año 2004 al 2014 y las altas hospitalarias de toda la comunidad autónoma, y se analizaron estos datos. Luego se realizó un análisis coste-beneficio, en el que se compararon los gastos producidos por la varicela con el coste de vacunación.

Los datos de incidencia se obtuvieron de los registros de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) de la Diputación General de Aragón (DGA) y de los diagnósticos de varicela (código OMI AP. Aragón. A72) de las historias de atención primaria.<sup>9</sup> Los registros de altas hospitalarias pertenecían a toda la red de la comunidad autónoma de Aragón (hospitales

públicos y privados) con diagnóstico principal de infección por varicela (fuente de datos: Conjunto Mínimo Básico de Datos –CMBD–, Dirección General de Planificación y Aseguramiento, código CIE9MC 052, varicela, Aragón) durante el período 2004-2014 y para la población general de todo Aragón.

Se realizó un análisis coste-beneficio retrospectivo. Consistió en comparar los beneficios y los costes capitalizados de una inversión y determinar su rentabilidad. Para ello, se utilizó el índice de beneficio-coste (IBC). Es un índice que mide, en términos relativos, el rendimiento de una inversión, que se formula como el cociente entre la suma capitalizada de los beneficios y de los costes, respectivamente. También es conocido como índice de rentabilidad. Un IBC mayor de uno indica que la inversión es rentable, y un IBC menor de uno significa que la inversión no es rentable económicamente. Se calcularon los gastos mínimos que generó tanto en atención primaria como la hospitalización según los días de ingreso. Se tuvo en cuenta el coste de una sola visita al pediatra de atención primaria (según las tarifas por prestación de servicios de cada año del Servicio de Facturación del Sector Zaragoza 3), el gasto promedio mínimo del tratamiento en el domicilio (analgésicos, antisépticos, antipruriginosos: 11,75€) y el coste de un día de ausencia al trabajo de un progenitor por el salario mínimo interprofesional de cada año según el Boletín Oficial del Estado (B.O.E.) correspondiente.<sup>10</sup> Respecto a los pacientes hospitalizados, se calculó el gasto de día de hospitalización (según las tarifas por prestación de servicios, incluidas estancia y medicaciones, de cada año del Servicio de Facturación del Sector Zaragoza 3) por el número medio de días de ingreso hospitalario de cada año, más el gasto de 5 días de trabajo de un progenitor o de un paciente adulto trabajador (por el salario mínimo interprofesional de cada año según el B.O.E.), ya que la media de ingreso de todos los años era superior a 4 días y la Ley de Conciliación Familiar permitía 5 días de ausencia al trabajo por la hospitalización de un familiar a cargo.

Estos datos se compararon con el coste hipotético que supondría haber vacunado a todas estas personas afectadas de varicela cada año con la vacuna contra varicela con el precio de venta al público (PVP) de 43,63€, administrándose en la revisión rutinaria de enfermería sin coste adicional y dos dosis desde 2009. Todos estos valores se capitalizaron a su precio en 2014 con



## RESULTADOS

El número de episodios registrados de varicela entre 2004 y 2014 (Tabla 1) tuvo un patrón oscilatorio entre 8741 casos del año 2004 y 4371 del año 2013.

Respecto a las hospitalizaciones en Aragón en los últimos 11 años por infección varicelosa, se produjeron 505 altas hospitalarias en total (Tabla 1). Las hospitalizaciones en 2007 fueron 67 y, en 2008, ingresaron 32 personas. El porcentaje de hospitalización por número de casos de varicela osciló entre el 1% (68 ingresados del total de 6779 casos) de 2005 y el 0,52% (38 ingresos de los 7174 casos) en 2014.

De las 505 altas, según las edades, 267 pacientes (53%) fueron niños de 0 a 4 años; 37 (7%) tuvieron entre 5 y 14 años; 128 (25%), entre 15 y 39 años; 50 (10%), entre 40 y 64 años; y 23 (5%) fueron mayores de 65 años.

La media de días de estancia en todo el período fue de 6,3 días por paciente ingresado, que osciló entre 4,8 días de 2010 y 7,9 de 2008 (Tabla 1) y con un rango entre 1 y 35 días de estancia. 361 pacientes (71,5%) tuvieron una estancia hospitalaria de entre 2 y 7 días.

En la Tabla 1, en el apartado "gasto total atención primaria", se destaca que, en 2012, se gastaron 744 057,72 € frente al año 2010, en el que se gastaron 400 816,65 €. En "gasto total de ingresados", en 2005, fue de 180 244,2 € y, en el año 2010, hubo 75 886,3 € de gasto por hospitalización. En el apartado "volumen total capitalizado de gasto final", se observó un total de 6692788,83 € que supusieron estos 11 años de varicela en Aragón.

En la Tabla 2, tras calcular el "coste capitalizado total de vacunar a enfermos" hasta 2014, se obtuvo un gasto total hipotético que ascendió a

TABLA 2. Coste en euros de que los enfermos de varicela se hubieran vacunado, en Aragón

Año	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº de casos de varicela	8741	6779	6183	8602	5202	7561	4441	5768	7087	4371	7174
Precio de la vacuna por persona	43,63	43,63	43,63	43,63	43,63	87,26*	87,26	87,26	87,26	87,26	87,26
Coste de la vacuna de los enfermos	381369,83	295767,77	269764,29	375305,26	226963,26	659772,86	387521,66	503315,68	618411,62	381413,46	626003,24
Período	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Coste capitalizado de la vacuna de los enfermos	281231,31	224851,85	211425,97	303240,21	189054,04	566569,40	343070,14	459362,63	581863,49	369971,06	626003,24
Coste capitalizado total de la vacuna de los enfermos					4156643,35						
IBC**					1,61014267						

\* A partir de 2009, se administran 2 dosis.

\*\* Índice beneficio-coste.

TABLA 3. Coste en euros para la administración de vacunar a la población de niños de un año en Aragón

Año	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº de niños de 0 años	11064,38	11533,2971	11722,00	12392,45	12976,73	13772,63	13129,85	12964,39	12770,35	12007,50	11683,50
Precio de la vacuna por persona	28,59	28,59	28,59	28,59	28,59	57,18*	57,18	57,18	57,18	57,18	57,18
Coste de la vacuna población	316330,75	329736,965	335132,04	354300,24	371004,75	787518,79	750764,61	741303,82	730208,33	686588,88	668062,56
Período	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Coste capitalizado de la vacuna población	233269,93	250676,28	262657,51	286268,51	309036,57	676269,18	664646,51	676567,98	687053,01	665991,21	668062,56
Coste capitalizado total vacuna población					5380499,26						
IBC**					1,24389736						

\* A partir de 2009, se administra la 2ª dosis a los 3 años.

\*\* Índice beneficio-coste.

4156649,35 € y un IBC de 1,610.

En la *Tabla 3*, se muestra un coste capitalizado total de vacunar a la población de 5 380 499,29 € y el IBC fue del 1,244.

En la *Tabla 4*, se refleja un análisis de sensibilidad, en el que se resaltaron los supuestos 3, con el máximo IBC (2,52), y 8, con el mínimo IBC (0,795), ambos con coste por dosis de vacuna de 43,63 €. Descendiendo dicho coste a 28,59 € y manteniendo constantes las demás variables, el IBC aumentó a 1,397 (supuesto 12).

## DISCUSIÓN

En el estudio, se calcula el gasto económico que ha supuesto la varicela en la población de Aragón en los últimos once años y se observa que la vacunación de la población infantil resulta rentable económicamente, siempre que se negocie desde la Administración un precio ajustado, como el obtenido en 2015. Tras analizar las hospitalizaciones<sup>3</sup> por esta causa en la comunidad, se comprueba que más de la mitad de los casos se trata de niños menores de cinco años, por tanto, es esperable un descenso del gasto sanitario tras los primeros años de campaña de vacunación, si las coberturas son altas.

En la última década, el mayor número de casos notificados se registró en 2004 y el menor número, en 2013, dentro de los valores esperables con un patrón oscilatorio mantenido.<sup>9</sup> En cuanto a las hospitalizaciones, cabe resaltar que disminuyeron a la mitad a partir de 2008 con respecto a años anteriores. En 2005, se comercializó la vacuna y los padres empezaron a vacunar a sus hijos, por lo que se obtuvieron unas coberturas de vacunas

difíciles de precisar con nuestros registros.<sup>3</sup> Ese año 2005 fue, con nuestros datos, el que tuvo un mayor porcentaje de hospitalizaciones por número de casos (1%) respecto al resto de los años y también el que mayor gasto hospitalario acarreó. Esto nos habla de una mayor virulencia.<sup>2</sup>

La inversión que supone vacunar contra la varicela es rentable en todos los casos, excepto los supuestos 6 y 8, en los que se vacuna a toda la población infantil, con dos dosis desde 2009, con una vacuna al PVP (*Tabla 4*). Nuestro estudio demuestra que el IBC de vacunar y revacunar a toda la población de lactantes con vacunas a un precio-dosis de coste es rentable económicamente. También es rentable que los padres asuman la vacunación a PVP. En el análisis de sensibilidad, se obtiene como supuesto más rentable el tercero, en el que se administra una dosis, comprando vacunas únicamente para los enfermos, necesariamente a un PVP, y suponiendo un factor de capitalización del 6%. Este supuesto no coincide con las recomendaciones de la Sociedad Española de Pediatría,<sup>4</sup> que sugiere dos dosis por su mayor efectividad.

La curva epidémica de los últimos once años en Aragón tiene un patrón oscilatorio<sup>9</sup> y no demuestra alteración por el hecho de haberse comercializado la vacuna contra la varicela, que los padres administraban de forma individual.<sup>3</sup> En las comunidades autónomas donde se ha vacunado a los lactantes, han detectado un descenso de altas hospitalarias.<sup>12</sup> También nuestro estudio ha observado casi la mitad de altas a partir de 2008 (año en que ya estaba comercializada la vacuna) respecto a años anteriores. No se puede

TABLA 4. Análisis de sensibilidad del estudio coste-beneficio

Supuesto	Número de dosis	Coste de dosis de la vacuna	Población*	r**	IBC***
1	1	43,63	Enfermos	3%	2,49430924
2	1	43,63	Población total	3%	1,30479171
3	1	43,63	Enfermos	6%	2,51843916
4	1	43,63	Población total	6%	1,30457957
5	1-2	43,63	Enfermos	3%	1,61014267
6	1-2	43,63	Población total	3%	0,81510487
7	1-2	43,63	Enfermos	6%	1,58105354
8	1-2	43,63	Población total	6%	0,79524677
9	1	28,59	Población total	3%	1,991187911
10	1	28,59	Población total	6%	2,293184
11	1-2	28,59	Población total	3%	1,24389736
12	1-2	28,59	Población total	6%	1,397881

\* Enfermos de varicela o población total de 1 año y a los 3 años la 2ª dosis.

\*\* r: tasa de capitalización.

\*\*\* Índice beneficio-coste.

asegurar que sea debido a la vacunación de los lactantes fuera de calendario oficial, lo que coincide con las conclusiones del estudio de Peña-Rey.<sup>3</sup>

En nuestro estudio, se observa que los padres que vacunan a sus hijos obtienen una rentabilidad positiva, a pesar de comprar a PVP. Les sería más rentable vacunar a sus hijos con 2 dosis (como se recomienda desde 2009) que pagar los costes sanitarios y su absentismo laboral.

En el estudio de Pérez-Rubio en Castilla-León,<sup>11</sup> demuestran que es rentable la campaña de vacunación con una dosis, pero no con dos dosis, como recomienda la Asociación Española de Pediatría.<sup>4</sup> La vacunación en la adolescencia, como demostró Peña-Rey<sup>13</sup> en su artículo de 2004, es rentable según el IBC. Otros estudios han demostrado la rentabilidad de vacunar a los niños con factores de riesgo.<sup>2,7</sup>

En una estrategia de vacunación pública, como se realiza en España y en Aragón, el coste de vacunar a toda la población de 12-15 meses y revacunar a los 3 años, con nuestros datos, también resultaría rentable económicamente al precio de coste. Sin embargo, no sería rentable con los PVP y administrando dos dosis.

Otros estudios<sup>7</sup> evalúan, mayoritariamente, los gastos indirectos derivados de la pérdida de jornadas laborales; en el nuestro, se han evaluado también los gastos sanitarios por visita al pediatra y por hospitalización, así como los pequeños gastos de medicación en el domicilio.

Con nuestros resultados, se observa que, con una sola dosis de vacuna, el IBC es mayor, más rentable, pero los estudios poblacionales demuestran que, con la segunda dosis, se obtiene una inmunidad más duradera, superior a 14 años y, sobre todo, evita casos graves de varicela.<sup>1-5,7</sup>

Aplicando una sola dosis y con coberturas cercanas al 99%, han detectado brotes escolares.<sup>5</sup> Con una sola dosis, la edad de padecer varicela puede retrasarse y la literatura coincide en que la enfermedad es más grave en el adulto.<sup>1,3,7</sup> El nivel de efectividad de la vacuna es muy alta; con campañas de vacunación pública con 2 dosis, se puede conseguir interrumpir la transmisión de la enfermedad a largo plazo.<sup>3,7</sup> También se observa que, si disminuye el coste por dosis de vacuna, aumenta la rentabilidad; sería clave que se aplicaran dos dosis para optimizar el coste vacunal (Tabla 4, supuesto 12).

En Europa, se vacuna contra varicela a los lactantes desde 2003 en Sicilia y Luxemburgo, desde 2004 en Alemania y Grecia, desde 2008 en La Toscana y Lituania, y desde 2010 en Chipre.<sup>7</sup>

En América, los calendarios vacunales oficiales varían según países. En EE. UU., Canadá y Uruguay, se vacuna a lactantes de 12 meses y la 2ª dosis se aplica a los 4-6 años. El calendario vacunal de Argentina, Brasil y México incluye una dosis a los 15 meses. Países como Chile o Perú no contemplan esta vacuna en sus calendarios oficiales de 2016.<sup>6</sup>

También es evidente, con nuestros resultados, que las altas hospitalarias por varicela tras 4 años de vacunación disminuirán a la mitad, ya que el 53% de los ingresos se producen en estas edades, como también describe el grupo de Gil-Prieto<sup>14</sup> en 2014 en las comunidades que vacunan a sus lactantes.

La comercialización de otras opciones, como la vacuna combinada MMRV,<sup>1,7</sup> que ya se utilizan en otros países, podría suponer una mejora del precio y de molestias al lactante,<sup>1,7</sup> pero nuestro estudio no ha contemplado este supuesto.

Se concluye que el gasto económico que ha supuesto la varicela en Aragón en los últimos once años es mejorable con la vacunación de la población infantil con dos dosis, siempre que se negocie desde la Administración un precio, como el obtenido en 2015, que permite un IBC superior a 1. Las hospitalizaciones de niños menores de cinco años disminuirán y, por tanto, son esperables buenos resultados económicos en pocos años con una campaña de vacunación de toda la población infantil con dos dosis de vacuna contra la varicela. ■

## Agradecimientos

A todos los responsables institucionales por el envío de los datos.

## REFERENCIAS

1. Salleras L, Salleras M, Soldevila N, et al. Vacunas frente al virus de la varicela zóster. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(6):411-23.
2. Ruiz Contreras J. Vacunación frente a varicela. Simposium: vacunas, pediatras y necesidades actuales. XXVIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría. Zaragoza, 23-26 de junio de 1999. Zaragoza: An Esp Pediatr; 1999. Pags.82-3.
3. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde Hueso A, et al. Epidemiología de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83(5): 711-24.
4. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(1):44.e1-12.
5. Romera-Guirado FJ, Molina-Salas Y, Pérez-Martín JJ, et al. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(1):30-8.

6. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. [Acceso:1 de agosto de 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union Stockholm: ECDC; 2015.[Acceso: 22 de febrero de 2017].Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>.
8. Su-Ying W, Wen-Liang L. Epidemiology of pediatric herpes zoster after varicella infection: a population-based study. *Pediatrics* 2015;135(3):e565-71.
9. Dirección General de Salud Pública. Diputación General de Aragón. INFORME CÓDIGOS OMI AP. Aragón. A72. VARICELA- Informe Año 2014. [Acceso: 22 de febrero de 2017].Disponible en: [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/18\\_VigilanciaEpidemiologica/2014\\_informe\\_varicela\\_OMI\\_AP\\_2.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_VigilanciaEpidemiologica/2014_informe_varicela_OMI_AP_2.pdf).
10. España. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Real Decreto 1046/2013, de 27 de diciembre, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2014. *BOE* 2013;312:106560-1.
11. Pérez-Rubio A, Castrodeza Sanz JJ, Gil Costa M, et al. Impacto social y económico de la vacunación frente a la varicela a los 15 meses de edad en Castilla y León en 2004. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82(1):101-9.
12. Grupo Evalmed-GRADE. Estudio retrospectivo sobre bases de datos poblacionales para comparar las hospitalizaciones y defunciones por varicela y herpes zóster: 1) En el período 2005-2013 entre las Comunidades Autónomas que vacunan de varicela a los 15-18 meses y las que vacunan a los 12 años; y 2) en estas Comunidades Autónomas entre los períodos 1999-2004 y 2005-2013. Junio 2015. [Acceso: 22 de febrero de 2017].Disponible en:<http://medicamentos.alames.org/informacion-y-actualidad/investigacion/estudio-retrospectivo-que-compara-las-hospitalizaciones-y-defunciones-por-varicela-y-herpes-zoster-1-en-2005-2013-entre-las-ccaa-que-vacunan-de-varicela-a-los-15-18-meses-y-las-que-vacunan-a-los-12/>.
13. Peña-Rey I, Pérez-Farinós N, Cortés-García M, et al. Coste-efectividad de la vacunación contra la varicela en adolescentes en España. *Gac Sanit* 2004;18(4):287-94.
14. Gil-Prieto R, Walter S, González-Escalada A, et al. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine* 2014;32(2):277-83.

## Archivos hace 75 años

Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Maternidad  
Director: Prof. José C. Lascano

### HEMORRAGIAS CEREBRALES EN EL RECIEN NACIDO

POR LOS DRES.

PROF. ELIAS HALAC y J. J. HALAC

Las hemorragias cerebrales obstétricas del recién nacido, son aquellas que se producen durante el parto o en los días subsiguientes al mismo. Estas es necesario diferenciarlas, de las paquimeningitis hemorrágicas del lactante, descritas por Robert, Debré y Georges Semelaigne, que no se relacionan ni dependen del parto. Nosotros estamos de acuerdo con dichos autores, que ambas afecciones tienen diferente etiología, patogenia, etc.

Comenzamos nuestro estudio hace cuatro años recopilando los casos de hemorragias cerebrales del recién nacido producidas en el Instituto de Maternidad de Córdoba. Hemos seguido uno por uno investigando los antecedentes fisiológicos y patológicos.

1º En la madre: embarazos, partos y reacciones de Wassermann, Kahn y Kline, para conocer la influencia de la lúcs y cualquier otra afección sobre los mismos.

2º En el niño hemos buscado los distintos factores que lo predisponen a este accidente: prematuridad, debilidad congénita, hipovitaminosis (C y K), y fragilidad vascular.

Estudiamos detalladamente el parto, sea éste espontáneo o artificial y en este último caso, las maniobras que se hubieren hecho.

Los casos que hemos tomado para esta publicación son solamente aquellos que fallecieron durante el parto o después de él por la misma causa. Dentro de éstos, hemos hecho el diagnóstico clínico en muchos de ellos.

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

# A cost-benefit analysis of varicella vaccination in Aragón

Guillermo Peña Blasco, Magister<sup>a</sup> and M.<sup>a</sup> Jesús Blasco Pérez-Aramendía, M.D.<sup>b</sup>

## ABSTRACT

**Background.** Varicella, a contagious and infectious disease that is usually benign in children, may become complicated among adults and vulnerable children and may even be life-threatening. There are effective vaccines. A retrospective study was conducted about costs and resulting hospitalizations related to this disease in the population of Aragón in the 2004-2014 period. Costs were compared to the expenses that would have been incurred if those people had received the vaccine and also to the expenses of vaccinating the 1-year-old population over the entire period. A cost-benefit analysis was done to assess the economic impact of varicella vaccination.

**Method.** Data for the 11-year period were provided by the Autonomous Community of Aragón (Spain) and included annual varicella incidence, hospital discharges of varicella cases, costs of primary health care visits and hospitalizations for each year, costs of each workday as per the minimum annual salary and of drugs used). Capitalized costs were estimated and compared to capitalized expenses of vaccination, and a sensitivity analysis was performed.

**Results.** A benefit-cost ratio of 1.6 was obtained considering that all children who had varicella had been vaccinated and had received a booster dose. A benefit-cost ratio of 1.24 was obtained considering that the vaccine had been administered to every 1-year-old individual at a price of EUR 28.59 per vaccine. Over the 11-year period, 53% of hospitalizations corresponded to children younger than 5 years old.

**Conclusions.** Public campaigns for the immunization of children younger than 4 years old with 2 doses lead to cost savings and are cost-effective because the vaccine price results in a benefit-cost ratio greater than 1. A major reduction is expected in the number of hospitalizations among children aged 3-4 years.

**Key words:** varicella, vaccines, cost-benefit analysis, economy in health care and organizations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.432>

**To cite:** Peña Blasco G, Blasco Pérez-Aramendía J. A cost-benefit analysis of varicella vaccination in Aragón. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):432-438.

- a. Department of Public Economics of the School of Economics and Business of Universidad de Zaragoza (Spain).
- b. Centro de Salud Valdefierro (Zaragoza Health Sector 3) and Department of Pediatrics of the School of Medicine of Universidad de Zaragoza (Spain).

**E-mail address:**  
Guillermo Peña Blasco,  
Magister:  
gpena@unizar.es

**Funding:**  
Guillermo Peña received external funding from the Government of Aragón and the European Social Fund (Public Economics Research Group).

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 8-7-2016  
Accepted: 2-20-2017

## INTRODUCTION

Varicella is an infectious, contagious disease caused by varicella-zoster virus which mainly affects children. It is usually benign but 12% of patients may suffer some sort of complications. It is also highly contagious. Patients should remain in isolation and miss school for several days. In a large population, this also supposes parental absenteeism from work and minor medical expenses for the symptomatic relief of symptoms.

Perinatal varicella, which develops from 5 days before to 2 days after delivery, may be very severe in 30% of cases. Varicella complications may lead to hospitalizations during childhood, including death, especially among immunocompromised children. In adults, the rate of complications is 25 times higher.<sup>1</sup> Hospitalization expenses and workplace absenteeism due to varicella imply a large social disbursement. In the United States, it has been estimated that varicella is the most common cause of death attributed to vaccine-preventable diseases.

The varicella vaccine was initially registered for its use exclusively in patients at risk in Europe (1984) and Japan (1986). It was later approved for its general use in South Korea (1988), the United States, Sweden, and Germany (1995).<sup>3</sup> In Spain, it has been used in hospitals since 1997 and approved for sale at pharmacies in 2005. At present, in Spain, there are two live, attenuated virus (OKA strain) vaccines.<sup>1,4</sup> In the Autonomous Community of Aragón (1325 million inhabitants in 2014), the vaccine was introduced in the immunization schedule in 2007 for children aged 11 years and a booster dose was introduced in 2009. In Spain, it is



administered free of charge by the Public Health System. Two vaccine doses provide an overall coverage of 100%,<sup>5</sup> and are very well-tolerated. The Spanish Society of Pediatrics' immunization schedule indicates the first dose for 1-year-old infants and a booster dose as of 2-3 years.<sup>4</sup> In 2016, the varicella vaccine was introduced at a national level in Spain for children aged 15 months old with a booster dose at 3-4 years.<sup>6</sup>

Some countries provide the measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) vaccine to infants with the corresponding booster dose.<sup>1,7</sup>

Varicella vaccine critics claim an increase in the incidence of herpes zoster. However, large population-based prospective studies have detected a reduction in the incidence of herpes zoster among vaccinated children compared to those who had wild-type varicella, although additional years of follow-up are required.<sup>8</sup>

In this study, the number of varicella cases in the general population of Aragón over an 11-year period (2004-2014) was assessed. Varicella-related hospitalizations and the resulting related costs were studied. The objective of this study is to assess varicella vaccination cost-effectiveness, either paid by patients or by the Public Health Administration, provided to the entire 1-year-old population as per the immunization schedule. Our hypothesis is that having varicella is more expensive than receiving the vaccine, even two doses.

## MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective study that included the number of varicella cases occurred in Aragón between 2004 and 2014 and hospital discharges registered in the entire community; these data were then analyzed. A cost-benefit analysis was subsequently done to compare varicella-related expenses and vaccine costs.

Incidence data were obtained from the Mandatory Reportable Diseases records of the General Council of Aragón and from primary health care medical records of cases diagnosed with varicella (OMI AP code for Aragón: A72).<sup>9</sup> Hospital discharge records corresponded to the entire health care network of the Autonomous Community of Aragón (public and private hospitals) with varicella infection as the main diagnosis (data source: basic minimum dataset of the Planning and Insurance Management Division, ICD-9-CM 052, varicella, Aragón) over the 2004-2014 period and for the overall Aragón population.

A retrospective cost-benefit analysis was done, which consisted of comparing investment benefits and capitalized costs and establishing its cost-effectiveness. The benefit-cost ratio (BCR) was used to this end. This index measures, in relative terms, the return on investment, and is calculated as the ratio between the capitalized sum of the benefits and costs, respectively. It is also known as profitability index. A BCR greater than 1 indicates that there is a positive return on the investment whereas a BCR lower than 1 means that the investment is not profitable. The minimum expenses resulting from primary health care visits and hospitalizations per each day in the hospital were estimated. The following were taken into account: cost of a single primary health care pediatric visit (as per the service provision rates for each year according to the Billing Service of Zaragoza Health Sector 3), average minimum expenses for treatment at home (pain killers, antiseptic agents, antipruritic agents: EUR 11.75), and costs of missing a workday for one of the parents as per the inter-professional minimum salary for each year according to the corresponding Official Bulletin of the State.<sup>10</sup> In relation to hospitalized patients, the cost of each hospitalization day was estimated (as per the service provision rates, including stay and medications, for each year according to the Billing Service of Zaragoza Health Sector 3) multiplied by the mean length of stay for each year, plus the expenses of missing 5 working days for one of the parents or for an adult working patient (as per the inter-professional minimum salary for each year according to the corresponding Official Bulletin of the State). This was because the mean length of stay every year was greater than 4 days, and the Law for the Conciliation of Labor and Family Life allows to miss 5 working days when a dependent family member is hospitalized.

These data were compared to the hypothetical cost that would have been undertaken if every individual affected by varicella every year had received the varicella vaccine at a retail price of EUR 43.63 during routine nurse checkups—at no additional cost—with a booster dose since 2009. These values were capitalized to the actual price in 2014 at a capitalization factor of 3%.<sup>11</sup> Such factor was based on the preference of past over present. The capitalization factor was calculated as follows:

$$(1 + r)^t$$

for each "t" (study years); "r" was the rate of

capitalization. To establish the economic return of implementing the varicella vaccine, the BCR was used.

The costs that would have implied to vaccinate the entire population (100% coverage) of infants born each year in Aragón from 2004 to 2014 (data from the National Statistics Institute of Spain) with the varicella vaccine up to 2009, and with two doses as of that year, were also calculated at a cost price of EUR 28.59 (General Division of Public Health of the Government of Aragón in 2015). Data were capitalized as per 2014 values, and the BCR was calculated in relation to expenses from 2004 to 2014. Expenses that would have been incurred if the varicella vaccine had not been included in the vaccination schedule

were considered returns on the investment, and the money saved by including the vaccine in the schedule was also estimated, whereas the costs of every administered vaccine were considered investment costs. Afterwards, a sensitivity analysis was done with a slight variation in data, for example, changing the capitalization factor from 3% to 6% or the vaccine cost from EUR 43.63 to EUR 28.59 to verify robustness of results obtained and causes of variation.

## RESULTS

The number of varicella cases recorded between 2004 and 2014 (*Table 1*) showed an oscillating pattern that ranged from 8741 cases in 2004 to 4371 in 2013.

TABLE 1. *Varicella-related expenses, in Euros, for Aragón over the 2004-2014 period*

Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Number of varicella cases	8741	6779	6183	8602	5202	7561	4441	5768	7087	4371	7174
Primary health care cases	8683	6711	6126	8535	5170	7519	4407	5732	7042	4343	7136
Visit expenses	44.03	51.18	50.97	54.33	56.18	58.15	58.09	57.51	72.53	71.23	70.02
Volumen of visit expenses	382312.49	343468.98	312242.22	463706.55	290450.6	437229.85	256002.63	329647.32	510756.26	309351.89	499662.72
Expenses for missing 1 workday	15.855	17.1	18.03	19.02	20	20.8	21.11	21.38	21.38	21.51	21.51
Treatment expenses	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75	11.75
Family expenses	239694.215	193612.35	182432.28	262621.95	164147.5	244743.45	144814.02	189901.16	233301.46	144448.18	237343.36
Total primary health care expenses	622006.705	537081.33	494674.5	726328.5	454598.1	681973.3	400816.65	519548.48	744057.72	453800.07	737006.08
Number of hospital discharges	58	68	57	67	32	42	34	36	45	28	38
Length of stay in days	7.2	7.5	5.2	6	7.9	6.6	4.8	6.9	5.6	6.6	5.2
Expenses per day in the hospital	327.6	342.02	340.6	363.09	418	432	443	496	526	556	591
Hospitalization expenses	136805.76	174430.2	100953.84	145962.18	105670.4	119750.4	72297.6	123206.4	132552	102748.8	116781.6
Volume of expenses for missing 5 workdays	4597.95	5814	5138.55	6371.7	3200	4368	3588.7	3848.4	4810.5	3011.4	4086.9
Total expenses for hospitalized patients	141403.71	180244.2	106092.39	152333.88	108870.4	124118.4	75886.3	127054.8	137362.5	105760.2	120868.5
Period	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Volumen of final expenditure	763410.415	717325.53	600766.89	878662.38	563468.5	806091.7	476702.95	646603.28	881420.22	559560.27	857874.58
Capitalized volume of final expenditure	562957.259	545333.147	470847.061	709944.129	469353.486	692218.371	422021.694	590137.355	829328.285	542773.462	857874.58
Total capitalized volume of final expenditure	6692788.83										

A total of 505 hospital discharges for varicella infection were recorded in Aragón in the 11-year period (Table 1). There were 67 hospitalizations in 2007, and 32 in 2008. The percentage of hospitalizations by number of varicella cases ranged between 1% (68 hospitalizations out of 6779 cases) in 2005 to 0.52% (38 hospitalizations out of 7174 cases) in 2014.

When considering hospitalized patients' age, among 505 hospital discharges, 267 (53%) patients were 0-4 years old; 37 (7%), 5-14 years old; 128 (25%), 15-39 years old; 50 (10%), 40-64 years old; and 23 (5%) were older than 65 years old.

The mean length of stay throughout the study period was 6.3 days per hospitalized patient, ranging from 4.8 days in 2010 to 7.9 days in 2008 (Table 1). The length of stay ranged from 1 to 35 days. The length of stay was 2-7 days in 361 patients (71.5%).

In Table 1, under "total primary health care expenses" it is worth noting that EUR 744 057.72 were spent in 2012 versus EUR 400 816.65 spent in 2010. Under "total expenses for hospitalized patients" it is observed that the expenses per hospitalization were EUR 180 244.2 in 2005 and EUR 75 886.3 in 2010. Under "total capitalized volume of final expenditure" it is shown that EUR 6 692 788.83 were spent over the 11-year period in relation to varicella in Aragón.

In Table 2, under "total capitalized patient vaccination costs" up to 2014, it is observed that the total hypothetical expenses accounted for EUR 4 156 649.35, with a BCR of 1.610.

Table 3 shows a total capitalized population vaccination cost of EUR 5 380 499.29, with a BCR of 1.244.

Table 4 shows a sensitivity analysis where it should be noted that the maximum BCR (2.52)

TABLE 2. Costs, in Euros, if varicella patients had been vaccinated, for Aragón

Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Number of varicella cases	8741	6779	6183	8602	5202	7561	4441	5768	7087	4371	7174
Vaccine price per person	43.63	43.63	43.63	43.63	43.63	87.26*	87.26	87.26	87.26	87.26	87.26
Patient vaccination costs	381369.83	295767.77	269764.29	375305.26	226963.26	659772.86	387521.66	503315.68	618411.62	381413.46	626003.24
Period	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Capitalized patient vaccination costs	281231.31	224851.85	211425.97	303240.21	189054.04	566569.40	343070.14	459362.63	581863.49	369971.06	626003.24
Total capitalized patient vaccination costs					4156643.35						
BCR**					1.61014267						

\* Two vaccine doses are administered as of 2009.

\*\* Benefit-cost ratio.

TABLE 3. Costs, in Euros, for administering the vaccine to the entire 1-year-old population of Aragón

Year	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Number of 0 year-olds	11064.38	11533.2971	11722.00	12392.45	12976.73	13772.63	13129.85	12964.39	12770.35	12007.50	11683.50
Vaccine price per person	28.59	28.59	28.59	28.59	28.59	57.18*	57.18	57.18	57.18	57.18	57.18
Population vaccination costs	316330.75	329736.965	335132.04	354300.24	371004.75	787518.79	750764.61	741303.82	730208.33	686588.88	668062.56
Period	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Capitalized population vaccination costs	233269.93	250676.28	262657.51	286268.51	309036.57	676269.18	664646.51	676567.98	687053.01	665991.21	668062.56
Total capitalized population vaccination costs					5380499.26						
BCR**					1.24389736						

\* The booster dose is administered at 3 years old as of 2009.

\*\* Benefit-cost ratio.

for assumption 3 and the minimum BCR (0.795) for assumption 8; in both cases, each vaccine has a cost price of EUR 43.63. Once such cost is reduced to EUR 28.59 but keeping the remaining outcome measures the same, the BCR increased to 1.397 (assumption 12).

## DISCUSSION

This study estimates the economic costs of having administered the varicella vaccine to the Aragón population over the past 11 years and shows that immunization in the infant population is cost-effective as long as the Public Health Administration manages to negotiate an adjusted price, as that obtained in 2015. Once hospitalizations for this cause in the Aragón community are analyzed,<sup>3</sup> it is observed that more than half of cases occurred in children younger than 5 years old; therefore, it is expected that health expenses will decrease following the first years of the immunization campaign as long as coverage is high.

Over the past decade, the greatest number of cases was reported in 2004 and the lowest, in 2013; values were as expected within a sustained oscillating pattern.<sup>9</sup> In relation to hospitalizations, it is worth noting that these decreased as of the second half of 2008 compared to previous years. In 2005, the vaccine was marketed and parents started to give it to their children, so it is difficult to establish accurate vaccine coverage rates in our records.<sup>3</sup> Based on our data, the greater percentage of hospitalizations per number of cases (1%) was recorded in 2005, which was also the year when the greatest hospitalization expenses were incurred.

This is suggestive of a greater virulence.<sup>2</sup>

The investment necessary to administer the varicella vaccine is cost-effective in all cases, except for assumptions 6 and 8, with the vaccine given to the entire infant population, providing a booster dose as of 2009, and paying a retail price for the vaccine (Table 4). Our study shows that the BCR for administering an initial and a booster dose to the entire infant population with vaccines at a cost price per dose is cost-effective. It is also cost-effective if parents assume the responsibility for giving the vaccine at a retail price. The sensitivity analysis showed that assumption 3, with the administration of one dose of the vaccine only to sick individuals at a retail price and assuming a capitalization factor of 6%, is the most cost-effective. This assumption is not consistent with the recommendations of the Spanish Society of Pediatrics,<sup>4</sup> which suggests that greater effectiveness is achieved with two doses.

The epidemic curve over the past 11 years in Aragón describes an oscillating pattern<sup>9</sup> and does not show an alteration due to the marketing of the varicella vaccine, that parents may administer on their own.<sup>3</sup>

A reduction in hospital discharges has been recorded in the autonomous communities where infants have been vaccinated.<sup>12</sup> Our study also observed that hospital discharges reduced to almost a half as of 2008 (with the vaccine already in the market) compared to previous years. It is not possible to assure that is the result of giving the vaccine to infants outside the immunization schedule, which is consistent with the conclusions of Peña-Rey's study.<sup>3</sup>

TABLE 4. Sensitivity analysis for the cost-benefit assessment

Assumption	Number of doses	Vaccine dose costs	Population*	r**	BCR***
1	1	43.63	Patients	3%	2.49430924
2	1	43.63	Total population	3%	1.30479171
3	1	43.63	Patients	6%	2.51843916
4	1	43.63	Total population	6%	1.30457957
5	1-2	43.63	Patients	3%	1.61014267
6	1-2	43.63	Total population	3%	0.81510487
7	1-2	43.63	Patients	6%	1.58105354
8	1-2	43.63	Total population	6%	0.79524677
9	1	28.59	Total population	3%	1.991187911
10	1	28.59	Total population	6%	2.293184
11	1-2	28.59	Total population	3%	1.24389736
12	1-2	28.59	Total population	6%	1.397881

\* Patients with varicella or overall 1-year-old population with a booster dose at 3 years old.

\*\* r: capitalization rate.

\*\*\* Benefit-cost ratio.

In our study, it has been observed that it is cost-effective for parents to give the vaccine to their children, even if they buy it at the retail price. It would be even more cost-effective to give 2 vaccine doses to their children (as recommended since 2009) than paying for health care costs and missing workdays.

The study conducted by Pérez-Rubio in Castile and León<sup>11</sup> shows that immunization with one dose only, not two as recommended by the Spanish Society of Pediatrics<sup>4</sup> is cost-effective. Immunization during adolescence, as demonstrated by Peña-Rey<sup>13</sup> in their article from 2004, is cost-effective based on the BCR. Other studies have demonstrated the cost-effectiveness of administering the vaccine to children with risk factors.<sup>2,7</sup>

As part of a public immunization strategy, as conducted in Spain and Aragón, the cost of giving the vaccine to the entire population aged 12-15 months with a booster dose at 3 years old would also be cost-effective, as per our data, if paid at a cost price. However, paying the vaccine at a retail price and giving a booster dose may not be cost-effective.

Other studies<sup>7</sup> have mostly assessed indirect expenses resulting from missing workdays; in our study, we also analyzed health care expenses related to pediatric office visits and hospitalizations, and petty expenses in relation to giving medications at home.

Based on our findings, it is observed that a single vaccine dose results in a higher BCR and is more cost-effective, but population studies show that a booster dose provides long-lasting immunity, for more than 14 years, and in addition prevents severe varicella cases.<sup>1-5,7</sup> Outbreaks in schools have been observed with a single dose and coverage close to 99%.<sup>5</sup> Also with a single dose, the age of varicella onset may be delayed. The bibliography even agrees that this disease is more severe in adults.<sup>1,3,7</sup> The vaccine effectiveness is very high; public immunization campaigns promoting two doses may help to interrupt varicella transmission in the long term.<sup>3,7</sup> It has also been seen that cost-effectiveness increases as the cost per dose reduces; the administration of two doses would be essential to optimize vaccination costs (*Table 4*, assumption 12).

In Europe, the varicella vaccine has been given to infants since 2003 in Sicily and Luxembourg, since 2004 in Germany and Greece, since 2008 in Tuscany and Lithuania, and since 2010 in Cyprus.<sup>7</sup>

In America, official immunization schedules

vary depending on the country. In the United States, Canada, and Uruguay, children receive the first dose at 12 months old and a booster dose at 4-6 years. Immunization schedules of Argentina, Brazil, and Mexico include a dose at 15 months. Other countries, like Chile and Peru, have not included the vaccine in their official immunization schedules as of 2016.<sup>6</sup>

It is also evident, according to our results, that hospital discharges for varicella after 4 years of immunization will reduce to a half because 53% of hospitalizations occur in this age group, as described by the Gil-Prieto<sup>14</sup> group in 2014 based on communities where infants were vaccinated.

The marketing of other alternatives, such as the MMRV vaccine,<sup>1,7</sup> already in use in other countries, may mean an improvement in relation to prices and infant discomfort;<sup>1,7</sup> however, our study has not considered this assumption.

In short, the economic costs of having administered the varicella vaccine in Aragón over the past 11 years may be improved by giving two doses to the infant population as long as the Public Health Administration manages to negotiate the price, as that obtained in 2015, which allows to obtain a BCR greater than 1. Hospitalizations of children younger than 5 years old will decrease and, therefore, it is expected to observe adequate economic results in a few years following an immunization campaign aimed at the entire infant population with two doses of the varicella vaccine. ■

## Acknowledgments

We would like to thank the heads of the different institutions for providing the data.

## REFERENCES

1. Salleras L, Salleras M, Soldevila N, et al. Vacunas frente al virus de la varicela zóster. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(6):411-23.
2. Ruiz Contreras J. Vacunación frente a varicela. Simposium: vacunas, pediatras y necesidades actuales. XXVIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría. Zaragoza, 23-26 de junio de 1999. *Zaragoza: An Esp Pediatr*; 1999. Pages 82-3.
3. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde Hueso A, et al. Epidemiología de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 2009;83(5):711-24.
4. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(1):44.e1-12.
5. Romera-Guirado FJ, Molina-Salas Y, Pérez-Martín JJ, et al. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(1):30-8.

6. WHO. Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. [Accessed on: August 1<sup>st</sup>, 2016]. Available at: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary).
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union Stockholm: ECDC; 2015. [Accessed on: February 22<sup>nd</sup>, 2017]. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>.
8. Su-Ying W, Wen-Liang L. Epidemiology of pediatric herpes zoster after varicella infection: a population-based study. *Pediatrics* 2015;135(3):e565-71.
9. Dirección General de Salud Pública. Diputación General de Aragón. INFORME CÓDIGOS OMI AP. Aragón. A72. VARICELA- Informe Año 2014. [Accessed on: February 22<sup>nd</sup>, 2017]. Available at: [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/18\\_Vigilancia\\_Epidemiologica/2014\\_informe\\_varicela\\_OMI\\_AP\\_2.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_Vigilancia_Epidemiologica/2014_informe_varicela_OMI_AP_2.pdf).
10. España. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Real Decreto 1046/2013, de 27 de diciembre, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2014. *BOE* 2013;312:106560-1.
11. Pérez-Rubio A, Castrodeza Sanz JJ, Gil Costa M, et al. Impacto social y económico de la vacunación frente a la varicela a los 15 meses de edad en Castilla y León en 2004. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82(1):101-9.
12. Grupo Evalmed-GRADE. Estudio retrospectivo sobre bases de datos poblacionales para comparar las hospitalizaciones y defunciones por varicela y herpes zóster: 1) En el período 2005-2013 entre las Comunidades Autónomas que vacunan de varicela a los 15-18 meses y las que vacunan a los 12 años; y 2) en estas Comunidades Autónomas entre los períodos 1999-2004 y 2005-2013. Junio 2015. [Accessed on: February 22<sup>nd</sup>, 2017]. Available at: <http://medicamentos.alames.org/informacion-y-actualidad/investigacion/estudio-retrospectivo-que-compara-las-hospitalizaciones-y-defunciones-por-varicela-y-herpes-zoster-1-en-2005-2013-entre-las-ccaa-que-vacunan-de-varicela-a-los-15-18-meses-y-las-que-vacunan-a-los-12/>.
13. Peña-Rey I, Pérez-Farinós N, Cortés-García M, et al. Coste-efectividad de la vacunación contra la varicela en adolescentes en España. *Gac Sanit* 2004;18(4):287-94.
14. Gil-Prieto R, Walter S, González-Escalada A, et al. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine* 2014;32(2):277-83.

# Instrumento para evaluar programas educativos para padres de niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca

## *Instrument to assess educational programs for parents of children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery*

Mg. Paola Pino Armijo<sup>a</sup>, Lic. Muriel Ramírez León<sup>b</sup> y Dr. Cristian Clavería Rodríguez<sup>c</sup>

### RESUMEN

**Objetivo.** Diseñar y validar un instrumento para evaluar la pertinencia de programas educativos en padres de niños con cardiopatías congénitas (CC) sometidos a cirugía cardíaca.

**Material y método.** En octubre de 2011, se diseñó un instrumento basado en el modelo de Kaufman y en la literatura se obtuvo una encuesta tipo *checklist* de 32 preguntas cerradas sobre educación recibida y educación deseada, categorizadas en 5 ítems: educador, momento, lugar, medios y contenidos. La encuesta fue revisada por 4 académicos y 9 expertos en áreas de atención al niño con CC y aumentaron a 42 preguntas cerradas y 5 abiertas. El instrumento fue aplicado el día previo al alta en los padres de niños con CC sometidos a cirugía cardíaca en el Servicio de Pediatría entre febrero y agosto de 2013. La encuesta fue autoaplicada en los primeros participantes y aplicada por el investigador en el resto.

**Resultados.** Cincuenta y cinco niños cumplieron con los criterios de inclusión; participaron, en total, 60 padres. Se observó concordancia entre la educación recibida y la educación deseada, estadísticamente significativa solo en la educación otorgada por parte del cardiólogo ( $p=0,000$ ;  $K=0,659$ ) y en el pasillo ( $p=0,000$ ;  $K=0,655$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las 19 encuestas autoaplicadas y las 41 aplicadas por el investigador. Estas últimas fueron más completas en todos los ítems.

**Conclusión.** Se obtuvo un instrumento validado que permitió evaluar la pertinencia de programas educativos para padres de niños con CC sometidos a cirugía cardíaca. Esta encuesta debe ser aplicada por un profesional para una mejor comprensión de la información.

**Palabras clave:** encuestas y cuestionarios, programa de capacitación, padres, cardiopatías congénitas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.439>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.439>

- a. Área Materno Infantil, Subdirección de Enfermería, Hospital Clínico UC CHRISTUS, Santiago de Chile. Escuela de Enfermería, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- b. Unidad de Paciente Crítico Pediatría, Hospital Clínico UC CHRISTUS, Santiago de Chile.
- c. Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

Correspondencia:  
Mg. Paola Pino Armijo:  
ppinoa@med.puc.cl

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-10-2016  
Aceptado: 31-3-2017

**Cómo citar:** Pino Armijo P, Ramírez León M, Clavería Rodríguez C. Instrumento para evaluar programas educativos para padres de niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):439-445.

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la educación en torno a la cardiopatía congénita (CC), al tratamiento médico y a la cirugía cardíaca es realizada por profesionales de la salud, generalmente, en forma incidental o poco formal. No obstante, la literatura demuestra que, para asegurar el bienestar de los pacientes posterior al alta, es indispensable que los profesionales de la salud planifiquen programas educativos pertinentes, que aseguren que los padres adquieran los conocimientos mínimos necesarios acerca de la enfermedad cardíaca de su hijo, el tratamiento y las medidas de prevención de las complicaciones.<sup>1</sup>

Según los postulados de Kaufman, para que la educación sea pertinente, deben ser evaluadas las necesidades educativas y establecerse la discrepancia entre "la educación recibida" y "la educación deseada" por los usuarios, ya que, al identificar los vacíos en los programas educativos actuales, se pueden implementar programas más eficientes. De esa forma, se evita que estos no satisfagan las necesidades educativas de los usuarios.<sup>2</sup> Por este motivo, el primer paso de toda planificación de programas educativos es la evaluación de las necesidades educativas, entendiendo que, según este modelo, la necesidad educativa es el "vacío entre lo que es en la realidad y lo que debería ser según el investigador".<sup>2</sup>

Sin embargo, no se encontraron, en la literatura, publicaciones acerca de instrumentos validados para evaluar la pertinencia de programas

educativos para padres de niños con CC.

El objetivo del presente estudio es diseñar y validar un instrumento para evaluar la pertinencia de programas educativos para padres de niños con CC sometidos a cirugía cardíaca.

## MATERIAL Y MÉTODO

El proceso de diseño y validación del instrumento fue realizado en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico UC CHRISTUS en el período comprendido entre octubre de 2011 y octubre de 2013. Fue estructurado en 3 etapas: diseño del instrumento, validación de contenidos y prueba piloto.

### Diseño del instrumento

Según el modelo de “resolución de problemas” de Kaufman (1973), las necesidades educativas pueden evaluarse a través de la determinación de opiniones o necesidades sentidas o a través de datos empíricos concretos, utilizando distintos métodos de entrevistas y cuestionarios.<sup>2</sup> Los instrumentos escogidos deben proporcionar una información que represente las dos condiciones polares de “lo que es” y “lo que debe ser” para obtener información sobre los resultados y no sobre los procesos.<sup>2</sup> Para esto, se deben seleccionar, desarrollar o crear técnicas y medios para la evaluación de necesidades considerando las tres dimensiones posibles: naturaleza de la enfermedad, naturaleza de los usuarios y naturaleza de los educadores.<sup>2</sup> (Figura 1).

En este estudio, se diseñó un instrumento basado en el modelo de Kaufman, que permitía evaluar la pertinencia del programa educativo a través de datos empíricos concretos, considerando

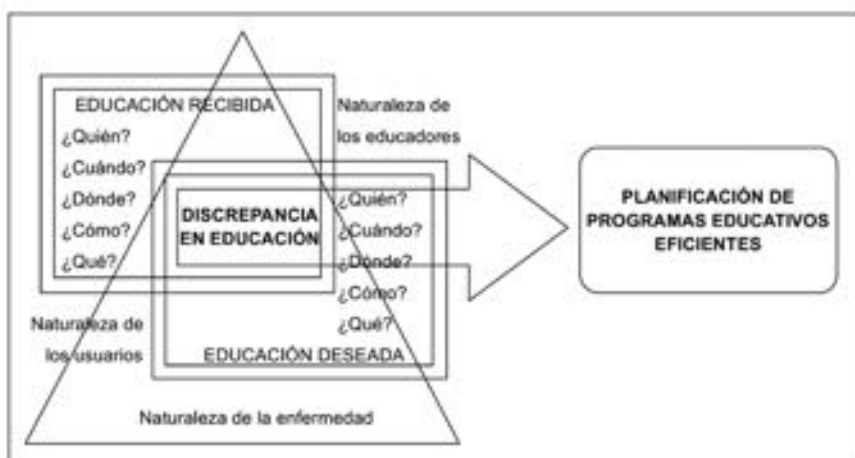
las condiciones “educación recibida” (lo que era) y “educación deseada” (lo que debía ser) y los 5 elementos claves presentes en la planificación de sistemas: educador, momento, lugar, medios y contenidos.<sup>2</sup>

La encuesta permitió obtener información de los sujetos de estudio proporcionada por ellos mismos, por medio de un instrumento impreso, destinado a obtener respuestas sobre el problema en estudio, que el participante podía llenar por sí mismo o a través de un encuestador. Este método de recolección de datos tenía como ventajas que su costo era relativamente bajo y que facilitaba la recolección, análisis e interpretación de los datos.<sup>3</sup> Para recolectar la información, fueron utilizadas preguntas cerradas con alternativas dicotómicas, ya que tenían la ventaja de requerir menos tiempo y destreza del entrevistador, menos esfuerzo por parte del que brindaba la información y de facilitar la tabulación de la información obtenida.<sup>3</sup>

El instrumento fue elaborado sobre la base de una revisión exhaustiva de literatura que permitió levantar los elementos sugeridos en la actualidad por expertos internacionales.

La búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline / Pubmed, Lilacs, ProQuest, Cinhal y Scielo, entre los meses de octubre de 2011 y febrero de 2012. Las palabras claves utilizadas fueron *knowledge, education, educational program, educational intervention, educational needs, parents, congenital heart disease, congenital cardiopathy*. Para el análisis, fueron seleccionados 30 artículos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: investigaciones originales y revisiones bibliográficas, en idioma español, portugués e inglés, y con un período de publicación no mayor de 10 años.

FIGURA 1. Mapa conceptual de la planificación de programas educativos según el modelo de Kaufman<sup>2</sup>





El análisis de los artículos dio por resultado la definición de cuatro áreas: la naturaleza de la enfermedad, la naturaleza de los usuarios, la naturaleza de los educadores a nivel mundial y la propuesta de un programa educativo para padres de niños con CC basado en la literatura y en el modelo de Kaufman.<sup>4</sup> Se obtuvo una encuesta tipo *checklist* de 32 preguntas cerradas, categorizadas en 5 ítems: educador, momento, lugar, medios y contenidos. Cada pregunta proporcionaba información que representaba las variables “educación recibida” y “educación deseada” por los usuarios, con el fin de establecer la concordancia entre ambas.

#### Ítem 1. Educador:

1) Médico tratante; 2) Cardiólogo y cardiocirujano; 3) Enfermera; 4) Otro miembro del equipo de salud (nutricionista, kinesiólogo, psicopedagoga, psicólogo).

#### Ítem 2. Momento:

5) Al ingresar al centro de referencia; 6) Durante la hospitalización; 7) Al momento del alta o del traslado a su hospital de base.

#### Ítem 3. Lugar:

8) En la unidad del niño; 9) En una sala privada; 10) En el pasillo.

#### Ítem 4. Medios:

11) Sesiones verbales; 12) Folletos educativos; 13) Talleres grupales; 14) Métodos indirectos (videos, diapositivas, recorridos por el hospital, internet).

#### Ítem 5. Contenidos:

*Tema 1. Aspectos generales de la cardiopatía:*

15) Características de la enfermedad (evolución y pronóstico); 16) Tratamiento médico (función, dosis, reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos); 17) Tratamiento quirúrgico (tipo y número de cirugías que requería el niño).

*Tema 2. Características de la cirugía cardíaca:*

18) Preparación preoperatoria; 19) Tipo de anestesia; 20) Posibles secuelas o complicaciones posteriores; 21) Necesidad de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); 22) Apariencia del niño después de la cirugía.

*Tema 3. Cuidados posteriores a la cirugía cardíaca:*

23) Rutina del hospital; 24) Duración de la intubación y de la monitorización; 25) Presencia de dispositivos invasivos (catéteres, sondas, drenajes, cables de marcapasos); 26) Cuidados de la piel y de la herida operatoria; 27) Posibilidad de acompañar a su hijo y de participar en los cuidados (alimentación, higiene, recreación).

*Tema 4. Cuidados posteriores al alta:*

28) Reincorporación a las actividades de la vida diaria; 29) Prevención y detección de complicaciones del desarrollo; 30) Prevención y detección de complicaciones nutricionales; 31) Prevención y detección de complicaciones respiratorias; 32) Prevención y detección de complicaciones cardiovasculares.

#### Validación de contenidos

Durante la elaboración del proyecto, la encuesta fue revisada en forma independiente por cuatro académicos, dos expertos en metodología de investigación, una experta en metodología de educación y una experta en el área de especialidad.

Además, fue revisada por nueve expertos en distintas áreas de atención al niño con CC a nivel local con el fin de determinar si la *checklist* cumplía con la finalidad establecida y si las preguntas tenían la mayor claridad posible.<sup>3</sup>

El equipo de expertos estuvo compuesto por un cardiólogo infantil, un cardiocirujano infantil, un intensivista pediátrico, tres enfermeras especialistas en cuidados críticos del niño, una enfermera magíster en Bioética, una psicopedagoga y un psicólogo infantojuvenil. Cada profesional recibió un instrumento impreso junto con una pauta de evaluación en la que se especificaban las instrucciones para realizar la evaluación. Ellos debían calificar cada pregunta, según la adecuación teórica y su claridad, con puntaje 0 si no cumplía con el criterio de evaluación o 1 si cumplía con el criterio a cabalidad. Además, se les solicitó sugerir cambios en forma clara y precisa. Las recomendaciones realizadas fueron incorporadas en el instrumento. Aumentaron a 42 las preguntas cerradas; se incorporó 1 pregunta abierta en cada uno de los ítems para levantar aspectos de la educación recibida y deseada no considerados en la *checklist* y se presentó el ítem “contenidos” como primer elemento por evaluar para mayor comprensión de la información (*véase Anexo en formato electrónico*).

#### Prueba piloto

El instrumento fue aplicado el día previo al alta a los padres de niños con CC sometidos a cirugía cardíaca en el Servicio de Pediatría entre los meses de febrero y agosto de 2013 que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: niños sometidos a cirugía cardíaca correctiva o paliativa, sin apoyo ventilatorio, sin drogas vasoactivas y hemodinámicamente estables, padres con interés en participar que hubieran firmado el consentimiento informado. Fueron

excluidos los pacientes con menos de 48 horas de hospitalización y aquellos trasladados a otros servicios luego de su recuperación en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrica (UPCP).

Como primera etapa, se realizó una prueba del instrumento en presencia del investigador principal con los primeros tres participantes para verificar la calidad de las preguntas en relación con el grado de comprensión, la disposición de las personas para responder, el tiempo que requería el llenado del cuestionario y la claridad de las instrucciones.<sup>3</sup>

El resto de las encuestas fueron aplicadas por dos de las investigadoras del estudio que conocían el proyecto en profundidad, por lo que todos los participantes recibieron las mismas instrucciones y aclaraciones durante el período de recolección de datos.

La encuesta fue autoaplicada en los primeros 19 participantes, sin dificultades y con la posibilidad de hacer preguntas tal como estaba planificado; sin embargo, el participante número 20 requirió apoyo en forma permanente para completarla, por lo que el instrumento fue aplicado por el investigador principal y se evidenciaron dificultades en la comprensión de la información. Las observaciones fueron sometidas a discusión entre los investigadores, que decidieron que las encuestas fueran aplicadas por el investigador en el resto de los participantes. Finalmente, 41 participantes respondieron la encuesta aplicada por el investigador, lo que mostró que estos se sentían más cómodos y dispuestos a responder.

Para el análisis de los datos, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0. Se realizó el test de Kappa para analizar la concordancia entre las variables "educación recibida" y "educación deseada", y se consideró como concordancia significativa un valor  $p < 0,05$  y un valor  $k > 60$ . Además, se realizó el test de  $\chi^2$  para analizar las diferencias entre las 19 encuestas autoaplicadas y las 41 aplicadas por el investigador, considerando como diferencia significativa un valor  $p < 0,05$ .

El instrumento utilizado no requiere el análisis de sus propiedades psicométricas para evaluar que sea fiable y válido ni el análisis de consistencia interna para evaluar la homogeneidad entre sus ítems, ya que, como fue diseñado para obtener información sobre los resultados y no sobre los procesos, no es una escala de medición que permita obtener puntajes acerca de la calidad de la educación recibida.<sup>5,6</sup>

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Enfermería y de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESULTADOS

En el período de estudio, 122 niños con CC fueron sometidos a cirugía cardíaca. De ellos, 55 cumplieron con los criterios de inclusión, y participaron, en total, 60 padres.

Los pacientes fueron, en su mayoría, hombres (52,7%), con una mediana de edad de 10 meses (entre 1 mes y 18 años), derivados del sistema de salud público (81,8%). Sin diferencias en el tipo de cardiopatía (el 52,7% tenía una cardiopatía simple, definida como defecto con relevancia clínica, y el 47,3% tenía una cardiopatía compleja, definida como defecto con riesgo vital) (7); la mayoría de ellos fueron sometidos a cirugía cardíaca por primera vez (63%).

Los participantes fueron, en su mayoría, madres (81,7%), con un promedio de edad de 32,7 años (desvío estándar  $-DE- \pm 7,7$  años) y un promedio de escolaridad de 11,8 años ( $DE \pm 2,8$  años). Sin diferencias en el estado civil (el 48,3% era soltero/a y el 48,3% era casado/a), en el número de hijos (el 33,3% tenía uno; el 25%, dos, y el 31,7%, tres o más) ni en la actividad (el 45% era trabajador dependiente y el 40% era dueño/a de casa), y la mayoría de ellos residía en comunas ubicadas en zonas urbanas (82,8%).

El instrumento fue aplicado antes del alta, con una mediana de 1 día entre la aplicación de la encuesta y el alta efectiva (rango entre 0 y 37 días).

La concordancia entre las variables "educación recibida" y "educación deseada" por los padres fue analizada usando el test Kappa, y se observó que existía concordancia estadísticamente significativa solo en la educación otorgada por parte del cardiólogo ( $p = 0,000$ ;  $K = 0,659$ ) y en el pasillo ( $p = 0,000$ ;  $K = 0,655$ ). Sin embargo, también se obtuvieron resultados significativos, pero con menor fuerza de concordancia, en la educación otorgada por parte del pediatra y la enfermera, al ingresar al Hospital Clínico UC y durante la hospitalización, y acerca de algunos contenidos, como tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico, tipo de anestesia y sus posibles complicaciones, posibles riesgos asociados a la cirugía, necesidad de hospitalización en la UPCP, apariencia física del niño después de la cirugía, rutina del servicio, días de hospitalización en la UPCP y presencia de elementos invasivos (Tabla 1).

Además, se evidenciaron diferencias en las respuestas de los padres entre las 19 encuestas autoaplicadas y las 41 aplicadas por el investigador, que fueron analizadas usando

el test de  $\chi^2$ . Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en preguntas de los 5 ítems en la variable "educación recibida" (Tabla 2) y en preguntas de 3 ítems en la variable

TABLA 1. Concordancia entre las variables "educación recibida" y "educación deseada" (n= 60)

ÍTEMES	% SÍ RECIBE	% SÍ DESEA	KAPPA	IC (95%)
<b>EDUCADOR</b>				
Pediatra*	91,7% (55)	98,3% (59)	p = 0,001 K = 0,314	-0,158 a 0,786
Cardiólogo**	96,7% (58)	98,3% (59)	p = 0,000 K = 0,659	0,036 a 1,282
Enfermera*	91,7% (55)	96,7% (58)	p = 0,030 K = 0,250	-0,191 a 0,691
Nutricionista	46,7% (28)	96,7% (58)	p = 0,923 K = -0,004	-0,090 a 0,082
Kinesiólogo	78,3% (47)	96,7% (58)	p = 0,323 K = 0,080	-0,134 a 0,294
Psicopedagoga	18,3% (11)	88,3% (53)	p = 0,768 K = 0,013	-0,065 a 0,091
Psicólogo	20% (12)	83,3% (50)	p = 0,386 K = 0,048	-0,044 a 0,140
<b>MOMENTO</b>				
Al ingresar al Hospital Clínico UC* (Perdidos= 1)	96,6% (57)	94,9% (56)	p = 0,003 K = 0,375	-0,182 a 0,932
Durante la hospitalización* (Perdidos= 1)	96,6% (57)	96,6% (57)	p = 0,000 K = 0,482	-0,131 a 1,095
Al momento del alta o del traslado a su hospital de origen (Perdidos= 1)	39% (23)	96,6% (57)	p = 0,745 K = -0,012	-0,090 a 0,066
<b>LUGAR</b>				
En la habitación del niño (Perdidos = 2)	96,6% (56)	98,3% (57)	p = 0,849 K = -0,024	-0,057 a 0,009
En una sala privada* (Perdidos = 2)	19% (11)	56,9% (33)	p = 0,001 K = 0,301	0,136 a 0,466
En el pasillo** (Perdidos = 2)	29,3% (17)	37,9% (22)	p = 0,000 K = 0,655	0,453 a 0,857
<b>MEDIOS</b>				
Información verbal	98,3% (59)	96,7% (58)	p = 0,851 K = -0,023	-0,054 a 0,008
Folletos educativos	31,7% (19)	93,3% (56)	p = 0,767 K = 0,013	-0,071 a 0,097
Talleres grupales	11,7% (7)	78,3% (47)	p = 0,139 K = 0,070	0,009 a 0,131
Métodos indirectos	16,7% (10)	86,7% (52)	p = 0,734 K = 0,015	-0,063 a 0,093
<b>CONTENIDOS</b>				
<b>Aspectos generales de la enfermedad cardíaca</b>				
Características del defecto cardíaco	93,3% (56)	98,3% (59)	p = 0,788 K = 0,027	-0,016 a 0,070
Causa de la cardiopatía congénita	70% (42)	98,3% (59)	p = 0,509 K = -0,033	-0,096 a 0,030
Pronóstico de la cardiopatía congénita	70% (42)	100% (60)	p = 0,139 K = 0,071	-0,062 a 0,204
Tratamiento farmacológico*	75% (45)	96,7% (58)	p = 0,013 K = 0,188	-0,039 a 0,415
Tratamiento quirúrgico*	85% (51)	100% (60)	p = 0,024 K = 0,156	-0,116 a 0,428
<b>Características de la cirugía cardíaca</b>				
Preparación preoperatoria	96,7% (58)	96,7% (58)	p = 0,789 K = -0,034	-0,067 a -0,001
Tipo de anestesia y sus posibles complicaciones*	68,3% (41)	96,7% (58)	p = 0,035 K = 0,139	-0,037 a 0,315
Posibles riesgos o complicaciones posteriores a la cirugía*	93,3% (56)	98,3% (59)	p = 0,000 K = 0,384	-0,151 a 0,919
Necesidad de hospitalización en la UPCP*	90% (54)	100% (60)	p = 0,006 K = 0,227	-0,145 a 0,599
Apariencia física del niño después de la cirugía* (Perdidos= 1)	79,7% (47)	96,6% (57)	p = 0,004 K = 0,242	0,214 a 0,270
<b>Cuidados posteriores a la cirugía cardíaca</b>				
Rutina del servicio*	93,3% (56)	100% (60)	p = 0,001 K = 0,314	-0,158 a 0,786
Días de hospitalización en la UPCP*	81,7% (49)	100% (60)	p = 0,044 K = 0,127	-0,100 a 0,354
Presencia de elementos invasivos*	91,7% (55)	100% (60)	p = 0,002 K = 0,265	-0,152 a 0,682
Cuidados de la piel y de la herida operatoria	50% (30)	100% (60)	p = 0,329 K = 0,031	-0,030 a 0,092
Posibilidad de acompañar a su hijo y participar en los cuidados	86,7% (52)	96,7% (58)	p = 0,573 K = -0,056	-0,009 a 0,121
<b>Cuidados posteriores al alta</b>				
Reincorporación a las actividades de la vida diaria	35% (21)	98,3% (59)	p = 0,169 K = -0,034	-0,101 a 0,033
Medidas para prevenir problemas del desarrollo	36,7% (22)	98,3% (59)	p = 0,443 K = 0,019	-0,020 a 0,058
Medidas para prevenir problemas nutricionales	31,7% (19)	95% (57)	p = 0,949 K = -0,003	-0,081 a 0,075
Medidas para prevenir problemas respiratorios	35% (21)	93,3% (56)	p = 0,664 K = 0,021	-0,069 a 0,111
Medidas para prevenir problemas cardiovasculares	26,7% (16)	98,3% (59)	p = 0,094 K = -0,034	-0,101 a 0,033

\* Concordancia significativa pero con menor fuerza ( $p < 0,05$  y  $K < 60$ ).

\*\* Concordancia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$  y  $K > 60$ ).

IC: intervalo de confianza; UPCP: Unidad de Paciente Crítico Pediátrica.

“educación deseada” (Tabla 3). Además, se realizó una comparación respecto a la tasa de respuesta de las preguntas abiertas entre ambos grupos, y se encontró que el grupo de padres encuestado por el entrevistador presentó respuestas mucho más completas en todos los ítems (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

En este estudio, se muestra el proceso de diseño y validación de un instrumento para evaluar la pertinencia de programas educativos en padres de niños con CC sometidos a cirugía cardíaca, el cual fue elaborado rigurosamente sobre la información

TABLA 2. Diferencias entre las encuestas autoaplicadas y las aplicadas por el investigador en relación con la variable “educación recibida”

EDUCACIÓN RECIBIDA	% SÍ AUTOAPLICADA (n= 19)	% SÍ APLICADA POR EL INVESTIGADOR (n= 41)	CHI <sup>2</sup>
<b>EDUCADOR</b>			
Nutricionista	68,4%	36,6%	p = 0,021
Kinesiólogo	94,7%	70,7%	p = 0,036
Psicopedagoga	36,8%	9,8%	p = 0,012
<b>MOMENTO</b>			
Al momento del alta o del traslado a su hospital de origen	78,9%	20%	p = 0,000
<b>LUGAR</b>			
En el pasillo	56,6%	17,5%	p = 0,003
<b>MEDIOS</b>			
Folletos educativos	57,9%	19,5%	p = 0,003
Talleres grupales	26,3%	4,9%	p = 0,028
Métodos indirectos	31,6%	9,8%	p = 0,035
<b>CONTENIDOS</b>			
Aspectos generales de la enfermedad cardíaca			
Causa de la cardiopatía congénita	89,5%	61%	p = 0,025
Cuidados posteriores a la cirugía cardíaca			
Cuidados de la piel y de la herida operatoria	73,7%	39%	p = 0,012
Posibilidad de acompañar a su hijo y participar en los cuidados	100%	80,5%	p = 0,039
Cuidados posteriores al alta			
Reincorporación a las actividades de la vida diaria	68,4%	19,5%	p = 0,000
Medidas para prevenir problemas nutricionales	52,6%	22%	p = 0,017

TABLA 3. Diferencias entre las encuestas autoaplicadas y las aplicadas por el investigador en relación con la variable “educación deseada”

EDUCACIÓN DESEADA	% SÍ AUTOAPLICADA (n= 19)	% SÍ APLICADA POR EL INVESTIGADOR (n= 41)	CHI <sup>2</sup>
<b>MOMENTO</b>			
Al ingreso al Hospital Clínico UC	83,3%	100%	p = 0,025
<b>LUGAR</b>			
En una sala privada	94,4%	40%	p = 0,000
En el pasillo	83,3%	17,5%	p = 0,000
<b>CONTENIDOS</b>			
<b>Cuidados posteriores al alta</b>			
Medidas para prevenir problemas nutricionales	84,2%	100%	p = 0,028

TABLA 4. Diferencias entre las encuestas autoaplicadas y las aplicadas por el investigador en relación con las preguntas abiertas

PREGUNTAS ABIERTAS	% RESPUESTA AUTOAPLICADA (n= 19)	% RESPUESTA APLICADA POR EL INVESTIGADOR (n= 41)
Otros contenidos	10,5%	68%
Otros profesionales	10,5%	36,5%
Otros momentos	0%	12,2%
Otros lugares	0%	17%
Otros medios	0%	22%
Especifique qué métodos indirectos recibe	10,5%	4,9%
Especifique qué métodos indirectos desea	21%	90,2%

mínima necesaria para asegurar el bienestar de estos pacientes posterior al alta, revisado en forma independiente por cuatro académicos y por nueve expertos, y probado en un piloto de 60 padres.

Entre los resultados de la prueba piloto, se observó que existía concordancia solo en la educación otorgada por parte de un educador y en un lugar, por lo que se pudo establecer que el programa educativo actual no era pertinente. Sin embargo, un hallazgo aún más relevante en esta etapa fue la gran diferencia entre los resultados de las encuestas autoaplicadas y las aplicadas por el investigador, debido a problemas relacionados con la cantidad y calidad de los datos.

Si bien este instrumento se planificó, inicialmente, como autoaplicado, con el fin de mantener el anonimato de los participantes y eliminar los sesgos que introducía el entrevistador,<sup>3</sup> la prueba piloto nos permitió conocer la realidad de este grupo de padres, que, muchas veces, no comprendía la información y prefería no preguntar a pesar de tener a un profesional dispuesto a resolver sus dudas. Por este motivo, se sugiere que sea aplicado por un encuestador entrenado, ya que es más fácil para el entrevistado responder las preguntas y la información obtenida es más completa, uniforme y fácil de procesar.<sup>3</sup>

La comprensión de la información por parte de los usuarios es fundamental para asegurar el bienestar de los pacientes posterior al alta.<sup>1,8</sup> En este contexto, se encuentra el concepto de "literacidad en salud", determinante social definido como la habilidad para "comprender las instrucciones, adoptar o desechar creencias de salud y aplicar acciones de autocuidado, para mejorar los resultados del cuidado y reducir los costos del tratamiento".<sup>9</sup> Este concepto cobra especial relevancia en pediatría al considerar que los resultados de las acciones de salud de los niños se relacionan fuertemente con la literacidad en salud de sus padres, quienes asumen la totalidad de los cuidados en el hogar una vez que el paciente es dado de alta.

En este grupo, la literacidad en salud plantea un desafío importante para el equipo de salud, puesto que, al ser pacientes derivados desde los hospitales de base de distintas regiones del país, los usuarios de la educación poseen características diversas. Si bien la mayoría de ellos proviene del sistema público de salud, tiene escolaridad completa, trabaja en forma dependiente y reside en zonas urbanas, existe un grupo que tiene escolaridad incompleta, no trabaja fuera del hogar y reside en zonas rurales, así como también un pequeño grupo que proviene del sistema privado de salud y tiene escolaridad superior, los que, muchas veces, solicitan incorporar a la niñera del menor en las sesiones educativas.

Las intervenciones educativas para padres y niños con CC deben aportar a una mayor comprensión de la naturaleza de la enfermedad, sus tratamientos y posibles complicaciones, lo que impactará en el

seguimiento de los pacientes, con reducción en la morbilidad y mortalidad de este grupo de alto riesgo.<sup>8,10</sup> Es así como los miembros del equipo de salud deben utilizar distintas estrategias para transmitir la información de manera entendible para cada usuario considerando sus características particulares, con el fin de promover la comprensión de los padres acerca de la CC de su hijo y favorecer las prácticas de cuidado en el hogar, en especial, respecto a la adherencia al tratamiento y a la prevención de conductas de riesgo.<sup>8-12</sup>

## CONCLUSIÓN

Se obtuvo un instrumento validado que permitió evaluar la pertinencia de programas educativos para padres de niños con CC sometidos a cirugía cardíaca. Esta encuesta debe ser aplicada por un profesional para una mejor comprensión de la información por parte de los usuarios. ■

## Agradecimientos

A los académicos que nos asesoraron durante la elaboración del proyecto: Dra. Lilian Ferrer L., Mg. Yerko Molina M., Mg. Patricia Masalán A. y Mg. Olga Garrido V.

## REFERENCIAS

1. Cheuk D, Wong S, Choi Y, et al. Parents' understanding of their child's congenital heart disease. *Heart* 2004;90(4):435-9.
2. Kaufman R. Determinación de las necesidades educativas. En Kaufman R. *Planificación de Sistemas Educativos: Ideas Básicas Concretas*. 2.<sup>da</sup> ed. México: Trillas; 1973. Págs.41-67.
3. Pineda E, Alvarado E. Métodos, técnicas e instrumentos de investigación. En Pineda E, Alvarado E. *Metodología de la Investigación*. 3.<sup>ra</sup> ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2008. Págs.143-68.
4. Pino Armijo P, Valdés Valenzuela CG, Fajuri Moyano P, et al. Propuesta de un programa educativo para padres de niños con cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):451-6.
5. Campo-Arias A, Oviedo HC. Propiedades Psicométricas de una Escala: la Consistencia Interna. *Rev Salud Pública* 2008;10(5):831-9.
6. Martín Arribas MC. Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas Prof* 2004;5(17):23-9.
7. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica: Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años. Santiago: MINSAL; 2010. [Acceso: 3 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2ede04001011f010ff2.pdf>.
8. Daily J, FitzGerald M, Downing K, et al. Important knowledge for parents of children with heart disease: parent, nurse, and physician views. *Cardiol Young* 2016;26(1):61-9.
9. Piette J. Literacidad en Salud. *Medwave* 2009;9(5):e3921.
10. Ni Z, Chao Y, Xue X. An empowerment health education program for children undergoing surgery for congenital heart diseases. *J Child Health Care* 2016;20(3):354-64.
11. Staveski SL, Zhelva B, Paul R, et al. Pediatric cardiac surgery Parent Education Discharge Instruction (PEDI) program: a pilot study. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6(1):18-25.
12. Jackson AC, Liang RP, Frydenberg E, et al. Parent education programmes for special health care needs children: a systematic review. *J Clin Nurs* 2016;25(11-12):1528-47.

## ANEXO

### Instrumento para evaluar la pertinencia de un programa educativo

Lea atentamente cada pregunta y marque con una cruz la alternativa que más la(lo) identifique, considerando la educación recibida y la educación deseada por usted durante la hospitalización de su hijo(a).

#### ÍTEM 1: EN RELACIÓN CON LOS CONTENIDOS

##### TEMA 1: Aspectos generales de la enfermedad cardíaca

**a) Características del defecto cardíaco:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**b) Causa de la cardiopatía congénita:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**c) Pronóstico de la cardiopatía congénita:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**d) Tratamiento farmacológico (función, dosis, efectos no deseados, interacciones con otros medicamentos):**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**e) Tratamiento quirúrgico (tipo y número de cirugías cardíacas que podría requerir su hijo):**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

##### TEMA 2: Características de la cirugía cardíaca

**a) Preparación preoperatoria (vía venosa, exámenes, ayuno, baño previo):**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**b) Tipo de anestesia y sus posibles complicaciones:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**c) Posibles riesgos o complicaciones posteriores a la cirugía:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**d) Necesidad de hospitalización en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrica:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

**e) Apariencia física del niño después de la cirugía:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?  
Sí.  No.

TEMA 3: Cuidados posteriores a la cirugía cardíaca

a) **Rutina del servicio (horarios, normas, visitas):**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

b) **Días de hospitalización en la Unidad de Paciente Crítico Pediátrica:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

c) **Presencia de elementos invasivos (catéteres, sondas, drenajes, cables):**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

d) **Cuidados de la piel y de la herida operatoria:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

e) **Posibilidad de acompañar a su hijo y participar en los cuidados (alimentación, higiene, recreación):**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

TEMA 4: Cuidados posteriores al alta

a) **Reincorporación a las actividades de la vida diaria:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

b) **Medidas para prevenir problemas del desarrollo:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

c) **Medidas para prevenir problemas nutricionales:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

d) **Medidas para prevenir problemas respiratorios:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

e) **Medidas para prevenir problemas cardiovasculares:**

Sí.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información acerca de este contenido?

Sí.  No.

Mencione si usted recibió información y si hubiera deseado recibirla acerca de algún otro contenido que no se encuentre en esta lista:

---

---

### ÍTEM 2: EN RELACIÓN CON LOS EDUCADORES

- a) **Pediatra:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.
- b) **Cardiólogo:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.
- c) **Enfermera:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.
- d) **Nutricionista:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.
- e) **Kinesiólogo:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.
- f) **Psicopedagoga:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.
- g) **Psicólogo:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información por parte de este profesional?  
Sf.  No.

Mencione si usted recibió información y si hubiera deseado recibirla por parte de algún otro profesional que no se encuentre en esta lista:

---

---

### ÍTEM 3: EN RELACIÓN CON LOS MOMENTOS

- a) **Al ingresar al Hospital Clínico UC:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información en este momento?  
Sf.  No.
- b) **Durante la hospitalización:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información en este momento?  
Sf.  No.
- c) **Al momento del alta o del traslado a su hospital de origen:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información en este momento?  
Sf.  No.

Mencione si usted recibió información y si hubiera deseado recibirla en algún otro momento que no se encuentre en esta lista:

---

---



**ÍTEM 4: EN RELACIÓN CON LOS LUGARES**

- a) **En la habitación del niño:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información en este lugar?  
Sf.  No.
- b) **En una sala privada:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información en este lugar?  
Sf.  No.
- c) **En el pasillo:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información en este lugar?  
Sf.  No.

Mencione si usted recibió información y si hubiera deseado recibirla en algún otro lugar que no se encuentre en esta lista:

---

---

**ÍTEM 5: EN RELACIÓN CON LOS MEDIOS**

- a) **Información verbal:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información a través de este medio?  
Sf.  No.
- b) **Folletos educativos:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información a través de este medio?  
Sf.  No.
- c) **Talleres grupales:**  
Sf.  No.   
¿Usted hubiera deseado recibir información a través de este medio?  
Sf.  No.
- d) **Métodos indirectos (videos, diapositivas, recorridos por el hospital, internet):**  
Sf.  No.   
Especifique cuál(es). \_\_\_\_\_  
¿Usted hubiera deseado recibir información a través de este medio?  
Sf.  No.   
Especifique cuál(es). \_\_\_\_\_

Mencione si usted recibió información y si hubiera deseado recibirla a través de algún otro medio que no se encuentre en esta lista:

---

---

# Instrument to assess educational programs for parents of children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery

Paola Pino Armijo, Magister<sup>a</sup>, Muriel Ramírez León, B.S.<sup>b</sup> and Cristian Clavería Rodríguez, M.D.<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Objective.** To design and validate an instrument to assess the relevance of educational programs for parents of children with congenital heart disease (CHD) undergoing cardiac surgery.

**Material and method.** In October 2011, an instrument was designed based on Kaufman's model and on the bibliography, and a survey was developed in the form of a checklist with 32 close-ended questions about received education and desired education, categorized into 5 items: educator, time, place, means, and content. The survey was reviewed by 4 academic professionals and 9 experts in the care of children with CHD, and the checklist was extended to include 42 close-ended questions and 5 open questions. The instrument was administered on the day before discharge to the parents of children with CHD undergoing cardiac surgery at the Department of Pediatrics between February and August 2013. The survey was self-administered by the first participants and administered by the investigator among the remaining participants.

**Results.** Fifty-five children met inclusion criteria; a total of 60 parents took part in the study. Agreement was observed between received education and desired education, which was statistically significant only in terms of education provided by a cardiologist ( $p=0.000$ ,  $K=0.659$ ) and in the hall ( $p=0.000$ ,  $K=0.655$ ). Statistically significant differences were observed between the 19 self-administered surveys and the 41 surveys administered by the investigator. Among the latter, a greater level of completion was observed for all items.

**Conclusion.** A validated instrument was developed to assess the relevance of educational programs for parents of children with CHD undergoing cardiac surgery. This survey should be administered by a health care provider for a better understanding of information.

**Key words:** surveys and questionnaires, training program, parents, congenital heart disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.439>

- a. Department of Mother and Child Health, Sub-Department of Nursing, UC CHRISTUS Clinical Hospital, Santiago de Chile. School of Nursing, Pontificia Universidad Católica de Chile
- b. Unit of Pediatric Critical Patients, UC CHRISTUS Clinical Hospital, Santiago de Chile.
- c. Department of Cardiology and Respiratory Diseases, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

E-mail address:  
Paola Pino Armijo,  
Magister:  
ppinoa@med.puc.cl

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 10-4-2016  
Accepted: 3-31-2017

**To cite:** Pino Armijo P, Ramírez León M, Clavería Rodríguez C. Instrument to assess educational programs for parents of children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):439-445.

## INTRODUCTION

At present, education about congenital heart disease (CHD), medical treatments, and cardiac surgery is provided by health care providers, generally in an incidental or informal manner. However, the bibliography shows that, to ensure patients' well-being following hospital discharge, it is critical for health care providers to plan relevant educational programs to make sure parents gain the minimum necessary knowledge about their child's heart disease, treatment, and measures to prevent complications.<sup>1</sup>

Based on Kaufman's hypothesis, for education to be relevant, it is necessary to assess educational needs and establish the difference between "received education" and "desired education" among users because once gaps in present educational programs are identified, more effective programs may be implemented, thus preventing users from failing to meet their educational needs with present programs.<sup>2</sup> For this reason, the first step to plan educational programs is to assess educational needs and understand that, according to this model, they account for "a gap between reality and what the investigator considers should be."<sup>2</sup>

However, no publications have been found in the bibliography that studied validated instruments to assess the relevance of educational programs for parents of children with CHD.

The objective of this study was to design and validate an instrument to assess the relevance of educational programs for parents of children with CHD undergoing cardiac surgery.

**MATERIAL AND METHOD**

The process to design and validate the instrument was conducted by the Department of Pediatrics of the UC CHRISTUS Clinical Hospital in the period between October 2011 and October 2013. It consisted of three stages: instrument design, content validation, and pilot testing.

**Instrument design**

According to Kaufman’s “problem solving” model (1973), educational needs may be assessed based on feedback or sensed needs or by means of specific empirical data, using different methods of interviews and questionnaires.<sup>2</sup> Instruments of choice should provide information that accounts for both polarities of “what is” and “what should be” to obtain information on results, not processes.<sup>2</sup> To this end, techniques and means should be selected, developed or created to assess needs taking into consideration three potential dimensions: nature of disease, nature of users, and nature of educators.<sup>2</sup> (Figure 1).

In this study, an instrument was developed based on Kaufman’s model to assess the relevance of an educational program using specific empirical data and considering “received education” (what it was) and “desired education” (what it should have been), and the five key elements found in system planning: educator, time, place, means, and content.<sup>2</sup>

The survey allowed to obtain data from study subjects, using a printed instrument aimed at collecting responses on the study problem; participants completed it themselves or had a

survey taker do it. The advantages of this method for data collection included its relatively low cost and ease to collect, analyze, and interpret data.<sup>3</sup>

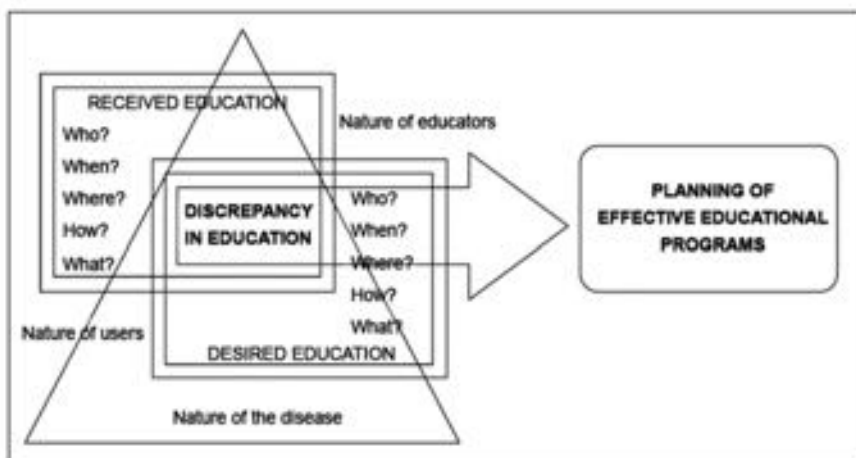
To collect information, close-ended questions with dichotomous options were used because they required less time and a lower level of skills for the survey taker, a minor effort for the surveyed participant, and simplified data tabulation, among other advantages.<sup>3</sup>

The instrument was developed based on a comprehensive bibliographic search that retrieved the elements currently recommended by international experts.

The search included the following databases: Medline/Pubmed, Lilacs, ProQuest, Cinhal, and Scielo, and was conducted between October 2011 and February 2012. Key words used were: knowledge, education, educational program, educational intervention, educational needs, parents, congenital heart disease, congenital cardiopathy. Thirty articles were selected for analysis that met the following inclusion criteria: original research and bibliographic reviews in Spanish, Portuguese, and English, and published up to 10 years ago.

Article analysis allowed to define four areas: nature of disease, nature of users, nature of educators worldwide, and the proposal of an educational program for parents of children with CHD based on the bibliography and on Kaufman’s model.<sup>4</sup> A survey was developed in the form of a checklist with 32 close-ended questions categorized into 5 items: educator, time, place, means, and content. Each question provided information that

FIGURE 1. Concept map for educational program planning based on Kaufman’s model<sup>2</sup>



accounted for the outcome measures “received education” and “desired education” among users so as to establish agreement between them.

**Item 1. Educator:**

1) Treating physician; 2) Cardiologist and heart surgeon; 3) Nurse; 4) Other member of the health care team (nutritionist, physical therapist, educational psychologist, psychologist).

**Item 2. Time:**

5) Upon admission to the referral hospital; 6) During hospitalization; 7) Upon discharge or transfer to the referring hospital.

**Item 3. Place:**

8) In the child’s room; 9) In a private room; 10) In the hall.

**Item 4. Means:**

11) Oral sessions; 12) Educational brochures; 13) Group workshops; 14) Indirect methods (videos, slides, hospital tours, Internet).

**Item 5. Content:**

*Topic 1. Overview of heart disease:*

15) Characteristics of the disease (course and prognosis); 16) Drug treatment (clinical use, dosing, adverse reactions, drug interactions); 17) Surgical treatment (type and number of surgeries required by the child).

*Topic 2. Characteristics of cardiac surgery:*

18) Preoperative assessment; 19) Type of anesthesia; 20) Potential consequences or complications of surgery; 21) Hospitalization in the intensive care unit (ICU); 22) Child’s appearance after the surgery.

*Topic 3. Care after cardiac surgery:* 23) Routine care provided by the hospital; 24) Duration of intubation and monitoring; 25) Presence of invasive devices (catheters, tubes, drainages, pacemaker leads); 26) Skin and surgical wound care; 27) Opportunity to accompany their child and become involved in his/her care (feeding, hygiene, recreational activities).

*Topic 4. Care after discharge:* 28) Return to daily living activities; 29) Prevention and detection of growth problems; 30) Prevention and detection of nutritional complications; 31) Prevention and detection of respiratory complications; 32) Prevention and detection of cardiovascular complications.

**Content validation**

During the development of the project four academic professionals (two experts in research methodology, an expert in education methodology, and an expert in the specialized

field) independently reviewed the survey.

In addition, the survey was reviewed by nine experts from different areas of care for children with CHD at a local level to establish if the checklist met its goals and whether questions were as clear as possible.<sup>3</sup>

The expert team consisted of a pediatric cardiologist, a pediatric heart surgeon, a pediatric intensivist, three nurses specialized in pediatric critical care, a nurse with a Master’s Degree in Bioethics, an educational psychologist, and a child and adolescent psychologist. Each health care provider received a printed copy of the survey together with the guidelines and instructions for carrying out the assessment. They were asked to rate each question based on theoretical adequacy and clarity, indicating a score of 0 if the question did not meet assessment criteria or 1 if it met all. In addition, they were asked to suggest changes in a clear and accurate manner. Recommendations were introduced in the survey. Finally, the survey included 42 close-ended questions; an open question was added at the end of each item to gather feedback on received education and desired education not included in the checklist, and the item “content” was moved to the first place for a better understanding of information (*Annex*).

**Pilot testing**

The instrument was administered one day prior to discharge to the parents of children with CHD undergoing cardiac surgery at the Department of Pediatrics between February and August 2013 who met the following inclusion criteria: children undergoing corrective or palliative cardiac surgery, without respiratory support, not receiving vasoactive drugs, and hemodynamically stable, and whose parents were interested in participating and had signed the informed consent. Patients with a length of stay of less than 48 hours and those transferred to another department following recovery in the unit of pediatric critical patients (UPCP) were excluded.

In the first stage, the instrument was tested in the first three participants, in the presence of the principal investigator, to verify questions’ quality in terms of understanding, individuals’ willingness to answer, time required to complete it, and clarity of instructions.<sup>3</sup>

The rest of the surveys were administered by two of the study investigators who were proficient in the project; this way, all participants

received the same instructions and explanations during the data collection period.

The survey was self-administered by the first 19 participants, who had no problems to complete it and had the chance to ask questions, as planned. However, the 20<sup>th</sup> participant required constant support to complete the survey, so the instrument was administered by the principal investigator, and difficulties in understanding the information were evidenced. Observations were discussed among investigators, who decided that the remaining surveys should be administered by the investigator. In the end, 41 participants completed the survey administered by the investigator, which indicated that they felt more comfortable and willing to answer with this modality.

The SPSS statistical software, version 17.0, was used for data analysis. A Kappa statistic was calculated to analyze agreement between the outcome measures "received education" and "desired education"; agreement was considered significant if the *p* value was <0.05 and the K value was >60. In addition, a  $\chi^2$  test was done to analyze differences between the 19 self-administered surveys and the 41 administered by the investigator, considering that a *p* value <0.05 was a significant difference.

This instrument does not require an analysis of psychometric properties to assess its reliability and validity nor an internal consistency analysis to assess homogeneity among items because it was designed to collect information on results, not processes, and it is not a measurement scale to obtain scores on the quality of received education.<sup>5,6</sup>

The study was approved by the Ethics Committee of the School of Nursing and of the School of Medicine of Pontificia Universidad Católica de Chile.

## RESULTS

A total of 122 children with CHD underwent cardiac surgery. Of these, 55 met the inclusion criteria; a total of 60 parents took part in the study.

Patients were mostly boys (52.7%), with a median age of 10 months (between 1 month old and 18 years old), referred from the public health sector (81.8%). There were no differences in the type of heart disease (52.7% had a simple heart disease, defined as a clinically relevant defect, whereas 47.3% had a complex heart disease, defined as a life-threatening defect);<sup>7</sup> most patients underwent cardiac surgery for the

first time (63%).

Participating parents were mostly mothers (81.7%), with an average age of 32.7 years (standard deviation [SD]:  $\pm 7.7$  years) and an average level of completed education of 11.8 years (SD:  $\pm 2.8$  years). There were no differences in terms of marital status (48.3% were single and 48.3% were married), number of children (33.3% had one child; 25%, two children; and 31.7%, three or more), or their occupation (45% were employed and 40% were stay-at-home parents), and most lived in an urban community (82.8%).

The instrument was administered before discharge, with a median of 1 day between the survey and actual hospital discharge (range: 0 and 37 days).

Agreement between the outcome measures "received education" and "desired education" among parents was analyzed using the Kappa statistic. A statistically significant agreement was observed only in the education provided by the cardiologist (*p*= 0.000, K= 0.659) and in the hall (*p*= 0.000, K= 0.655). However, significant results were obtained, although agreement was weaker, in relation to education provided by the pediatrician and the nurse, upon admission to the UC Clinical Hospital and during hospitalization, and regarding certain contents, such as drug treatment, surgical treatment, type of anesthesia and potential complications, potential surgery-related risks, hospitalization in the UPCP, physical appearance of the child after the surgery, routine care provided by the hospital, length of stay in the UPCP (days), and presence of invasive devices (Table 1).

In addition, differences were evidenced in the answers provided by the parents who completed the 19 self-administered surveys and the 41 surveys administered by the investigator, analyzed using the  $\chi^2$  test. Statistically significant differences were observed in questions corresponding to the 5 items for the outcome measure "received education" (Table 2) and in those corresponding to 3 items for the outcome measure "desired education" (Table 3). Besides, the rate of answers to open questions was compared between both groups; the group of parents who took the survey with the investigator provided more complete answers to all items (Table 4).

## DISCUSSION

This study describes the process to design and validate an instrument aimed at assessing the

relevance of educational programs for parents of children with CHD undergoing cardiac surgery. The instrument was strictly developed based on the minimum required information to ensure the

well-being of these patients after discharge, and was reviewed by four independent academic professionals and nine experts and pilot-tested in 60 parents.

TABLE 1. Agreement between the outcome measures "received education" and "desired education" (n= 60)

ITEMS	% DOES RECEIVE	% DOES DESIRE	KAPPA	CI (95%)
<b>EDUCATOR</b>				
Pediatrician*	91.7% (55)	98.3% (59)	p = 0.001 K = 0.314	-0.158 to 0.786
Cardiologist**	96.7% (58)	98.3% (59)	p = 0.000 K = 0.659	0.036 to 1.282
Nurse*	91.7% (55)	96.7% (58)	p = 0.030 K = 0.250	-0.191 to 0.691
Nutritionist	46.7% (28)	96.7% (58)	p = 0.923 K = -0.004	-0.090 to 0.082
Physical therapist	78.3% (47)	96.7% (58)	p = 0.323 K = 0.080	-0.134 to 0.294
Educational psychologist	18.3% (11)	88.3% (53)	p = 0.768 K = 0.013	-0.065 to 0.091
Psychologist	20% (12)	83.3% (50)	p = 0.386 K = 0.048	-0.044 to 0.140
<b>TIME</b>				
Upon admission to the UC Clinical Hospital* (lost-to-follow-up= 1)	96.6% (57)	94.9% (56)	p = 0.003 K = 0.375	-0.182 to 0.932
During hospitalization* (lost-to-follow-up= 1)	96.6% (57)	96.6% (57)	p = 0.000 K = 0.482	-0.131 to 1.095
Upon discharge or transfer to the referring hospital (lost-to-follow-up= 1)	39% (23)	96.6% (57)	p = 0.745 K = -0.012	-0.090 to 0.066
<b>PLACE</b>				
In the child's room (lost-to-follow-up= 2)	96.6% (56)	98.3% (57)	p = 0.849 K = -0.024	-0.057 to 0.009
In a private room* (lost-to-follow-up= 2)	19% (11)	56.9% (33)	p = 0.001 K = 0.301	0.136 to 0.466
In the hall** (lost-to-follow-up= 2)	29.3% (17)	37.9% (22)	p = 0.000 K = 0.655	0.453 to 0.857
<b>MEANS</b>				
Oral information	98.3% (59)	96.7% (58)	p = 0.851 K = -0.023	-0.054 to 0.008
Educational brochures	31.7% (19)	93.3% (56)	p = 0.767 K = 0.013	-0.071 to 0.097
Group workshops	11.7% (7)	78.3% (47)	p = 0.139 K = 0.070	0.009 to 0.131
Indirect methods	16.7% (10)	86.7% (52)	p = 0.734 K = 0.015	-0.063 to 0.093
<b>CONTENT</b>				
<b>Overview of heart disease</b>				
Characteristics of the heart defect	93.3% (56)	98.3% (59)	p = 0.788 K = 0.027	-0.016 to 0.070
Cause of the congenital heart disease	70% (42)	98.3% (59)	p = 0.509 K = -0.033	-0.096 to 0.030
Prognosis of congenital heart disease	70% (42)	100% (60)	p = 0.139 K = 0.071	-0.062 to 0.204
Drug treatment*	75% (45)	96.7% (58)	p = 0.013 K = 0.188	-0.039 to 0.415
Surgical treatment*	85% (51)	100% (60)	p = 0.024 K = 0.156	-0.116 to 0.428
<b>Characteristics of cardiac surgery</b>				
Preoperative assessment	96.7% (58)	96.7% (58)	p = 0.789 K = -0.034	-0.067 to -0.001
Type of anesthesia and potential complications*	68.3% (41)	96.7% (58)	p = 0.035 K = 0.139	-0.037 to 0.315
Potential risks or complications of surgery*	93.3% (56)	98.3% (59)	p = 0.000 K = 0.384	-0.151 to 0.919
Hospitalization in the UPCP*	90% (54)	100% (60)	p = 0.006 K = 0.227	-0.145 to 0.599
Physical appearance of the child after the surgery* (lost-to-follow-up = 1)	79.7% (47)	96.6% (57)	p = 0.004 K = 0.242	0.214 to 0.270
<b>Care after cardiac surgery</b>				
Routine care provided by the department*	93.3% (56)	100% (60)	p = 0.001 K = 0.314	-0.158 to 0.786
Length of stay in the UPCP (days)*	81.7% (49)	100% (60)	p = 0.044 K = 0.127	-0.100 to 0.354
Presence of invasive devices*	91.7% (55)	100% (60)	p = 0.002 K = 0.265	-0.152 to 0.682
Skin and surgical wound care	50% (30)	100% (60)	p = 0.329 K = 0.031	-0.030 to 0.092
Opportunity to accompany their child and become involved in his/her care	86.7% (52)	96.7% (58)	p = 0.573 K = -0.056	-0.009 to 0.121
<b>Care after discharge</b>				
Return to daily living activities	35% (21)	98.3% (59)	p = 0.169 K = -0.034	-0.101 to 0.033
Measures to prevent growth problems	36.7% (22)	98.3% (59)	p = 0.443 K = 0.019	-0.020 to 0.058
Measures to prevent nutritional problems	31.7% (19)	95% (57)	p = 0.949 K = -0.003	-0.081 to 0.075
Measures to prevent respiratory conditions	35% (21)	93.3% (56)	p = 0.664 K = 0.021	-0.069 to 0.111
Measures to prevent cardiovascular conditions	26.7% (16)	98.3% (59)	p = 0.094 K = -0.034	-0.101 to 0.033

\* Significant but weaker agreement (p < 0.05 and K < 60).

\*\* Statistically significant agreement (p < 0.05 and K > 60).

CI: confidence interval; UPCP: unit of pediatric critical patients.

The results of the pilot test showed agreement only in the education provided by one educator and in one place, therefore it was established that the current educational program was not relevant. However, an even more relevant finding

in this stage was the great difference between results of the self-administered surveys and those administered by the investigator because of difficulties related to the amount and quality of data.

TABLE 2. Differences between self-administered surveys and those administered by the investigator in relation to the outcome measure "received education"

RECEIVED EDUCATION	% SELF-ADMINISTERED (n= 19)	% ADMINISTERED BY THE INVESTIGATOR (n= 41)	$\chi^2$
<b>EDUCATOR</b>			
Nutritionist	68.4%	36.6%	p = 0.021
Physical therapist	94.7%	70.7%	p = 0.036
Educational psychologist	36.8%	9.8%	p = 0.012
<b>TIME</b>			
Upon discharge or transfer to the referring hospital	78.9%	20%	p = 0.000
<b>PLACE</b>			
In the hall	56.6%	17.5%	p = 0.003
<b>MEANS</b>			
Educational brochures	57.9%	19.5%	p = 0.003
Group workshops	26.3%	4.9%	p = 0.028
Indirect methods	31.6%	9.8%	p = 0.035
<b>CONTENT</b>			
Overview of heart disease			
Cause of the congenital heart disease	89.5%	61%	p = 0.025
Care after cardiac surgery			
Skin and surgical wound care	73.7%	39%	p = 0.012
Opportunity to accompany their child and become involved in his/her care	100%	80.5%	p = 0.039
Care after discharge			
Return to daily living activities	68.4%	19.5%	p = 0.000
Measures to prevent nutritional problems	52.6%	22%	p = 0.017

TABLE 3. Differences between self-administered surveys and those administered by the investigator in relation to the outcome measure "desired education"

DESIRED EDUCATION	% SELF-ADMINISTERED (n= 19)	% ADMINISTERED BY THE INVESTIGATOR (n= 41)	$\chi^2$
<b>TIME</b>			
Upon admission to the UC Clinical Hospital	83.3%	100%	p = 0.025
<b>PLACE</b>			
In a private room	94.4%	40%	p = 0.000
In the hall	83.3%	17.5%	p = 0.000
<b>CONTENT</b>			
<b>Care after discharge</b>			
Measures to prevent nutritional problems	84.2%	100%	p = 0.028

TABLE 4. Differences between self-administered surveys and those administered by the investigator in relation to open questions

OPEN QUESTIONS	% OF ANSWERS IN THE SELF-ADMINISTERED SURVEYS (n= 19)	% OF ANSWERS IN THE SURVEYS ADMINISTERED BY THE INVESTIGATOR (n= 41)
Other contents	10.5%	68%
Other health care providers	10.5%	36.5%
Other time	0%	12.2%
Other places	0%	17%
Other means	0%	22%
Specify the indirect methods you received	10.5%	4.9%
Specify the indirect methods you desire	21%	90.2%

Although initially this instrument was planned to be self-administered to maintain participants' anonymity and remove any bias introduced by the survey taker,<sup>3</sup> the pilot test helped to establish the reality of this group of parents, who many times did not understand the information and preferred not to ask questions even though there was a health care provider willing to clear any doubts they had. For this reason, we suggest that the survey be administered by a trained survey taker because it makes it easier for participants to answer the questions and the data gathered is more complete, consistent, and easier to process.<sup>3</sup>

Users' understating of information is critical to ensure patients' well-being after discharge.<sup>1,8</sup> In this context, we find the concept of "health literacy," a social determinant defined as the skill "to understand instructions, adopt or disregard health beliefs, and practice self-care to improve care results and reduce treatment costs."<sup>9</sup> This concept becomes particularly relevant in pediatrics because health-related action outcomes are strongly associated with their parents' health literacy, who are completely responsible for their care at home once they are discharged.

In this group, health literacy poses a major challenge for the health team because these patients are referred from hospitals from different Chilean regions and therefore users have different education backgrounds. Although most participants come from the public health sector, have completed their education, are employed, and live in urban areas, there is a group of parents who have not completed their education, are stay-at-home parents, and live in rural areas, and there is even a small group who comes from the private health sector, have a higher level of education and, many times, ask to include their nanny in the educational program sessions.

Educational interventions aimed at parents and children with CHD should provide a higher level of understanding of this disease's nature, treatment, and potential complications, which will certainly have an impact on patients' follow-up, with a reduction in morbidity and mortality in this high-risk group.<sup>8,10</sup> This way, health care teams should use different strategies to convey information in a comprehensible manner to each user, also taking into account their specific characteristics so that they understand their

children's CHD, thus favoring home-based care practices, especially in relation to treatment adherence and the prevention of risk behaviors.<sup>8-12</sup>

## CONCLUSION

A validated instrument was developed to assess the relevance of educational programs for parents of children with CHD undergoing cardiac surgery. This survey should be administered by a health care provider for a better understanding of information among users. ■

## Acknowledgments

We would like to thank the academic professionals who assisted us during the project preparation: Lilian Ferrer L., M.D., Yerko Molina M., Magister, Patricia Masalán A., Magister, and Olga Garrido V., Magister.

## REFERENCES

1. Cheuk D, Wong S, Choi Y, et al. Parents' understanding of their child's congenital heart disease. *Heart* 2004;90(4):435-9.
2. Kaufman R. Determinación de las necesidades educativas. In Kaufman R. *Planificación de Sistemas Educativos: Ideas Básicas Concretas*. 2. da ed. México: Trillas; 1973. Pages.41-67.
3. Pineda E, Alvarado E. Métodos, técnicas e instrumentos de investigación. En Pineda E, Alvarado E. *Metodología de la Investigación*. 3. ra ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2008. Pages143-68.
4. Pino Armijo P, Valdés Valenzuela CG, Fajuri Moyano P, et al. Propuesta de un programa educativo para padres de niños con cardiopatías congénitas. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):451-6.
5. Campo-Arias A, Oviedo HC. Propiedades Psicométricas de una Escala: la Consistencia Interna. *Rev Salud Pública* 2008;10(5):831-9.
6. Martín Arribas MC. Diseño y validación de cuestionarios. *Matronas Prof* 2004;5(17):23-9.
7. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica: Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años. Santiago: MINSAL; 2010. [Accessed on: February 3<sup>rd</sup>, 2016]. Available at: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2ede04001011f010ff2.pdf>.
8. Daily J, FitzGerald M, Downing K, et al. Important knowledge for parents of children with heart disease: parent, nurse, and physician views. *Cardiol Young* 2016;26(1):61-9.
9. Piette J. Literacidad en Salud. *Medwave* 2009;9(5):e3921.
10. Ni Z, Chao Y, Xue X. An empowerment health education program for children undergoing surgery for congenital heart diseases. *J Child Health Care* 2016;20(3):354-64.
11. Staveski SL, Zhelva B, Paul R, et al. Pediatric cardiac surgery Parent Education Discharge Instruction (PEDI) program: a pilot study. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6(1):18-25.
12. Jackson AC, Liang RP, Frydenberg E, et al. Parent education programmes for special health care needs children: a systematic review. *J Clin Nurs* 2016;25(11-12):1528-47.



**ANNEX**  
**Instrument to assess the relevance of an educational program**

Read each question carefully and mark with an "X" the answer that best identifies you taking into account the education received by you during your child's hospitalization and the desired education.

**ITEM I: CONTENT**

**TOPIC 1: Overview of heart disease**

**a) Characteristics of the heart defect:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**b) Cause of the congenital heart disease:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**c) Prognosis of the congenital heart disease:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**d) Drug treatment (clinical use, dosing, adverse reactions, drug interactions):**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**e) Surgical treatment (type and number of heart surgeries that your child may require):**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**TOPIC 2: Characteristics of cardiac surgery**

**a) Preoperative assessment (venous line, tests, fasting, prior bath):**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**b) Type of anesthesia and potential complications:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**c) Potential risks or complications of surgery:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**d) Hospitalization in the unit of pediatric critical patients:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**e) Physical appearance of the child after the surgery:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

TOPIC 3: Care after cardiac surgery

**a) Routine care provided by the department (visiting hours, visits, standards):**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**b) Length of stay (days) in the unit of pediatric critical patients:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**c) Presence of invasive devices (catheters, tubes, drainages, leads):**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**d) Skin care and surgical wound care:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**e) Opportunity to accompany your child and become involved in his/her care (feeding, hygiene, recreational activities):**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

TOPIC 4: Care after discharge

**a) Return to daily living activities:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**b) Measures to prevent growth problems:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**c) Measures to prevent nutritional problems:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**d) Measures to prevent respiratory conditions:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

**e) Measures to prevent cardiovascular conditions:**

Yes  No

Do you wish you had received information about this content?

Yes  No

Please indicate if you received information and you wished you had received information about some other content not included in this list:

---

---

**ITEM 2: EDUCATORS**

**a) Pediatrician:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

**b) Cardiologist:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

**c) Nurse:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

**d) Nutritionist:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

**e) Physical therapist:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

**f) Educational psychologist:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

**g) Psychologist:**

Yes  No

Do you wish you had received information from this health care provider?

Yes  No

Please indicate if you received information and you wished you had received information from other health care provider not included in this list:

---

---

**ITEM 3: TIME**

**a) Upon admission to the UC Clinical Hospital:**

Yes  No

Do you wish you had received information at this time?

Yes  No

**b) During hospitalization:**

Yes  No

Do you wish you had received information at this time?

Yes  No

**c) Upon discharge or transfer to the referring hospital:**

Yes  No

Do you wish you had received information at this time?

Yes  No

Please indicate if you received information and you wished you had received information at some other time not included in this list:

---

---

**ITEM 4: PLACE**

**a) In the child's room:**

Yes  No

Do you wish you had received information in this place?

Yes  No

**b) In a private room:**

Yes  No

Do you wish you had received information in this place?

Yes  No

**c) In the hall:**

Yes  No

Do you wish you had received information in this place?

Yes  No

Please indicate if you received information and you wished you had received information in some other place not included in this list:

---

---

**ITEM 5: MEANS**

**a) Oral information:**

Yes  No

Do you wish you had received information by this means?

Yes  No

**b) Educational brochures:**

Yes  No

Do you wish you had received information by this means?

Yes  No

**c) Group workshops:**

Yes  No

Do you wish you had received information by this means?

Yes  No

**d) Indirect methods (videos, slides, hospital tours, Internet):**

Yes  No

Please, specify.

Do you wish you had received information by this means?

Yes  No

Please, specify.

Please indicate if you received information and you wished you had received information by some other means not included in this list:

---

---

# Implementación de una lista de cotejo para mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

## *Implementation of a checklist to increase adherence to evidence-based practices in a single pediatric intensive care unit*

Dr. Pablo Eulmesekian<sup>a</sup>, Méd. Augusto Pérez<sup>a</sup>, Méd. Silvia Díaz<sup>a</sup> y Méd. Mateo Ferrero<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** El uso de listas de cotejo para mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia en unidades de cuidados intensivos pediátricos no está generalizado. El objetivo del estudio fue, mediante una lista específicamente diseñada, alcanzar el 90% de adherencia a las prácticas estudiadas.

**Población y métodos.** Estudio cuasiexperimental tipo serie de tiempo en niños ventilados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Las prácticas estudiadas fueron ventana de sedación, presión *plateau*  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O, fracción inspirada de oxígeno  $\leq 60\%$ , cabezera a 30°, higiene bucal con clorhexidina, recambio semanal del circuito del respirador, preferencia de alimentación enteral, disminución del umbral de transfusiones (hemoglobina: 7 g/dl), consideración diaria de prueba de respiración espontánea y de retiro de catéter central. La lista fue utilizada durante el pase de sala, por médicos de planta responsables de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, como intervención para mejorar la adherencia y herramienta de registro. Se consideró observación a cada formulario completado diariamente. Las observaciones fueron clasificadas como defectuosas si no hubo adherencia a uno o más ítems. La adherencia (proporción de observaciones sin defecto) se resume en el gráfico de control.

**Resultados.** El estudio abarcó 420 días. Se internaron 732 pacientes; 218 recibieron ventilación mecánica; se realizaron 1201 observaciones y 1191 fueron incluidas. El gráfico de control con horizonte temporal de 14 meses mostró un aumento de adherencia, un patrón de variabilidad de causa especial en los últimos 3 meses y adherencia  $> 90\%$  en los últimos dos.

**Conclusiones.** El uso de la lista de cotejo permitió mejorar la adherencia a las prácticas estudiadas y alcanzar más de 90% en los últimos 2 meses.

**Palabras clave:** lista de verificación, práctica basada en la evidencia, cuidados intensivos, pediatría, calidad de la atención de salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.446>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.446>

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Pablo Eulmesekian: [pablo.eulmesekian@hospitalitaliano.org.ar](mailto:pablo.eulmesekian@hospitalitaliano.org.ar)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-12-2016  
Aceptado: 17-4-2017

### INTRODUCCIÓN

El *Institute of Medicine*, EE. UU. define "calidad de atención de la salud" como el grado en que los servicios de salud aumentan la probabilidad de obtener resultados deseados consistentes con un conocimiento científico actualizado, por lo tanto, existe relación entre este concepto y la adherencia a prácticas basadas en evidencia.<sup>1</sup> No obstante, la adherencia a prácticas que mejoran resultados en Terapia Intensiva es inconsistente. Algunos pacientes, por diferentes circunstancias, no se benefician de su aplicación.<sup>2-4</sup>

Pronovost estudió el impacto de no cumplir tratamientos que mejoraban la sobrevivencia de adultos internados en Terapia Intensiva y estimó que se podrían salvar casi 170 000 vidas por año si se cumplieran las prácticas basadas en evidencia estudiadas.<sup>5</sup>

Las listas de verificación contribuyen a evitar errores de omisión y constituyen una herramienta útil para completar en forma segura desde tareas simples, hacer las compras, hasta complejas, pilotear un avión.<sup>6</sup> Su uso se ha extendido a diferentes áreas de la medicina, por ejemplo, para diagnosticar muerte cerebral,<sup>7</sup> mejorar la adherencia a tratamientos de infarto miocárdico y accidente cerebrovascular<sup>8</sup> o contribuir a disminuir la mortalidad intraquirúrgica.<sup>9</sup>

Aunque el uso de listas de verificación en Terapia Intensiva se ha difundido, no está generalizado. En adultos, se las utiliza para mejorar la comunicación, el cumplimiento de

**Cómo citar:** Eulmesekian P, Pérez A, Díaz S, et al. Implementación de una lista de cotejo para mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):446-452.

objetivos<sup>10</sup> y como herramienta para mejorar la adherencia a prácticas basadas en evidencia.<sup>11-15</sup> En Cuidados Intensivos Pediátricos, existen menos referencias sobre su utilización. Se las ha empleado para mejorar la comunicación de objetivos asistenciales<sup>16</sup> y para optimizar el cumplimiento de prácticas relacionadas con la seguridad del paciente.<sup>17</sup> En nuestro medio, su uso no ha sido reportado.

El objetivo principal del estudio fue, mediante el uso de una lista de cotejo específicamente diseñada, alcanzar 90% de adherencia a prácticas basadas en evidencia en niños ventilados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Los objetivos secundarios fueron evaluar la evolución de dicha adherencia durante los meses del estudio e identificar las prácticas con menor y mayor porcentaje de adherencia.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Ámbito

La UCIP del HIBA es una unidad multidisciplinaria de 20 camas, con un promedio de 750 admisiones anuales y una tasa de uso de asistencia respiratoria mecánica (ARM) de 40%. Se encuentra inserta en un hospital general universitario acreditado por *Joint Commission International*.

El pase de sala es una actividad central. Se realiza todas las mañanas y participan profesionales de diferentes especialidades. Cuatro médicos de planta rotan semanalmente para dirigir la Unidad y liderar esta actividad. Durante ella, se toman decisiones diagnósticas, terapéuticas y se definen objetivos asistenciales.

### Diseño, población y período de estudio

El estudio correspondió a un diseño cuasiexperimental tipo serie de tiempo. Su horizonte temporal fue de 12 meses más el período de prueba piloto y fue realizado entre el 12/8/2013 y el 5/10/2014. La población incluida fueron los pacientes con ARM internados en la UCIP. Los mayores de 18 años y traqueostomizados sin recibir sedantes en infusión endovenosa continua fueron excluidos.

### Prácticas estudiadas

Las prácticas basadas en evidencia incluidas en la lista fueron las siguientes:

- Interrupción diaria de sedación.<sup>18,19</sup>
- Estrategia de protección pulmonar (presión *plateau*  $\leq 30$  cmH<sub>2</sub>O y fracción inspirada de

oxígeno  $-FIO_2 - \leq 60$ ).<sup>20</sup>

- Medidas de prevención de neumonía asociada a respirador: elevación de la cabecera de la cama a más de 30°, higiene bucal con clorhexidina 0,12% cada 8 horas y recambio del circuito de respirador cada 7 días, siguiendo las recomendaciones del fabricante.<sup>21-23</sup>
- Consideración diaria de retiro del respirador, evaluando si el paciente se encontraba en condiciones de realizar una prueba de respiración espontánea.<sup>24,25</sup>
- Consideración diaria de retiro del catéter central.<sup>14,15,26</sup>
- Preferencia de alimentación enteral.<sup>27,28</sup>
- Disminución del umbral de transfusiones de rojos a un valor de hemoglobina de 7 g/dl.<sup>29,30</sup>
- Planteamiento de objetivos claros durante el pase de sala.<sup>10</sup>
- Revisión de la medicación.<sup>31,32</sup>

### Etapas del estudio

#### *Diseño de la lista de cotejo*

Se diseñó un formulario con datos demográficos del paciente, las prácticas mencionadas y un espacio para registrar razones de no adherencia. Los 4 médicos de planta, responsables de la Unidad y del uso de la lista, revisaron este formulario inicial.

#### *Prueba piloto y análisis periódicos*

La prueba piloto de la lista se realizó entre el 12/8/2013 y el 21/9/2013. Se identificaron problemas de diseño en el formulario y se realizaron modificaciones (*véase Anexo en formato electrónico*). Luego se realizaron 5 análisis bimestrales antes del análisis final. En cada uno, se verificaba el porcentaje de adherencia y se identificaban los ítems con menor grado de cumplimiento. Esta información era presentada por el autor principal del trabajo a los médicos que utilizaban la lista para mantener el compromiso con su uso.

#### *Uso de la lista de cotejo*

La lista se utilizó durante el pase de sala en todos los pacientes ventilados. Luego de la presentación del residente y de la definición de los objetivos del día, el médico de planta a cargo de la Unidad durante la semana revisaba en voz alta cada ítem y registraba su cumplimiento. Si alguno no se había cumplido, prescribía su cumplimiento por contar con los privilegios necesarios.

#### *Ítems no cumplidos*

Para definir que no se había adherido a una

práctica, se identificaban los ítems marcados como no cumplidos y se observaba la existencia de alguna justificación. Si existía una explicación, el ítem se consideraba cumplido; por ejemplo, si un paciente se encontraba en decúbito prono, quien llenaba el formulario aclaraba junto al ítem "Cabecera de la cama a más de 30°" que no era posible cumplir esta práctica por la posición del paciente. Por el contrario, si quien llenaba la lista omitía justificar la falta de adherencia, la práctica se consideraba no cumplida. La presencia de, al menos, un ítem no cumplido determinaba que la observación fuera considerada defectuosa. Los motivos de no cumplimiento no fueron estandarizados.

### Definición de variables

- *Unidad de observación*: cada formulario llenado durante el pase de sala en cada paciente ventilado.
- *Ítems de la unidad de observación*: cada práctica incluida en la lista.
- *Ítems cumplidos*: aquellos efectivamente cumplidos o aquellos en los que la razón de no cumplimiento fue debidamente justificada.
- *Ítems no cumplidos*: aquellos marcados como no realizados sin justificación o sin una justificación adecuada.
- *Unidad de observación defectuosa*: aquella en la que, al menos, uno de sus ítems no fue cumplido.
- *Unidad de observación sin defectos*: aquella en la que todos sus ítems fueron categorizados como cumplidos.
- *Proporción de unidades defectuosas*: cociente entre el número de unidades defectuosas y el número de observaciones.
- *Proporción de unidades sin defectos* (indicador de adherencia): cociente entre el número de unidades sin defectos y el número de observaciones.

### Indicadores de resultado

En forma simultánea, se registraron mortalidad, tasa de uso de ARM y catéter venoso central, tasa de neumonías asociadas a respirador y bacteriemias asociadas a catéter venoso central, porcentaje de errores en la prescripción médica y episodios de caídas.

### Análisis estadístico

Como medidas de resumen, se utilizaron medias y desvíos estándar (DE) para variables con distribución normal; mediana y rango

intercuartiles para aquellas con distribución no normal y proporciones para variables categóricas.

Para analizar el porcentaje de adherencia a las prácticas estudiadas en función del tiempo, se utilizaron gráficos de control. Estos permiten diferenciar variabilidad de causa común, aquella que sucede por azar, de variabilidad de causa especial. La distribución de puntos del gráfico establece esta diferenciación. Un patrón consistente en 1 punto fuera de los límites de control, 6 puntos sucesivos que aumentan o disminuyen u 8 puntos sucesivos del mismo lado de la media define variabilidad de causa especial. Cuando estos gráficos reflejan la existencia de variabilidad de causa especial, es posible inferir que existe una probabilidad muy baja de que los cambios hayan sucedido por azar. Si, para límites de control del gráfico, se usan  $\pm 3$  DE, el error tipo I es de 0,0027 para cada medición y de  $(1 - 0,9973^n \text{ mediciones})$  para todo el gráfico.<sup>33,34</sup>

En este estudio, se utilizó un gráfico tipo P con mediciones bisemanales y un horizonte temporal de 14 meses. Los límites de control se establecieron en  $\pm 3$  DE. El análisis estadístico se realizó con Stata 9 (StataCorp, Texas).

### Aspectos éticos

Los datos obtenidos fueron tratados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales. El protocolo fue aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación del HIBA y la exención de consentimiento informado fue autorizada (Protocolo N.º 1999, 17 de enero de 2013).

### RESULTADOS

El estudio comprendió 420 días entre el 12/8/2013 y el 5/10/2014. En este período, se internaron 732 pacientes, 218 recibieron ARM, se realizaron 1201 observaciones y 10 fueron excluidas por presentar ítems faltantes (ventana de sedación, 3; calentador encendido, 2; alimentación enteral, 2; higiene bucal, 1; transfusión de rojos, 1; y  $\text{FIO}_2 < 60\%$ , 1). Un total de 1191 observaciones se incluyeron en el estudio. Las características de la población se resumen en la *Tabla 1*. Durante el estudio, se realizaron 6 evaluaciones periódicas bimestrales. La primera se efectuó al finalizar la prueba piloto, luego de la cual se decidió dicotomizar los ítems de la lista.

De 1191 observaciones incluidas, 183 (15,3%) resultaron defectuosas, lo que significa que, al menos, una de las prácticas estudiadas no se

cumplió. En estas 183 unidades de observación, se observó que, en 163 (89,1%), se incumplía 1 práctica; en 18 (9,8%), se incumplían 2 prácticas; y, en 2 (1,1%), se incumplían 3 prácticas.

La evolución del porcentaje de adherencia en el tiempo o proporción de unidades de observación sin defectos se resume en la *Figura 1*. Esta demuestra una media de 85% de adherencia y un patrón de variabilidad de causa común que comprende hasta los últimos 8 puntos del gráfico. Estos se ubican por encima de la media y generan un patrón de variabilidad de causa especial que corresponde a los últimos 3 meses del estudio. Las últimas 6 mediciones

muestran una adherencia > 90%. La *Figura 2* resume bimestralmente la adherencia global y el porcentaje de observaciones defectuosas.

Las prácticas con menor porcentaje de adherencia fueron la interrupción de la sedación y la posición de la cabecera de la cama, con un promedio de incumplimiento de 5,2% y 4,6%, respectivamente. Las prácticas con mayor porcentaje de adherencia fueron presión *plateau* < 30 cmH<sub>2</sub>O, circuito de respirador con menos de 7 días de uso e higiene bucal con un promedio mayor al 99% y FIO<sub>2</sub> < 60% con 98,2%. La *Tabla 2* resume la evolución bimestral de los indicadores de resultado.

## DISCUSIÓN

El uso de la lista de verificación en niños ventilados en la UCIP del HIBA permitió mejorar la adherencia a las prácticas basadas en evidencia estudiadas y alcanzar más de 90% en los últimos 2 meses del estudio. Dado que el gráfico de control demostró la aparición de variabilidad de causa especial y la lista fue una intervención dirigida a modificar la variabilidad de este proceso, es posible inferir que la mejora alcanzada se asoció a su uso.

El uso de la lista persiguió dos objetivos. Primariamente, constituir una intervención orientada a mejorar la adherencia a las prácticas estudiadas y, de modo secundario, ser una herramienta de registro necesaria para definir

TABLA 1. Características de la población estudiada

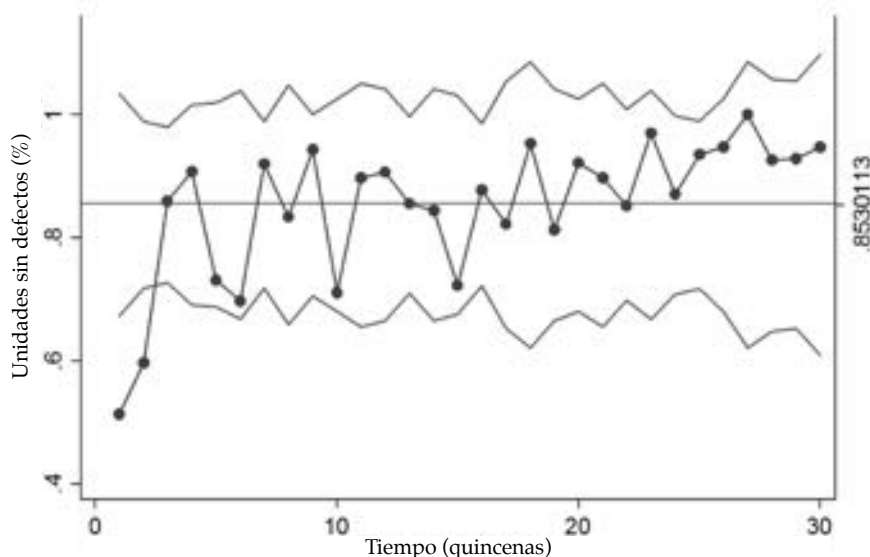
Variable	
Observaciones, n	1191
Pacientes ventilados, n	218
Edad en años, mediana (P 25-P 75)	1,2 (0,4-3,3)
Sexo, varones, %	52,7
Peso en kg, mediana (P 25-P 75)	8,8 (5,5-13)
PIM2, % (± DE)	7,8 (± 13,73)
Enfermedad de base, %	89,6
ARM posquirúrgica, %	42,9
Días con ARM, mediana (P 25-P 75)	4 (2-8)
Mortalidad, %	16,5

PIM2: por sus siglas en inglés, *Pediatric Index of Mortality 2*.

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

DE: desvío estándar.

FIGURA 1. Gráfico de control de proporción de unidades de observación sin defectos (n= 1191 observaciones)



Línea horizontal: media de adherencia.

Línea superior e inferior: límites de control del gráfico a ± 3 DE.



variables e indicadores. Solo 4 médicos de planta utilizaron la lista, por ser quienes semanalmente estaban a cargo de la UCIP, lideraban el pase de sala y disponían de privilegios para prescribir el cumplimiento de estas prácticas. El manejo de la lista por este pequeño grupo fue una estrategia pensada desde el diseño para reducir la variabilidad en su uso y, junto con las reuniones bimestrales, mantener el compromiso con su llenado. Weiss demostró que la utilización de listas de cotejo solo mejoraba resultados cuando existía compromiso con su llenado y no cuando se realizaba en forma burocrática.<sup>35</sup>

El gráfico de control demostró variabilidad de causa común en los porcentajes de adherencia durante gran parte del estudio, excepto en 2 ocasiones. La primera fue la correspondiente a las 2 mediciones iniciales, obtenidas durante la prueba piloto, que se ubicaron debajo del límite de control inferior y mostraron una adherencia de alrededor de 50%, los valores más bajos del

estudio. Si bien estas mediciones provinieron del período de prueba del instrumento, se decidió incluirlas por lo elocuente de sus valores. Estas demostraron, aunque, tal vez, con menor precisión que las siguientes mediciones, que estos pacientes no se habían beneficiado del conjunto de prácticas estudiadas durante un 50% de los días que habían permanecido con respirador. Esto contribuyó a describir la magnitud inicial del problema. La segunda ocasión en la que apareció variabilidad de causa especial correspondió a los últimos 3 meses del estudio. Durante ellos, 8 mediciones bisemanales y consecutivas se ubicaron sobre la media.<sup>33,34</sup> Esto significa que la variabilidad propia de este proceso se alteró, la adherencia aumentó y el cambio sucedido no fue producto del azar.

La evolución simultánea de los indicadores de resultado demostró que, durante el período de estudio, se produjo un descenso en la tasa de neumonías asociadas al respirador, en la de

TABLA 2. Evolución bimestral de los indicadores de resultado

Indicador	PRE			POS						
	Mar. Abr. 2013	May. Jun. 2013	Jul. Ago. 2013	Sep. Oct. 2013	Nov. Dic. 2013	Ene. Feb. 2014	Mar. Abr. 2014	May. Jun. 2014	Jul. Ago. 2014	Sep. Oct. 2014
Mortalidad, %	5,7	3,3	4,1	4,3	4,5	5,7	4,6	6,3	5,4	5,2
Uso de ARM, %	49	37	29	32	32	43	40	31	39	35
Tasa NAR*	4,9	2,9	3,9	3,3	0	0	7,2	0	0	0
Uso de CVC, %	66	66	67	72	61	62	61	59	52	53
Tasa BACVC†	12,5	0	6,8	6	4,1	6,6	4,7	0	5,2	2,7
Error pres., %	1,4	3,1	1,5	1,2	1,4	1,8	1,5	2,2	1,5	1,7
Caídas	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

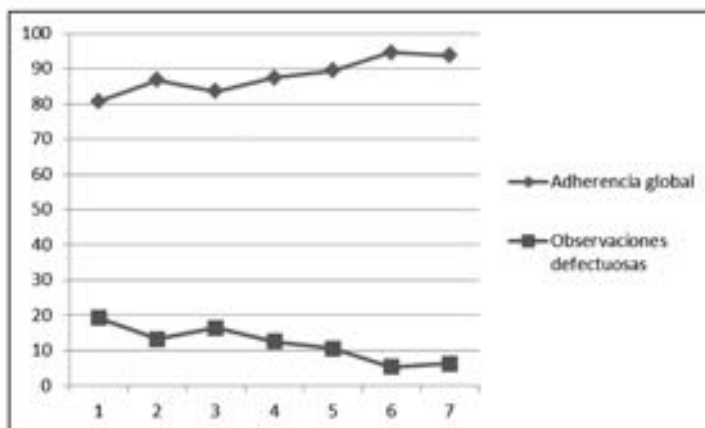
ARM: asistencia respiratoria mecánica; NAR: neumonía asociada a respirados; CVC: catéter venoso central; BACVC: bacteriemia asociada a catéter venoso central; Error pres: errores de prescripción.

\* Tasa NAR: episodios de neumonía asociada a respirador por cada 1000 días de uso de asistencia respiratoria mecánica.

† Tasa BACVC: episodios de bacteriemia asociada a catéter venoso central por cada 1000 días de uso de catéter venoso central.

PRE: período de tiempo previo a la intervención; POS: período de tiempo posterior a la intervención.

FIGURA 2. Evolución bimestral de porcentajes de adherencia global y de observaciones defectuosas



bacteriemias asociadas a catéteres y en la tasa de uso de catéteres venosos centrales. Esta evolución, aunque no es posible afirmar que esté asociada al uso de la lista, permite inferir que los formularios fueron completados en forma comprometida y que es poco probable que hayan existido sesgos al llenarlos.

Existen pocos estudios publicados sobre el uso de listas de cotejo en niños internados en UCIP. Tarrago y cols., reportaron acerca del uso de este instrumento para mejorar la adherencia a prácticas orientadas a mejorar la seguridad de los pacientes durante 21 meses. La lista fue utilizada por un grupo reducido de 5 médicos de planta durante el pase de sala y los autores demostraron mayor adherencia a las prácticas estudiadas y una evolución positiva en indicadores de resultado, como tasa de uso de catéteres, vías arteriales y sondas vesicales, uso de antibióticos endovenosos y número de laboratorios realizados. Estos autores, preocupados porque la lista no fuera llenada en forma burocrática, expusieron ante todo el personal de la UCIP las veces que los médicos habían incumplido su llenado y, además, la evolución de los indicadores registrados. Consideraron que esta estrategia de generar exposición y competencia entre pares había tenido efectos positivos para lograr que la lista se llenara en forma comprometida.<sup>17</sup> Con características culturales diferentes, aunque con similar objetivo, en este estudio, se realizaron informes periódicos limitados a los médicos que usaron la lista.

Este estudio tiene limitaciones. Por un lado, por haber sido realizado en una UCIP, con características particulares en cuanto a organización y población de pacientes, los resultados obtenidos podrían no ser generalizables. Por otro lado, al no existir un grupo control, no es posible afirmar con certeza que los resultados obtenidos se asocien exclusivamente al uso de la lista. Además, el hecho de no haber estandarizado las justificaciones de cada práctica no realizada podría haber provocado variabilidad en las razones de no adherencia consignadas en la lista. No obstante, al recaer su uso en un grupo reducido de médicos, que compartían el pase de sala y trabajaban juntos desde hacía años, fue una decisión tomada desde el diseño para reducir sesgos relacionados con la falta de estandarización. También podrían haber existido sesgos al registrar motivos de justificación de no adherencia que no correspondieran, lo cual provocaría que se asumieran como cumplidas

prácticas que no lo fueron. Esta circunstancia podría haber sobrestimado el porcentaje de adherencia. No obstante, la evolución positiva de algunos indicadores de resultado permite inferir que los resultados reportados son confiables.

Este estudio también tiene fortalezas. La más importante es que se trata de una intervención sencilla de implementar, que no implica gastos excesivos ni riesgos para los pacientes y que, potencialmente, puede mejorar los resultados y la calidad de los cuidados brindados.

## CONCLUSIONES

El uso diario de una lista de cotejo para aumentar la adherencia a prácticas basadas en evidencia (ventana de sedación, estrategias de ventilación con protección pulmonar, prevención de neumonías asociadas a ARM, preferencia de alimentación enteral, disminución del umbral de transfusiones, consideración diaria de prueba de respiración espontánea y retiro del catéter venoso central) permitió mejorar la adherencia al conjunto de estas prácticas y alcanzar más de 90% en los últimos 2 meses del estudio. ■

## REFERENCIAS

1. Institute Of Medicine. America's health in transition: protecting and improving quality. Washington DC: National Academy Press;1994:3-5. [Acceso: 24 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.nap.edu/catalog/9147/americas-health-in-transition-protecting-and-improving-quality>.
2. Hesdorffer DC, Ghajar J. Marked improvement in adherence to traumatic brain injury guidelines in United States trauma centers. *J Trauma* 2007;63(4):841-7.
3. Joynes E, Dalay S, Patel JM, et al. A complete audit cycle to assess adherence to a lung protective ventilation strategy. *Indian J Crit Care Med* 2014;18(11):746-9.
4. Gurses AP, Seidi KL, Vaidya V, et al. Systems ambiguity and guideline compliance: a qualitative study of how intensive care units follow evidence-based guidelines to reduce healthcare-associated infections. *Qual Saf Health Care* 2008;17(5):351-9.
5. Pronovost PJ, Rinke ML, Emery K, et al. Interventions to reduce mortality among patients treated in intensive care units. *J Crit Care* 2004;19(3):158-64.
6. Winters BD, Gurses AP, Lehmann H, et al. Clinical review: Checklists – translating evidence into practice. *Crit Care* 2009;13(6):210.
7. Young GB, Frewen T, Barr HW, et al. Checklist for diagnosis of brain death. *Can J Neurol Sci* 1991;18(1):104.
8. Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust* 2004;181(8):428-31.
9. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009;360(5):491-9.
10. Pronovost P, Berenholtz S, Dorman T, et al. Improving communication in the ICU using daily goals. *J Crit Care* 2003;18(2):71-5.
11. Berenholtz SM, Milanovich S, Faircloth A, et al. Improving

- care for the ventilated patient. *Jt Comm J Qual Saf* 2004;30(4):195-204.
12. Byrnes MC, Schuerer DJ, Schallom ME, et al. Implementation of a mandatory checklist of protocols and objectives improves compliance with a wide range of evidence based intensive care unit practices. *Crit Care Med* 2009;37(10):2775-81.
  13. Dubose J, Teixeira PG, Inaba K, et al. Measurable outcomes of quality improvement using a daily quality rounds checklist: one year analysis in a trauma intensive care unit with sustained ventilator associated pneumonia reduction. *J Trauma* 2010;69(4):855-60.
  14. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32(10):2014-20.
  15. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease Catheter Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-32.
  16. Agarwal S, Frankel L, Tournier S, et al. Improving communication in a pediatric intensive care unit using daily patient goal sheets. *J Crit Care* 2008;23(2):227-35.
  17. Tarrago R, Nowak JE, Leonard CS, et al. Reductions in invasive device use and care costs after institution of a daily safety checklist in a pediatric critical care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2014;40(6):270-8.
  18. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, et al. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):131-5.
  19. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
  20. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003844.
  21. Curley MA, Schwalenstocker E, Deshpande JK, et al. Tailoring the Institute for Health Care Improvement 100,000 Lives Campaign to pediatric settings: the example of ventilator-associated pneumonia. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(6):1231-51.
  22. Bigham MT, Amato R, Bondurant P, et al. Ventilator associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154(4):582-7.e2.
  23. Fisher & Paykel Healthcare. Evaqua Breathing Circuits. [Acceso: 16 de octubre de 2014]. Disponible en: <https://www.fphcare.co.nz/products/evaqua-circuits>.
  24. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med* 2012;367(23):2233-9.
  25. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39(11):2526-33.
  26. Ahmed SS, McCaskey MS, Bringman S, et al. Catheter associated bloodstream infection in the pediatric intensive care unit: a multidisciplinary approach. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):e69-72.
  27. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316.
  28. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children: an international multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2012;40(7):2204-11.
  29. Lacroix J, Hébert PC, Hutchinson JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609-19.
  30. Rouette J, Trottier H, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2010;251(3):421-7.
  31. Manias E, Williams A, Liew D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012;4(3):411-23.
  32. Pronovost P, Weast B, Schwarz M, et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 2003;18(4):201-5.
  33. Benneyan JC, Lloyd RC, Plsek PE. Statistical process control as a tool for research and healthcare improvement. *Qual Saf Health Care* 2003;12(6):458-64.
  34. Mohammed MA, Worthington P, Woodall WH. Plotting basic control charts: tutorial notes for healthcare practitioners. *Qual Saf Health Care* 2008;17(2):137-45.
  35. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(6):680-6.

**ANEXO**

**Lista de cotejo**

Fecha	
Observación número	
Apellido del paciente	

**Lea en voz alta y llene durante el pase de sala de pacientes ventilados**

(Excepto traqueostomizados que no reciben sedación endovenosa)

**Recibió estándar de cuidado**

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>Por qué*</b>
<b>Indica y realiza</b> ventana de sedación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Realizó ventana de sedación durante las 24 h previas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Presión <i>plateau</i> $\leq$ 30 cmH <sub>2</sub> O	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
FIO <sub>2</sub> $\leq$ 60%	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Calentador humidificador encendido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Tubuladura limpia (véase la fecha de cambio)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Cabecera de la cama a más de 30°	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Indicó higiene bucal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Realizó higiene bucal durante las 24 h previas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Se planteó prueba de respiración espontánea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Se planteó retirar CVC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Recibió alimentación enteral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Aplicó estándar de transfusión (Hto. < 21%)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----
Reconciliación de medicamentos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-----

\* Si no se realizó alguna de estas prácticas, por favor, exprese la razón.

# Implementation of a checklist to increase adherence to evidence-based practices in a single pediatric intensive care unit

Pablo Eulmesekian, M.D.<sup>a</sup>, Augusto Pérez, M.D.<sup>a</sup>, Silvia Díaz, M.D.<sup>a</sup> and Mateo Ferrero, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** The use of checklists to increase adherence to evidence-based practices is not yet widespread in pediatric intensive care units. The objective of this study was to achieve 90% compliance with studied practices using an *ad hoc* checklist.

**Population and methods.** Time series quasi-experimental study conducted in ventilated children hospitalized in the pediatric intensive care unit. Studied practices included sedation breaks, plateau pressure  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O, fraction of inspired oxygen  $\leq 60\%$ , maintenance of headboard at  $> 30^\circ$ , chlorhexidine mouthwash, weekly ventilator circuit changes, preference for enteral feeding, reduction in the threshold for blood transfusions (hemoglobin: 7 g/dL), daily consideration of spontaneous breathing trials and central venous catheter removal. The checklist was used during ward rounds by the staff physicians in charge of the pediatric intensive care unit as part of an intervention to increase adherence and as a tracking tool. Each form completed on a daily basis was considered an observation. Observations were classified as defective in the case of non-compliance with one or more items. Adherence (the rate of non-defective units of observation) is summarized in the control chart.

**Results.** The study period lasted 420 days. A total of 732 patients were hospitalized; 218 underwent mechanical ventilation; 1201 observations were made, and 1191 were included in the study. The control chart with a 14-month time horizon showed increased adherence, a special cause variation pattern in the last 3 months of the study period, and  $> 90\%$  compliance over the last 2 months.

**Conclusions.** The implementation of a checklist increased adherence to studied practices and achieved more than 90% compliance over the last 2 months of the study period.

**Key words:** checklist, evidence-based practice, intensive care, pediatrics, health care quality.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.446>

**To cite:** Eulmesekian P, Pérez A, Díaz S, et al. Implementation of a checklist to increase adherence to evidence-based practices in a single pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):446-452.

## INTRODUCTION

The Institute of Medicine (USA) defines “health care quality” as the degree to which health services for individuals and populations increase the likelihood of desired health outcomes that are consistent with current professional knowledge, therefore establishing a relationship between this concept and adherence to evidence-based practices.<sup>1</sup> Yet compliance with practices that enhance intensive care unit outcomes is inconsistent. For different reasons, some patients are not benefiting from this intervention.<sup>2-4</sup>

Pronovost studied the impact of non-compliance with treatments that improved survival among adults admitted to the intensive care unit and estimated that almost 170 000 lives could be saved each year if the studied evidence-based practices were fulfilled.<sup>5</sup>

Checklists help to prevent omission errors and are a useful tool to complete a task as simple as shopping or as complex as flying a plane.<sup>6</sup> Their use has extended to different areas of medicine, for example, to diagnose brain death,<sup>7</sup> increase treatment adherence after a myocardial infarction or a stroke<sup>8</sup> or help to reduce intraoperative mortality.<sup>9</sup>

Although the use of checklists in intensive care settings has been disseminated, it is not widely spread. In the case of adults, checklists are used to improve communication, the fulfillment of goals,<sup>10</sup> and as a tool to increase compliance with evidence-based practices.<sup>11-15</sup> There are fewer references on their use in pediatric intensive care settings. Checklists have been used to improve the conveyance

a. Department of Intensive Care of Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:  
Pablo Eulmesekian, M.D.:  
pablo.eulmesekian@hospitalitaliano.org.ar

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 12-5-2016  
Accepted: 4-17-2017

of health care goals<sup>16</sup> and optimize the compliance with patient safety practices.<sup>17</sup> In our setting, their use has not been reported.

The primary objective of this study was to achieve 90% adherence to evidence-based practices in ventilated children hospitalized in the pediatric intensive care unit (PICU) of Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) using an *ad hoc* checklist. Secondary objectives were to evaluate the evolution of such compliance during the study period and to identify those practices with the highest and lowest percentage of adherence.

## POPULATION AND METHODS

### Setting

The PICU of HIBA is a multidisciplinary 20-bed unit, with an average of 750 annual admissions, and a rate of use of assisted mechanical ventilation (AMV) of 40%. It is part of a university general hospital accredited by the Joint Commission International.

Ward rounds are a key activity of the unit. These are held every morning by multidisciplinary health care providers. Four staff physicians rotate weekly to run the PICU and lead ward rounds. They make therapeutic and diagnostic decisions and define health care objectives during these rounds.

### Design, population, and study period

This was a time-series quasi-experimental study. The study time horizon was 12 months plus the pilot test period, and it was conducted between August 12<sup>th</sup>, 2013 and October 5<sup>th</sup>, 2014. The study population was made up of patients with AMV hospitalized in the PICU. Children older than 18 years old and those with a tracheostomy and not receiving sedatives by continuous intravenous infusion were excluded.

### Studied practices

The evidence-based practices included in the checklist were:

- Daily interruption of sedation.<sup>18,19</sup>
- Lung-protective strategies (plateau pressure  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O and fraction of inspired oxygen –FiO<sub>2</sub>  $\leq 60$ ).<sup>20</sup>
- Measures to prevent ventilator-associated pneumonia: elevation of the bed headboard at more than 30°, chlorhexidine 0.12% mouthwash every 8 hours, and ventilator circuit changes every 7 days as per the manufacturer's recommendations.<sup>21-23</sup>
- Daily consideration of weaning from the

ventilator, determining whether the patient is ready to perform a spontaneous breathing trial.<sup>24,25</sup>

- Daily consideration of removing the central venous catheter.<sup>14,15,26</sup>
- Preference for enteral feeding.<sup>27,28</sup>
- Reduced threshold for red blood cell transfusions, with a hemoglobin concentration of 7 g/dL.<sup>29,30</sup>
- Formulation of clear goals during ward rounds.<sup>10</sup>
- Medication reconciliation.<sup>31,32</sup>

### Stages of the study

#### *Design of the checklist*

A form was designed to include the patient's demographic data, studied practices, and a text field to record the reasons for non-fulfillment. The 4 staff physicians, responsible for the PICU and the implementation of the checklist, reviewed the draft form.

#### *Pilot test and periodic assessments*

The pilot test of the checklist was performed between August 12<sup>th</sup>, 2013 and September 21<sup>st</sup>, 2013. Problems were identified in the design of the form and modifications were introduced (*Annex*). The assessment was repeated every two months before the final assessment. During each assessment, the percentage of adherence was verified and items with the lowest percentage of fulfillment were identified. This information was submitted by the main author to the physicians using the checklist to encourage compliance with its implementation.

#### *Use of the checklist*

The checklist was used during ward rounds among all ventilated patients. After the explanation by the medical resident and once daily goals were established, the staff physician in charge of the PICU during that week would read each item out loud and record compliance or non-compliance with such item on the checklist. If any of the items had not been fulfilled, the staff physician would indicate it based on his/her prerogative.

#### *Unfulfilled items*

To define non-compliance with any of the practices, items described as unfulfilled were identified and checked to determine if there was a reason for such non-compliance. If there was an explanation, the item was considered fulfilled;

e.g., if a patient was in the prone position, the person completing the form would write next to "Headboard at more than 30°" that it was not possible to adhere to this practice because of the patient's position. On the contrary, if the person completing the form omitted to provide an explanation, the item was considered unfulfilled. The presence of at least one unfulfilled item rendered the observation defective. Reasons for non-compliance were not standardized.

### Definition of outcome measures

- *Unit of observation*: every form filled in during ward rounds in each ventilated patient.
- *Items included in the unit of observation*: every practice included in the checklist.
- *Fulfilled items*: items effectively implemented or those for which non-compliance is duly justified.
- *Unfulfilled items*: items indicated as not implemented for no reason or without a duly justified reason.
- *Defective unit of observation*: that with at least one unfulfilled item.
- *Non-defective unit of observation*: that in which all items were classified as fulfilled.
- *Rate of defective units*: ratio between the number of defective units and the number of observations.
- *Rate of non-defective units* (indicator of adherence): ratio between the number of non-defective units and the number of observations.

### Indicators of outcome

Mortality, rate of AMV and central venous catheter use, rate of ventilator-associated pneumonia and central venous catheter-related bacteremia, percentage of prescription errors, and episodes of drops were recorded simultaneously.

### Statistical analysis

Summary measures included mean and standard deviation (SD) for outcome measures with a normal distribution, interquartile range for those with an abnormal distribution, and rates for categorical outcome measures.

Control charts were used to analyze the percentage of adherence to studied practices based on time. They allow to establish a difference among common cause variation, random variation, and special cause variation. Point distribution in the chart accounts for such difference. A consistent pattern of 1 point outside

the control limits, 6 points in a row –all increasing or all decreasing– or 8 points in a row on the same side of the center line define special cause variation. If the control chart shows special cause variation, it is possible to deduce that there is a very low probability that changes have occurred by chance. If the control limits of the control chart are set at  $\pm 3$  SD, type I error is 0.0027 for each measurement and  $(1 - 0.9973^n \text{ measurements})$  for the whole chart.<sup>33,34</sup>

In this study, a type P chart was used with biweekly measurements and a 14-month time horizon. Control limits were set at  $\pm 3$  SD. The statistical analysis was performed with the Stata 9 software (Statacorp, Texas).

### Ethical aspects

Collected data were managed in agreement with the Protection of Personal Information Act. The protocol was approved by the Research Protocol Assessment Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires, which also authorized the waiver of informed consent (Protocol no. 1999, dated January 17<sup>th</sup>, 2013).

### RESULTS

The study period lasted 420 days, between August 12<sup>th</sup>, 2013 and October 5<sup>th</sup>, 2014. In this period, 732 patients were hospitalized, 218 received AMV, 1201 observations were made, and 10 of these were excluded due to missing items (sedation breaks: 3; heater on: 2; enteral feeding: 2; oral hygiene: 1; RBC transfusion: 1; and  $\text{FiO}_2 < 60\%$ : 1). A total of 1191 observations were included in this study. The characteristics of the population are summarized in *Table 1*. During the study, 6 bimonthly assessments were carried out. The first assessment was done after finishing the pilot test. After this initial assessment, the checklist items were dichotomized.

Out of the 1191 observations included in the study, 183 (15.3%) were defective, i.e., they indicated non-adherence to at least one of the studied practices. Among these, 163 (89.1%) showed non-adherence to 1 practice; 18 (9.8%), to 2 practices; and 2 (1.1%), to 3 practices.

The evolution of the percentage of adherence over time or the rate of non-defective units of observation are summarized in *Figure 1*. The figure shows a mean of 85% adherence and a common cause variation pattern involving up to the last 8 points in the chart. These are above the center line and result in a special cause variation pattern corresponding to the last 3 months

of the study period. The last 6 measurements show > 90% adherence. Figure 2 shows overall adherence and the percentage of defective units of observation on a bimonthly basis.

Practices with the lowest percentage of adherence were interruption of sedation and headboard position, with an average of 5.2% and 4.6% non-compliance, respectively. Practices with the highest percentage of adherence were plateau pressure < 30 cm H<sub>2</sub>O, ventilator circuit change within 7 days of use, and oral hygiene, with an average of more than 99% compliance, and FiO<sub>2</sub> < 60%, with 98.2% compliance. Table 2 shows the bimonthly development of outcome indicators.

TABLE 1. Characteristics of the population under study

Outcome measure	
Observations, n	1191
Ventilated patients, n	218
Age in years, median (p 25-p 75)	1.2 (0.4-3.3)
Sex, male, %	52.7
Weight in kg, median (P 25-P 75)	8.8 (5.5-13)
PIM2, % (± SD)	7.8 (± 13.73)
Underlying disease, %	89.6
Post-surgical AMV, %	42.9
Days of AMV, median (p 25-p 75)	4 (2-8)
Mortality, %	16.5

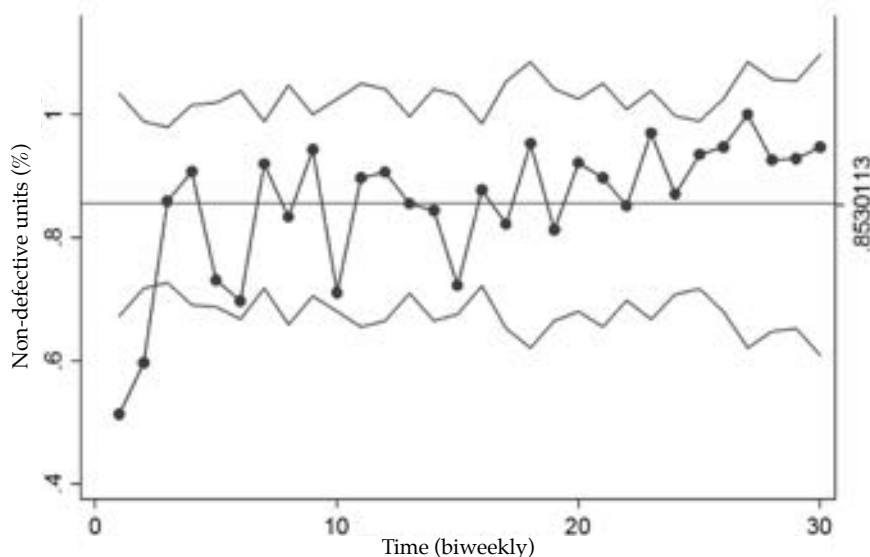
PIM2: Pediatric Index of Mortality 2.  
 AMV: assisted mechanical ventilation.  
 SD: standard deviation.

## DISCUSSION

The use of a checklist among ventilated children hospitalized in the PICU of HIBA increased the adherence to the studied evidence-based practices and achieved more than 90% compliance over the last 2 months of the study period. Given that the control chart showed the occurrence of a special cause variation and that the checklist was an intervention aimed at modifying process variations, it is possible to infer that such increase was associated with its use.

With the use of the checklist, two goals were pursued. The primary objective was to establish an intervention oriented at improving adherence to the studied practices; the secondary objective was to use it as a tracking tool necessary to define outcome measures and indicators. Only 4 staff physicians used the checklist because they were the ones who rotated weekly to be in charge of the PICU, were the heads of the ward rounds, and had the prerogative to indicate compliance with the studied practices. Restricting the checklist management to this small group was part of a strategy considered at the time of designing the study to reduce variability in its use and, together with bimonthly meetings, to encourage commitment to its fulfillment. Weiss demonstrated that using checklists only improved outcomes if staff members were committed to complete it and did not take it as bureaucracy.<sup>35</sup>

FIGURE 1. Control chart of the rate of non-defective units of observation (n= 1191 observations)



Horizontal line: mean adherence.  
 Upper and lower lines: control limits of the chart set at ± 3 SD.



The control chart showed common cause variation in the percentages of adherence during most of the study period, except on two occasions. The first time corresponded to the 2 baseline measurements made during the pilot test, which were below the lower control limit and showed approximately 50% adherence, i.e., the lowest values obtained during the study. Although these measurements corresponded to the pilot test of the checklist, they were included because they were significant. Although probably less accurate than subsequent measurements, these showed that studied patients had not benefited from the set of studied practices during half of the period while they were receiving AMV. This helped to describe the initial size of this problem. The second time a special cause variation was observed, it corresponded to the last 3 months of the study period. Over this 3-month period, 8 biweekly measurements were above the center line.<sup>33,34</sup> This means that the variation pattern of

the process had changed, adherence increased, and was not the result of a random factor.

The simultaneous development of outcome indicators showed that, over the study period, there was a reduction in the rate of ventilator-associated pneumonia and central venous catheter-related bacteremia, and in the rate of central venous catheter use. Although it is not possible to state that it is associated with the use of the checklist, such development enables to infer that forms were completed in a committed manner and that it is not very likely that there has been a bias when completing them.

There are a few published studies on the use of checklists in relation to children hospitalized in the PICU. Tarrago et al. reported on the use of checklists to increase adherence to practices aimed at enhancing patient safety over 21 months. The checklist was used by a reduced group made up of 5 staff physicians during ward rounds; the authors found a greater adherence to studied

TABLE 2. Bimonthly development of outcome indicators

Indicator	PRE			POST						
	March	May	July	Sep.	Nov.	Jan.	March	May	July	Sep.
	April 2013	June 2013	Aug. 2013	Oct. 2013	Dec. 2013	Feb. 2014	April 2014	June 2014	Aug. 2014	Oct. 2014
Mortality, %	5.7	3.3	4.1	4.3	4.5	5.7	4.6	6.3	5.4	5.2
AMV use, %	49	37	29	32	32	43	40	31	39	35
VAP rate*	4.9	2.9	3.9	3.3	0	0	7.2	0	0	0
CVC use, %	66	66	67	72	61	62	61	59	52	53
CVCRB rate <sup>†</sup>	12.5	0	6.8	6	4.1	6.6	4.7	0	5.2	2.7
PE, %	1.4	3.1	1.5	1.2	1.4	1.8	1.5	2.2	1.5	1.7
Drops	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

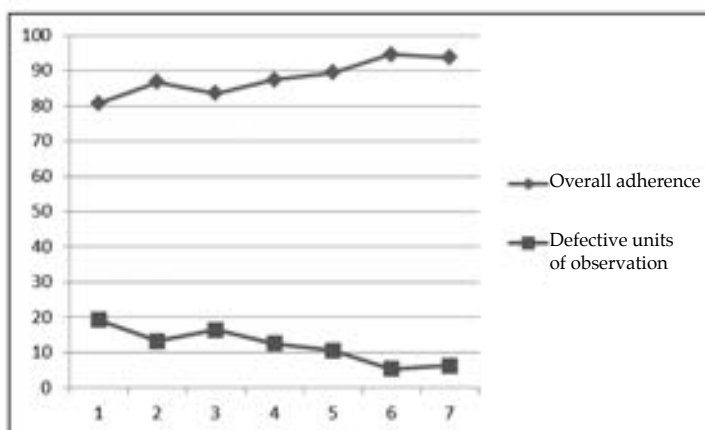
AMV: assisted mechanical ventilation; VAP: ventilator-associated pneumonia; CVC: central venous catheter; CVCRB: central venous catheter-related bacteremia; PE: prescription errors.

\* VAP rate: ventilator-associated pneumonia episodes per every 1000 days of assisted mechanical ventilation.

† CVCRB rate: central venous catheter-related bacteremia episodes per every 1000 days of central venous catheter use.

PRE: period before the intervention; POST: period after the intervention.

FIGURE 2. Bimonthly evolution of overall adherence percentages and defective units of observation



practices and a positive development of outcome indicators, such as the rate of use of catheters, arterial lines, urinary catheters, and intravenous antibiotics, and the number of lab tests done. These authors were concerned that the checklist was not completed as part of bureaucracy so they presented, before all the PICU staff, the times physicians had failed to complete the form and also the evolution of recorded indicators. They considered that such strategy (exposing faults and generating competition among peers) had a positive effect and resulted in the commitment of physicians to fill in the checklist.<sup>17</sup> With different cultural characteristics though with the same objective, in this study physicians using the checklist received periodic, limited reports on its use.

This study poses limitations. On the one side, given that this study was conducted at a PICU, with specific characteristics in terms of organization and patient population, findings cannot be extrapolated. On the other side, there was not a control group, so it is not possible to ascertain that findings are exclusively associated with the use of the checklist. In addition, since the justifications for not adhering to a practice were not standardized, it may have resulted in variations in the reasons for not complying with the items included in the checklist. However, it was designed to be used by a reduced number of physicians, who shared ward rounds and had been working together for years, so as to reduce bias in relation to lack of standardization. The registration of inadequate justifications for non-compliance could have also been biased, which would lead to considering unfulfilled practices as fulfilled. This may have resulted in over-estimation of the percentage of adherence. Notwithstanding this, the positive development of certain indicators makes it possible to deduce that reported outcomes are reliable.

This study also has strengths. Most importantly, this is an easy to implement intervention, it does not involve excessive costs nor risks to the patients, and may potentially improve outcomes and the quality of health care provided.

## CONCLUSIONS

The daily use of a checklist to increase adherence to evidence-based practices (sedation breaks, lung-protective ventilation strategies, ventilator-associated pneumonia prevention, preference for enteral feeding, reduction

in the threshold for blood transfusions, daily consideration of spontaneous breathing trials and central venous catheter removal), improved adherence to these practices and achieved more than 90% compliance during the last 2 months of the study period. ■

## REFERENCES

1. Institute Of Medicine. America's health in transition: protecting and improving quality. Washington DC: National Academy Press; 1994:3-5. [Accessed on: August 24<sup>th</sup>, 2015]. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/9147/americas-health-in-transition-protecting-and-improving-quality>.
2. Hesdorffer DC, Ghajar J. Marked improvement in adherence to traumatic brain injury guidelines in United States trauma centers. *J Trauma* 2007;63(4):841-7.
3. Joynes E, Dalay S, Patel JM, et al. A complete audit cycle to assess adherence to a lung protective ventilation strategy. *Indian J Crit Care Med* 2014;18(11):746-9.
4. Gurses AP, Seidi KL, Vaidya V, et al. Systems ambiguity and guideline compliance: a qualitative study of how intensive care units follow evidence-based guidelines to reduce healthcare-associated infections. *Qual Saf Health Care* 2008;17(5):351-9.
5. Pronovost PJ, Rinke ML, Emery K, et al. Interventions to reduce mortality among patients treated in intensive care units. *J Crit Care* 2004;19(3):158-64.
6. Winters BD, Gurses AP, Lehmann H, et al. Clinical review: Checklists – translating evidence into practice. *Crit Care* 2009;13(6):210.
7. Young GB, Frewen T, Barr HW, et al. Checklist for diagnosis of brain death. *Can J Neurol Sci* 1991;18(1):104.
8. Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust* 2004;181(8):428-31.
9. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009;360(5):491-9.
10. Pronovost P, Berenholtz S, Dorman T, et al. Improving communication in the ICU using daily goals. *J Crit Care* 2003;18(2):71-5.
11. Berenholtz SM, Milanovich S, Faircloth A, et al. Improving care for the ventilated patient. *Jt Comm J Qual Saf* 2004;30(4):195-204.
12. Byrnes MC, Schuerer DJ, Schallom ME, et al. Implementation of a mandatory checklist of protocols and objectives improves compliance with a wide range of evidence based intensive care unit practices. *Crit Care Med* 2009;37(10):2775-81.
13. Dubose J, Teixeira PG, Inaba K, et al. Measurable outcomes of quality improvement using a daily quality rounds checklist: one year analysis in a trauma intensive care unit with sustained ventilator associated pneumonia reduction. *J Trauma* 2010;69(4):855-60.
14. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32(10):2014-20.
15. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease Catheter Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-32.
16. Agarwal S, Frankel L, Tournier S, et al. Improving communication in a pediatric intensive care unit using daily patient goal sheets. *J Crit Care* 2008;23(2):227-35.
17. Tarrago R, Nowak JE, Leonard CS, et al. Reductions in invasive device use and care costs after institution of a daily

- safety checklist in a pediatric critical care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2014;40(6):270-8.
18. Gupta K, Gupta VK, Jayashree M, et al. Randomized controlled trial of interrupted versus continuous sedative infusions in ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):131-5.
  19. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342(20):1471-7.
  20. Petrucci N, DeFeo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003844.
  21. Curley MA, Schwalenstocker E, Deshpande JK, et al. Tailoring the Institute for Health Care Improvement 100,000 Lives Campaign to pediatric settings: the example of ventilator-associated pneumonia. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(6):1231-51.
  22. Bigham MT, Amato R, Bondurant P, et al. Ventilator associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154(4):582-7.e2.
  23. Fisher & Paykel Healthcare. Evaqua Breathing Circuits. [Accessed on: October 16<sup>th</sup>, 2014]. Available at: <https://www.fphcare.co.nz/products/evaqua-circuits>.
  24. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *N Engl J Med* 2012; 367(23):2233-9.
  25. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39(11):2526-33.
  26. Ahmed SS, McCaskey MS, Bringman S, et al. Catheter associated bloodstream infection in the pediatric intensive care unit: a multidisciplinary approach. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):e69-72.
  27. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316.
  28. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children: an international multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2012;40(7):2204-11.
  29. Lacroix J, Hébert PC, Hutchinson JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609-19.
  30. Rouette J, Trottier H, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2010;251(3):421-7.
  31. Manias E, Williams A, Liew D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012;4(3):411-23.
  32. Pronovost P, Weast B, Schwarz M, et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 2003;18(4):201-5.
  33. Benneyan JC, Lloyd RC, Plsek PE. Statistical process control as a tool for research and healthcare improvement. *Qual Saf Health Care* 2003;12(6):458-64.
  34. Mohammed MA, Worthington P, Woodall WH. Plotting basic control charts: tutorial notes for healthcare practitioners. *Qual Saf Health Care* 2008;17(2):137-45.
  35. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(6):680-6.

## ANNEX Checklist

Date	
Observation number	
Patient's last name	

***Read out loud and fill in during ward rounds among ventilated patients***  
(Except when they have a tracheostomy and are not receiving intravenous sedatives)

***Received standard of care***

	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Reason*</b>
Indication and performance of sedation breaks	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Sedation break performed in the previous 24 hours	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Plateau pressure $\leq 30$ cm H <sub>2</sub> O	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
FiO <sub>2</sub> $\leq 60\%$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Heated humidifier on	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Clean tubing (see change date)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Headboard at more than 30°	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Indication of oral hygiene	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Oral hygiene performed in the previous 24 hours	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Evaluation of spontaneous breathing trial	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Evaluation of CVC removal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Received enteral feeding	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Standard transfusion (hematocrit < 21%)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____
Medication reconciliation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____

\* If any of these practices was omitted, please explain the reason.

# Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos

*Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents*

Dr. Marco Cossio-Bolaños<sup>a,b,c</sup>, Dr. Miguel de Arruda<sup>a</sup>, Dr. José Sulla Torres<sup>d</sup>,  
Mg. Camilo Urra Albornoz<sup>e</sup> y Dra. Rossana Gómez Campos<sup>a,f</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La evaluación de la composición corporal es relevante para determinar el estado nutricional e identificar posibles riesgos para la salud.

**Objetivo.** a) Desarrollar ecuaciones de regresión para predecir la masa grasa (MG) utilizando como método de referencia la absorciometría de rayos X de doble energía; b) proponer valores referenciales de MG en función de la edad cronológica y biológica para niños y adolescentes chilenos.

**Metodología.** Estudio transversal en niños y adolescentes de 5,0 a 18,9 años de la región del Maule (Chile). La muestra fue conformada de forma probabilística (estratificada) por 3593 sujetos. Se evaluó el peso, estatura de pie, estatura sentada y circunferencia de la cintura. Se calculó el índice de masa corporal y los años de pico de velocidad del crecimiento (APVC). La composición corporal (MG, masa libre de grasa, masa ósea y porcentaje de grasa) fueron determinados por medio del escaneo de absorciometría de rayos X de doble energía. **Resultados.** Los APVC (edad biológica) se presentaron en los hombres a los  $14,9 \pm 0,9$  APVC y, en las mujeres, a los  $11,5 \pm 0,7$  APVC. Se generaron ecuaciones para estimar la MG para hombres y mujeres, utilizando como predictores la edad cronológica, APVC y circunferencia de cintura. Se desarrollaron percentiles para evaluar la MG por absorciometría de rayos X de doble energía y por ecuaciones de regresión.

**Conclusión.** Las ecuaciones mostraron aceptabilidad para determinar la MG; además, se han propuesto valores referenciales para evaluar la MG en función de la edad cronológica y biológica.

**Palabras clave:** composición corporal, ecuaciones de predicción, absorciometría de rayos X, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.453>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.453>

**Cómo citar:** Cossio-Bolaños M, de Arruda M, Sulla Torres J, et al. Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):453-461.

- a. Facultad de Educación Física, Universidad Estadual de Campinas, Sao Paulo, Brasil.
- b. Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad Católica del Maule, Chile.
- c. Instituto de Deporte Universitario, Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Perú.
- d. Universidad Católica Santa María, Arequipa, Perú.
- e. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás, Talca, Chile.
- f. Universidad Autónoma de Chile, Chile.

**Correspondencia:**  
Dr. Marco Cossio-Bolaños:  
[mcossio1972@hotmail.com](mailto:mcossio1972@hotmail.com)

**Financiamiento:**  
Proyecto Fondecyt Regular 1141295.

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

Recibido: 3-10-2016  
Aceptado: 20-3-2017

## INTRODUCCIÓN

La adecuada evaluación de la composición corporal es muy importante para la identificación de posibles riesgos para la salud, especialmente, aquellos relacionados con el exceso o déficit de diferentes componentes corporales.<sup>1</sup> La determinación de la masa grasa (MG) y la masa libre de grasa (MLG) es de considerable interés en la evaluación del estado nutricional de niños, adolescentes y adultos.

El incremento de grasa corporal está asociado con el aumento de riesgo en enfermedades, como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, entre otras,<sup>2</sup> y los reducidos niveles de masa muscular, con antecedentes de fracturas en niños, adolescentes y adultos.<sup>3,4</sup>

La evaluación de la composición corporal en la infancia y la adolescencia se puede realizar por medio de técnicas sofisticadas,<sup>5,6</sup> como pesaje hidrostático, conductividad eléctrica, bioimpedancia eléctrica, dilución de isótopos, conteo de potasio 40 y la absorciometría dual de rayos X (*dual energy X-ray absorptiometry*; DXA, por sus siglas en inglés).<sup>6,7</sup>

La mayoría de los estudios efectuados en niños y adolescentes que identifican la magnitud y las consecuencias de la salud relacionadas con el sobrepeso y la obesidad usan referencias internacionales de índice de masa corporal (IMC) según edad y género;<sup>8</sup> sin embargo, hasta donde se sabe, en Chile, no existen referencias nacionales para estimar

específicamente el porcentaje de grasa (%G) y/o MG de niños y adolescentes. Este tipo de referencia podría mejorar la vigilancia de la salud pública, facilitar la detección clínica y avanzar en la investigación para prevenir la obesidad<sup>8</sup> en contextos clínicos y epidemiológicos.

Este estudio hipotetiza que las variables antropométricas, así como la edad cronológica y biológica, podrían predecir la MG de niños y adolescentes. Estudios previos han demostrado su utilidad y aplicabilidad como un método no invasivo para analizar la composición corporal.<sup>7,9,10</sup>

En ese contexto, una evaluación precisa de la MG implicaría el desarrollo de normas referenciales específicas para la edad y sexo, especialmente, en un entorno como la población chilena, que presenta los mayores índices de sobrepeso y obesidad de Latinoamérica.<sup>11,12</sup> Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: a) desarrollar ecuaciones de regresión para predecir la MG, utilizando como método de referencia la DXA, y b) proponer valores referenciales en función de la edad cronológica y biológica para niños y adolescentes de la región del Maule (Chile).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Muestra y estudio

Estudio transversal en niños y adolescentes de 5,0 a 18,9 años de edad de la región del Maule (Chile). Se consideraron 4 municipios de dicha región (Cauquenes, Curicó, Linares y Talca).

Todos los escolares provinieron del nivel primario y secundario de 12 colegios públicos de la región. Estas instituciones fueron seleccionadas por conveniencia (disponibilidad de participación). El total de los escolares estuvo conformado por 25 668 sujetos (14 374 hombres y 11 294 mujeres). El tamaño de la muestra fue calculada de forma probabilística (estratificado por afijación proporcional) (IC 95%), y se obtuvo el 14,0% (3593 sujetos, 1950 hombres y 1643 mujeres). El número de elementos muestrales de cada estrato fue directamente proporcional al tamaño del estrato (edad y sexo) dentro de la población.

Los escolares fueron trasladados de sus colegios a las instalaciones de la Universidad Autónoma de Chile (Laboratorio) y de vuelta en buses durante el horario escolar.

Los sujetos fueron elegibles en el rango de edad de entre los 5,0 y los 18,9 años, y provenían de familias no fumadoras. Se excluyeron los que presentaron alguna limitación física que

impidiera trasladarse por sí solos, los que habían presentado algún problema respiratorio durante las tres últimas semanas y los que presentaban prótesis y/o implantes metálicos en alguna parte del cuerpo. Esta información se recabó en una ficha antes de efectuar el escaneo por DXA.

Con anterioridad a la autorización del consentimiento informado, se dio una charla a los padres y/o tutores sobre los objetivos del proyecto y los métodos por usar. Todos los padres firmaron el consentimiento informado, en el que autorizaron la evaluación antropométrica y escaneo de DXA de sus hijos. El estudio contó con el asentimiento informado para los niños y adolescentes. Se solicitaron los permisos de la Dirección de Administración de Educación Municipal de Talca y de las direcciones de los colegios considerados en la investigación. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile (Chile) y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Al final del desarrollo del proyecto, se entregó a cada padre y/o responsable el resultado de la evaluación antropométrica y de la composición corporal de sus hijos.

### Procedimientos

Los datos, como la fecha de nacimiento, sexo y dirección de los hogares, se obtuvieron de las direcciones de los centros escolares. Las evaluaciones antropométricas y el escaneo por DXA se efectuaron desde agosto a noviembre de 2015, de lunes a viernes de 8:00 a 13:00 y de 14:00 a 18:00, dentro de un laboratorio cerrado (de 20 a 24°C) de la Universidad Autónoma de Chile (Talca, Chile). La evaluación de las variables antropométricas y del escaneo por DXA demoró, aproximadamente, de 10 a 12 minutos por alumno. Ambos procedimientos estuvieron a cargo de personal altamente entrenado.

Para medir las variables antropométricas, se utilizó el protocolo estandarizado por Ross, Marfell-Jones.<sup>13</sup> Se evaluó el peso corporal (kg) utilizando una balanza electrónica (Tanita, United Kingdom, Ltd), con una escala de 0-150 kg y con precisión de 100 g. La altura de pie se evaluó mediante un estadiómetro portátil (Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) con una precisión de 0,1 mm, de acuerdo con el plano de Frankfurt. La altura sentada (altura tronco-cefálica) fue tomada usando un banco de madera con una altura de 50 cm, con una escala de medición de 0 a 150 cm y con una precisión de 1 mm. La circunferencia de la cintura (CC), en cm, se midió

en el punto medio entre las costillas inferiores y la parte superior de la cresta ilíaca con una cinta métrica Seca de metal y graduada en milímetros con una precisión de 0,1 cm. Las evaluaciones estuvieron a cargo de 4 antropometristas (autores del artículo). El IMC fue calculado con la siguiente fórmula:  $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (m)}$ .

La maduración biológica se controló por medio de los años de pico de velocidad de crecimiento (APVC). Se predijo por medio de una ecuación de regresión propuesta por Mirwald et al.,<sup>14</sup> Esta técnica permite la clasificación en niveles (positivo o negativo), indicando el tiempo antes o después del pico de velocidad de crecimiento (PVC). El cero (0) significa el momento en que se presentan los APVC. La edad biológica en los hombres representó los niveles desde -7 hasta 3 APVC y, en las mujeres, desde -6 hasta 8 APVC.

El escaneo fue efectuado a través de la DXA (Lunar Prodigy; General Electric, Fairfield, CT). El procedimiento consistió en escanear el cuerpo total (sin cabeza). Las exploraciones se llevaron a cabo en un único laboratorio y con un único densitómetro. Se extrajeron los valores de %G, masa ósea, wMLG y MG. El procedimiento se hizo con los sujetos acostados sobre la plataforma de exploración en posición supina con brazos y piernas extendidos (en pronación). Los tobillos se sujetaron con una cinta de velcro para asegurar el posicionamiento estándar. Se interrogó sobre la presencia de algún tipo de metal en el cuerpo que pudiera impedir el escaneo. La evaluación estuvo a cargo de dos técnicos con amplia experiencia que calibraban el equipo todos los días.

Como control de calidad de las variables recolectadas, se evaluaron dos veces al 10% de la muestra total (189 hombres y 170 mujeres). Se aplicó la técnica de test-retest para la antropometría y el escaneo de DXA. El error técnico de medida (ETM) para las variables antropométricas evidenció valores inferiores al 2,0% y los valores de DXA inferiores a 3,2%.

### Estadística

La distribución normal de los datos se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de media aritmética y desviación estándar. Las diferencias entre géneros se determinaron por el test de Student para muestras independientes. La relación entre variables se verificó a través del coeficiente de correlación de Pearson. Se desarrollaron cuatro modelos de regresión para predecir la MG (dos para hombres y dos para mujeres). Se efectuó el análisis de regresión múltiple por pasos para identificar la mejor combinación de variables predictivas de la MG. Las ecuaciones se analizaron por medio de  $R^2$ , error estándar de estimación (EEE) y la multicolinealidad por medio del factor de inflación de la varianza (FIV). Se utilizó el plotaje de Bland y Altman<sup>15</sup> para verificar la concordancia entre los valores de la referencia (DXA) con las ecuaciones desarrolladas. Curvas de percentiles suavizadas fueron creadas para la MG para cada edad y sexo basadas en el método Least-Mean-Square algorithm (LMS).<sup>16</sup> Se utilizó el *software LMS Chart Maker* versión 2.3.<sup>17</sup> Las

TABLA 1. Características antropométricas y de composición corporal de la muestra estudiada

Variables	Hombres (n= 1950)		Mujeres (n= 1643)	
	X	DE	X	DE
Edad cronológica (años)	13,4	3,8	12,4	3,7
Edad biológica (APVC)	14,9	0,9*	11,5	0,7
<b>Antropometría</b>				
Peso (kg)	54,6	19,8*	47,8	16,7
Estatura de pie (cm)	155,4	19,7*	146,5	15,5
Estatura sentado (cm)	81,1	10,5*	77,0	8,6
Circunferencia de cintura (cm)	72,9	12,0*	69,3	11,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,7	4,6	21,5	4,6
<b>Composición corporal (DXA)</b>				
Masa grasa (kg)	13,7	7,6*	16,8	8,3
Masa libre de grasa (kg)	38,8	14,4*	29,3	9
Masa ósea (kg)	2,1	0,8*	1,6	0,5
Porcentaje de grasa (%G)	26,1	8,7*	35,2	6,4

X: promedio; DE: desviación estándar; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; IMC: índice de masa corporal;

\*: diferencia significativa en relación las mujeres (p <0.005).

curvas de percentiles finales fueron suavizadas para crear tres curvas específicas por edad: L (lambda, asimetría), M (mu, mediana) y S (sigma, coeficiente de variación). Se calcularon los percentiles p5, p10, p50, p85 y p95. El nivel de significancia adoptado fue de 0,001. Los cálculos fueron en planillas de Excel y en SPSS 16.0.

**RESULTADOS**

Las variables que caracterizan a la muestra estudiada se observan en la *Tabla 1*. Los hombres mostraron mayor peso, estatura de pie, sentados,

CC, masa magra y masa ósea en relación con las mujeres ( $p < 0,001$ ). Por el contrario, las mujeres evidenciaron mayor MG y %G en comparación con los hombres ( $p < 0,001$ ). Los APVC (edad biológica) se presentaron en los hombres a los  $14,9 \pm 0,9$  APVC y, en las mujeres, a los  $11,5 \pm 0,7$  APVC. Además, no hubo diferencias significativas en la edad cronológica y el IMC entre ambos sexos ( $p > 0,05$ ).

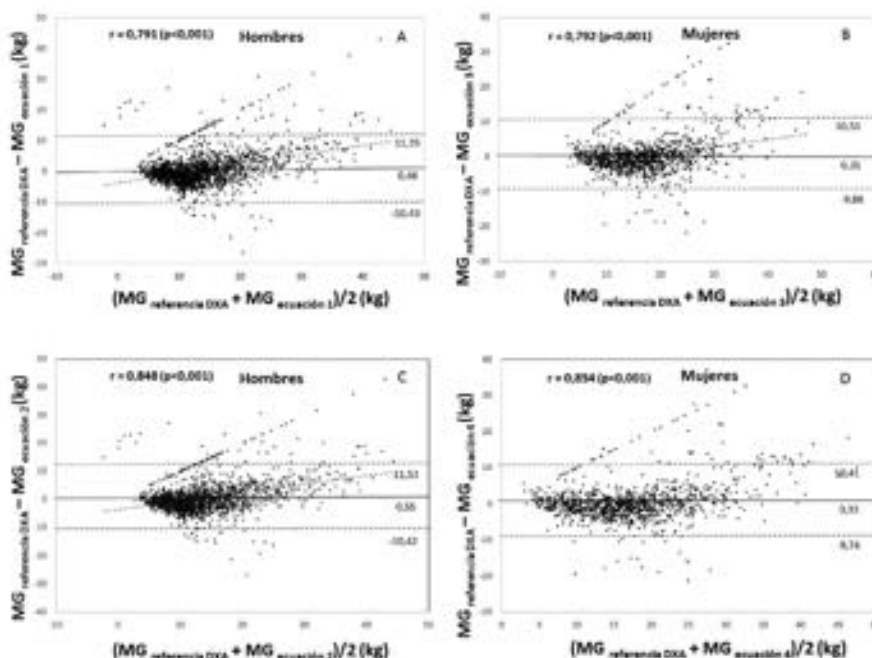
Se propusieron cuatro ecuaciones de regresión (*Tabla 2*) para predecir la MG de niños y adolescentes de ambos sexos. Dos ecuaciones

Tabla 2. Desarrollo de ecuaciones de regresión específicas para estimar la masa grasa de niños y adolescentes

Nº	Ecuaciones	FIV	R	R <sup>2</sup>	EEE	p
<b>Hombres (n= 1950)</b>						
1	MG = -22,059 - 0,45 * edad + 0,573 * CC	Edad CC	1,55 1,55	0,8	0,64	4,65 0,000
2	MG = -29,401 - 0,65 * APVC + 0,58 * CC	APVC CC	1,61 1,61	0,8	0,64	4,64 0,000
<b>Mujeres (n= 1643)</b>						
3	MG = -26,329 + 0,362 * edad + 0,558 * CC	Edad CC	1,47 1,47	0,85	0,73	4,42 0,000
4	MG = -19,779 + 0,459 * APVC + 0,521 * CC	APVC CC	1,71 1,71	0,85	0,73	4,35 0,000

MG: masa grasa; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; CC: circunferencia de la cintura; FIV: factor de inflación de la varianza; EEE: error estándar de estimación.

Figura 1. Plotaje de Bland-Altman para la concordancia entre los valores de masa grasa determinados por el método de referencia (DXA) y los estimados por las cuatro ecuaciones específicas: las figuras 1. A y 1. B muestran concordancia con la ecuación 1 y 3. Las figuras 1. C y 1. D, con la ecuación 2 y 4



MG: masa grasa; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía.



se fundamentaron en la edad cronológica (ecuación 1 y 3) y dos ecuaciones, en la edad biológica (ecuación 2 y 4). En todos los casos, los valores de inflación oscilaron entre 1,47 y 1,55. El porcentaje de explicación del R ajustado para las dos ecuaciones de los hombres mostró 64%; en el caso de las mujeres, fue de 73%. En todos los casos, los valores del EEE fueron inferiores a 4,65%.

La concordancia entre ambos métodos (referencia y ecuaciones) se observa en la *Figura 1*. Las cuatro ecuaciones desarrolladas para ambos sexos mostraron amplios límites de acuerdo en relación con la referencia. Estos valores fueron desde -10,42 a 11,53 kg para hombres y de -9,74 a 10,51 kg en mujeres. Además, las correlaciones en los cuatro plotajes oscilaron entre 0,79 y 0,85, y fueron altamente significativas ( $p < 0,001$ ).

La *Figura 2* muestra las comparaciones entre los promedios de la referencia (DXA) con las cuatro ecuaciones específicas (dos para hombres, A-C, y dos para mujeres, B-D). En los cuatro casos, no se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ), lo que evidencia que las cuatro ecuaciones reflejan similares resultados frente al método de referencia (DXA).

La distribución de percentiles para evaluar la MG a partir del método de referencia (DXA)

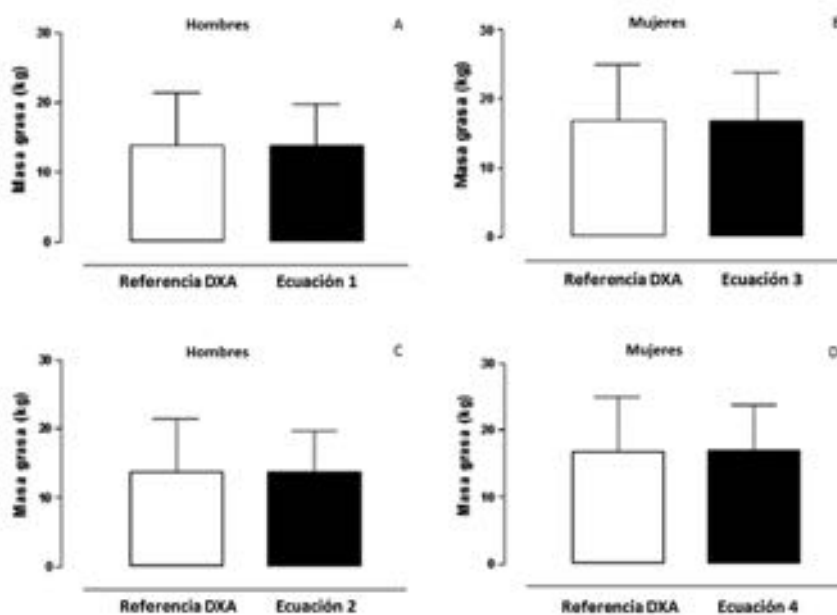
y ecuaciones de regresión se puede observar en las *Tablas 3 y 4*. Los valores de la *Tabla 3* pueden ser utilizados para comparar en función de la edad cronológica y la *Tabla 4*, en función de la edad biológica. En los hombres, los valores de ambos percentiles (referencia vs. ecuaciones) discreparon entre -2,0 y 1,6 kg, mientras que, en las mujeres, entre -2,5 y 2,5 kg. En general, los valores de la mediana en ambos sexos se incrementaron conforme la edad cronológica y biológica aumentaba.

## DISCUSIÓN

Las variables que se han elegido para generar las ecuaciones que predicen la MG son la edad cronológica, la edad biológica y la CC. Estas variables son las que se suelen utilizar en la práctica clínica, en el sistema educativo escolar, en las ciencias del deporte y en investigaciones epidemiológicas.

Estudios anteriores han propuesto ecuaciones de regresión basadas en variables antropométricas y edad cronológica para estimar el %G corporal en muestras pediátricas, en los que consideraron tamaños muestrales pequeños;<sup>18-22</sup> sin embargo, hasta donde se sabe, este es el primer estudio efectuado en Chile en el que se han desarrollado

FIGURA 2. Comparación de medias entre el método de referencia (DXA) con las cuatro ecuaciones desarrolladas (2. A con la ecuación 1, 2. B con la ecuación 3, 2. C con la ecuación 2 y 2. D con la ecuación 4)



DXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

ecuaciones de regresión para estimar la MG en un tamaño de muestra representativo y utilizando como método de referencia la DXA.

Las cuatro ecuaciones de regresión desarrolladas evidenciaron moderada precisión en sus coeficientes de regresión según lo descrito en la literatura,<sup>23,24</sup> pues el R<sup>2</sup> mostró 64% de explicación en los hombres y 73% en las mujeres. Además, las ecuaciones propuestas mostraron un buen acuerdo cuando se comparó con la referencia DXA, debido a que los límites del 95% fueron relativamente estrechos, inclusive los coeficientes de correlación reflejaron valores significativos entre 0,79 y 0,85.

Los FIV evidenciaron rangos inferiores a los valores establecidos como normales (> 0,10, < 10,0) según lo descrito por Slinker y Glantz,<sup>25</sup> y los valores del EEE fueron inferiores al 5% sugerido por Lohman.<sup>26</sup> No hubo diferencias

significativas entre la referencia (DXA) y las ecuaciones. Estos resultados sugieren adecuada precisión en la predicción de la MG en niños y adolescentes de la región del Maule (Chile).

Las cuatro ecuaciones de predicción desarrolladas para estimar la MG en escolares de ambos sexos tienen un uso potencial para estudios de gran escala, puesto que permitirán predecir la obesidad de acuerdo con la edad cronológica y biológica. En estas cuatro ecuaciones, se ha incluido la CC, dado que esta variable antropométrica es muy utilizada para evaluar la adiposidad abdominal de diversos grupos etarios. En ese contexto, la antropometría es ampliamente utilizada para desarrollar ecuaciones de regresión para estimar la composición corporal. Esta técnica de campo suele caracterizarse por la facilidad y simplicidad en su uso y por el bajo coste que implica<sup>27</sup> en

TABLA 3. Valores percentílicos a partir del método LMS para evaluar la masa grasa de niños y adolescentes por edad cronológica y sexo

Edad	n	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95
<b>Hombres (n= 1950)</b>																	
<b>Masa grasa por DXA</b>									<b>Masa grasa por ecuación 1</b>								
5,0-5,9	68	-0,41	6,25	0,4	3,5	3,9	6,3	9,9	13,7	0,00	7,44	0,4	3,6	4,3	7,4	11,7	15,2
6,0-6,9	91	-0,38	7,09	0,4	3,8	4,4	7,1	11,4	15,7	0,05	8,36	0,4	4,0	4,8	8,4	13,0	16,9
7,0-7,9	89	-0,35	8,12	0,4	4,3	4,9	8,1	13,1	18,2	0,09	9,29	0,4	4,5	5,3	9,3	14,4	18,5
8,0-8,9	95	-0,32	9,26	0,4	4,9	5,5	9,3	15,1	20,9	0,13	10,15	0,4	4,8	5,7	10,1	15,6	20,0
9,0-9,9	121	-0,31	10,41	0,4	5,4	6,2	10,4	17,1	23,7	0,15	10,90	0,4	5,2	6,2	10,9	16,7	21,2
10,0-10,9	128	-0,32	11,31	0,4	5,8	6,7	11,3	18,6	26,0	0,15	11,48	0,4	5,5	6,6	11,5	17,5	22,1
11,0-11,9	118	-0,33	11,82	0,4	6,1	7,0	11,8	19,6	27,5	0,14	11,88	0,4	5,9	6,9	11,9	17,9	22,6
12,0-12,9	125	-0,36	11,99	0,4	6,2	7,1	12,0	19,9	28,2	0,10	12,23	0,4	6,2	7,2	12,2	18,3	23,0
13,0-13,9	179	-0,39	12,07	0,4	6,3	7,2	12,1	20,1	28,7	0,04	12,78	0,4	6,7	7,8	12,8	18,9	23,8
14,0-14,9	170	-0,43	12,29	0,4	6,5	7,4	12,3	20,5	29,4	-0,02	13,60	0,4	7,5	8,5	13,6	19,9	24,9
15,0-15,9	166	-0,46	12,73	0,4	6,8	7,7	12,7	21,2	30,6	-0,10	14,43	0,3	8,3	9,3	14,4	20,9	26,1
16,0-16,9	200	-0,49	13,28	0,4	7,2	8,1	13,3	22,0	31,9	-0,18	15,07	0,3	8,9	10,0	15,1	21,5	26,8
17,0-17,9	257	-0,52	13,74	0,4	7,6	8,5	13,7	22,7	32,8	-0,26	15,39	0,3	9,5	10,5	15,4	21,6	26,8
18,0-18,9	143	-0,55	14,04	0,4	7,8	8,8	14,0	23,0	33,3	-0,33	15,48	0,3	9,9	10,8	15,5	21,4	26,3
<b>Mujeres (n= 1643)</b>																	
<b>Masa grasa por DXA</b>									<b>Masa grasa por ecuación 3</b>								
5,0-5,9	79	-0,35	7,31	0,4	4,1	4,7	7,3	11,2	14,9	0,49	6,90	0,4	2,8	3,6	6,9	10,4	12,9
6,0-6,9	84	-0,29	8,31	0,4	4,7	5,2	8,3	12,7	16,6	0,40	8,22	0,4	3,7	4,5	8,2	12,3	15,1
7,0-7,9	99	-0,23	9,43	0,4	5,2	5,9	9,4	14,3	18,6	0,31	9,65	0,4	4,7	5,6	9,6	14,2	17,5
8,0-8,9	93	-0,19	10,61	0,4	5,9	6,6	10,6	16,0	20,8	0,23	11,18	0,4	5,8	6,7	11,2	16,2	19,9
9,0-9,9	128	-0,17	11,85	0,4	6,5	7,4	11,8	17,8	23,0	0,15	12,73	0,4	7,0	8,0	12,7	18,1	22,2
10,0-10,9	159	-0,16	13,16	0,4	7,3	8,2	13,2	19,7	25,4	0,08	14,23	0,3	8,2	9,2	14,2	19,9	24,2
11,0-11,9	125	-0,17	14,56	0,4	8,1	9,2	14,6	21,7	27,9	0,03	15,69	0,3	9,4	10,5	15,7	21,6	26,1
12,0-12,9	140	-0,20	16,06	0,4	9,1	10,3	16,1	23,8	30,5	-0,02	17,03	0,3	10,5	11,7	17,0	23,1	27,7
13,0-13,9	109	-0,25	17,51	0,4	10,1	11,4	17,5	25,8	33,0	-0,07	18,23	0,3	11,6	12,8	18,2	24,4	29,1
14,0-14,9	136	-0,30	18,79	0,3	11,1	12,4	18,8	27,5	35,1	-0,12	19,35	0,3	12,7	13,9	19,3	25,6	30,3
15,0-15,9	115	-0,36	19,81	0,3	12,0	13,3	19,8	28,7	36,7	-0,18	20,36	0,3	13,6	14,9	20,4	26,6	31,4
16,0-16,9	132	-0,42	20,58	0,3	12,7	14,0	20,6	29,6	37,8	-0,25	21,24	0,2	14,6	15,8	21,2	27,5	32,2
17,0-17,9	149	-0,49	21,08	0,3	13,3	14,6	21,1	30,1	38,4	-0,33	21,84	0,2	15,3	16,5	21,8	27,9	32,6
18,0-18,9	95	-0,55	21,38	0,3	13,7	15,0	21,4	30,3	38,5	-0,40	22,18	0,2	16,0	17,1	22,2	28,0	32,4

LMS: Least-Mean-Square algorithm; L: coeficiente Box-Cox; M: mediana; S: coeficiente de variación; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

relación con los métodos de laboratorio o de referencia, que siguen siendo insuficientes para el uso adecuado en la investigación de campo y en la clínica, respectivamente.<sup>10</sup>

En relación con la propuesta de valores referenciales para estimar la MG en función de la edad cronológica y biológica, se han desarrollado percentiles sobre la base de datos generados a partir de la DXA y de ecuaciones de regresión según edad y sexo.

Los puntos de corte adoptados en este estudio son p10, p85 y p95, que reflejan bajo peso graso, normal, sobrepeso y obesidad, respectivamente. Estos parámetros fueron adoptados sobre la base de estudios internacionales, en los que usan el IMC como criterio fundamental para clasificar la adiposidad corporal,<sup>16,28</sup> aunque, en general, la definición de exceso de grasa corporal en poblaciones en crecimiento es un tanto arbitraria.<sup>29</sup> Inclusive, hasta donde se conoce, no hay un

consenso definido respecto a los indicadores o parámetros por usar para definir la obesidad ni mucho menos los puntos de corte para utilizar. Todas las normas referenciales existentes hasta la fecha, ya sean nacionales y/o internacionales, están sujetas a posibles sesgos,<sup>30</sup> que deben ser tomados en cuenta antes de su posible uso y aplicación.

Es importante señalar que este estudio proporciona valores percentílicos de MG evaluados por medio de un método sofisticado (DXA) y un método alternativo (antropométrico). La medición de adiposidad corporal a través de la técnica sofisticada es superior a la de medidas indirectas en términos de precisión,<sup>31</sup> sin embargo, en circunstancias en que no están disponibles equipos sofisticados, es deseable utilizar técnicas ampliamente disponibles y simples, tales como la antropometría,<sup>32</sup> a partir de la cual es posible inferir valores aproximados de MG para diversas poblaciones.

TABLA 4. Valores percentílicos a partir del método LMS para evaluar la masa grasa de niños y adolescentes por edad biológica y sexo

APVC	n	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95
<b>Hombres (n= 1950)</b>																	
<b>Masa grasa por referencia de DXA</b>									<b>Masa grasa por ecuación 2</b>								
-7	41	-0,53	5,50	0,40	3,1	3,5	5,5	8,8	12,3	0,13	6,19	0,49	2,7	3,2	6,2	10,1	13,2
-6	126	-0,44	6,83	0,41	3,8	4,3	6,8	10,9	15,2	0,17	7,47	0,47	3,3	4,0	7,5	11,9	15,4
-5	164	-0,36	8,61	0,42	4,6	5,3	8,6	13,8	19,0	0,19	8,99	0,45	4,0	4,9	9,0	14,1	18,1
-4	184	-0,31	10,46	0,43	5,5	6,3	10,5	16,9	23,2	0,19	10,34	0,44	4,8	5,7	10,3	16,0	20,3
-3	159	-0,30	11,71	0,44	6,1	7,0	11,7	19,1	26,3	0,15	11,22	0,42	5,4	6,4	11,2	17,1	21,7
-2	161	-0,32	12,17	0,44	6,3	7,2	12,2	20,0	27,9	0,07	11,79	0,40	6,0	7,0	11,8	17,8	22,5
-1	169	-0,37	12,30	0,44	6,4	7,3	12,3	20,4	28,8	-0,02	12,58	0,38	6,7	7,7	12,6	18,7	23,7
0	225	-0,43	12,54	0,44	6,7	7,6	12,5	20,9	29,9	-0,11	13,59	0,36	7,6	8,6	13,6	19,9	25,2
1	329	-0,50	13,13	0,43	7,1	8,0	13,1	21,8	31,6	-0,16	14,40	0,35	8,4	9,4	14,4	20,8	26,2
2	321	-0,58	13,88	0,42	7,7	8,7	13,9	23,0	33,8	-0,19	14,92	0,33	8,9	9,9	14,9	21,3	26,6
3	71	-0,66	14,48	0,41	8,3	9,2	14,5	24,0	35,8	-0,21	15,24	0,32	9,2	10,3	15,2	21,5	26,7
<b>Mujeres (n= 1643)</b>																	
<b>Masa grasa por referencia de DXA</b>									<b>Masa grasa por ecuación 4</b>								
-6	69	-0,13	6,72	0,35	3,8	4,3	6,7	9,8	12,3	0,43	5,66	0,43	2,4	3,0	5,7	8,5	10,5
-5	115	-0,12	8,04	0,35	4,6	5,2	8,0	11,7	14,7	0,32	7,24	0,40	3,5	4,1	7,2	10,7	13,2
-4	108	-0,11	9,41	0,35	5,4	6,1	9,4	13,7	17,2	0,20	8,88	0,37	4,6	5,4	8,9	12,9	15,9
-3	103	-0,11	10,72	0,35	6,1	6,9	10,7	15,5	19,5	0,10	10,49	0,35	5,8	6,6	10,5	15,0	18,3
-2	121	-0,11	11,95	0,35	6,9	7,7	11,9	17,3	21,6	0,02	12,02	0,32	7,0	7,9	12,0	16,8	20,4
-1	132	-0,12	13,11	0,35	7,6	8,5	13,1	18,9	23,6	-0,05	13,48	0,30	8,3	9,2	13,5	18,5	22,3
0	107	-0,14	14,26	0,34	8,3	9,3	14,3	20,5	25,6	-0,11	14,82	0,28	9,4	10,4	14,8	19,9	23,8
1	104	-0,17	15,47	0,33	9,1	10,2	15,5	22,1	27,5	-0,15	16,07	0,26	10,6	11,6	16,1	21,2	25,1
2	109	-0,20	16,73	0,33	10,0	11,2	16,7	23,8	29,6	-0,17	17,22	0,25	11,6	12,6	17,2	22,4	26,3
3	114	-0,24	17,92	0,32	10,9	12,1	17,9	25,3	31,5	-0,17	18,24	0,24	12,5	13,6	18,2	23,4	27,2
4	136	-0,27	19,10	0,31	11,8	13,0	19,1	26,9	33,3	-0,16	19,31	0,23	13,5	14,6	19,3	24,5	28,3
5	142	-0,29	20,44	0,31	12,7	14,0	20,4	28,7	35,6	-0,13	20,62	0,22	14,5	15,7	20,6	25,9	29,7
6	147	-0,29	22,08	0,31	13,7	15,1	22,1	31,0	38,4	-0,09	22,29	0,21	15,9	17,1	22,3	27,8	31,7
7	97	-0,29	23,99	0,31	14,9	16,4	24,0	33,7	41,9	-0,06	24,24	0,21	17,4	18,7	24,2	30,0	34,1
8	39	-0,29	26,10	0,32	16,1	17,8	26,1	36,8	45,7	-0,02	26,36	0,20	19,0	20,4	26,4	32,5	36,7

LMS: Least-Mean-Square algorithm; L: coeficiente Box-Cox; M: mediana; S: coeficiente de variación; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

En ese contexto, independientemente de la técnica utilizada en este estudio, la determinación del exceso de MG en niños y adolescentes podría ser útil para identificar a los individuos con mayor probabilidad de presentar factores de riesgo asociados con la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y cáncer,<sup>33</sup> así como también sujetos con complicaciones psicosociales derivadas del exceso de grasa corporal.<sup>34</sup>

Los resultados de este estudio no se han diseñado para ser decisivos en los valores que denotan la MG de cada niño y/o adolescente, sino, más bien, representan los niveles típicos de adiposidad que la población de la región del Maule (Chile) podría mostrar actualmente, por lo tanto, los resultados de las evaluaciones pueden ser usados como indicadores de salud y de bienestar, puesto que reflejan las condiciones de nutrición y de vida<sup>35</sup> de un sujeto o, en este caso específico, de una determinada región geográfica. Los resultados de este estudio sugieren su uso y aplicación en contextos clínicos y epidemiológicos.

Las fortalezas de este estudio incluyen el tamaño de la muestra utilizada, el amplio rango de edad (de 5,0 a 18,9 años), el control de la maduración biológica y la generación de ecuaciones para predecir la MG en niños y adolescentes de forma rápida, económica y sencilla. Tiene algunas limitaciones, como, por ejemplo, que las ecuaciones desarrolladas en el estudio pueden no ser válidas para otros grupos étnicos, puesto que no fue posible efectuar la validación cruzada, por ello, deben ser analizadas y utilizadas con precaución. Futuros estudios deben considerar la posibilidad de incluir otros perímetros corporales y pliegues cutáneos en ecuaciones para estimar no solo la MG del cuerpo total, sino también de regiones corporales específicas.

## CONCLUSIÓN

Las ecuaciones generadas mostraron aceptabilidad para determinar la MG para niños y adolescentes de ambos sexos. Se han propuesto valores referenciales para evaluar la MG a través de DXA y de ecuaciones de regresión en función de la edad cronológica y biológica. Estos percentiles pueden ofrecer información adicional en la investigación epidemiológica y clínica para diagnosticar, clasificar, monitorizar y controlar el riesgo de la salud asociado con el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes. Los

cálculos se pueden efectuar en el siguiente enlace: <http://reidebihu.net/masagrassa.php>. ■

## REFERENCIAS

1. Langer RD, Borges JH, Pascoa MA, et al. Validity of Bioelectrical Impedance Analysis to Estimation Fat-Free Mass in the Army Cadets. *Nutrients* 2016;8(3):121.
2. Seidell JC, Hautvast JG, Deurenberg P. Overweight: Fat distribution and health risks. Epidemiological observations. *A review. Infusions Therapie* 1989;16(6):276-81.
3. Schoenau E, Neu CM, Beck B, et al. Bone Mineral Content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):1095-101.
4. Popp KL, Hughes JM, Smock AJ, et al. Bone geometry, strength, and muscle size in runners with a history of stress fracture. *Med Sci Sports Exer* 2009;41(12):2145-50.
5. Goran MI, Driscoll P, Johnson R, et al. Cross-calibration of body composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nutr* 1996;63(3):299-305.
6. Silva AM, Minderico CS, Teixeira PJ, et al. Body fat measurement in adolescent athletes: Multicompartiment molecular model comparison. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(8):955-64.
7. Wong WW, Stuff JE, Butte NF, et al. Estimating body fat in African American and white adolescent girls: a comparison of skinfold-thickness equations with a 4-compartment criterion model. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):348-54.
8. Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body Fat Percentile Curves for U.S. Children and Adolescents. *Am J Prev Med* 2011;41(4 Suppl 2):S87-92.
9. Iuliano-Burns S, Mirwald RL, Bailey DA. Timing and magnitude of peak height velocity and peak tissue velocities for early, average, and late maturing boys and girls. *Am J Hum Biol* 2001;13(1):1-8.
10. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(10):1158-66.
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
12. Lopez-Legarrea P, Olivares PR, Almonacid-Fierro A, et al. Association between dietary habits and the presence of overweight/obesity in a sample of 21,385 Chilean adolescents. *Nutr Hosp* 2015;31(5):2088-94.
13. Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In: MacDougall JD, Wenger HA, Geeny HJ, eds. *Physiological testing of elite athlete*. London: Human Kinetics; 1991:223-308.
14. Mirwald RL, Baxter-Jones ADG, Bailey DA, et al. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(4):689-94.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8(8476):307-10.
16. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
17. Pan H, Cole TJ. LMS Chartmaker. 2006. [Acceso: 28 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.healthforallchildren.co.uk>.
18. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.

19. Bray GA, DeLany JP, Volaufova J, et al. Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):980-90.
20. Parker L, Reilly JJ, Slater C, et al. Validity of six field and laboratory methods for measurement of body composition in boys. *Obes Res* 2003;11(7):852-8.
21. Gómez-Campos R, De Marco A, Arruda M, et al. Predicción de ecuaciones para el porcentaje de grasa a partir de circunferencias corporales en niños pre-púberes. *Nutr Hosp* 2013;28(3):772-8.
22. Duarte M, Flores Ruelas Y, López-Alcaraz F, et al. Correlation between percentage of body fat measured by the Slaughter equation and bio impedance analysis technique in Mexican schoolchildren. *Nutr Hosp* 2014;29(1):88-93.
23. Cameron N, Griffiths PL, Wright MM, et al. Regression equations to estimate percentage body fat in African prepubertal children aged 9 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):70-5.
24. Gartner A, Dioum A, Delpeuch F, et al. Use of hand-to-hand impedancemetry to predict body composition of African women as measured by air displacement plethysmography. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(3):523-31.
25. Slinker BK, Glantz SA. Multiple regression for physiological data analysis: the problem of multicollinearity. *Am J Physiol* 1985; 249(1 Pt 2): R1-12.
26. Lohman TG. Dual energy X-ray absorptiometry. In Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG, eds. *Human Body Composition*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1996:63-78.
27. Moon JR, Tobkin SE, Smith AE, et al. Anthropometric estimations of percent body fat in NCAA Division I female athletes: a 4-compartment model validation. *J Strength Cond Res* 2009;23(4):1068-76.
28. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth charts for the United States: Methods and development. *Vital Health Stat* 2002;(246):1-190.
29. Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, et al. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Eur J Clin Nutr* 2005;60(2):191-6.
30. Gómez-Campos R, de Arruda M, Hespanhol JE, et al. Referencial values for the physical growth of school children and adolescents in Campinas, Brazil. *Ann Hum Biol* 2015;42(1):62-9.
31. Dencker M, Thorsson O, Lindén C, et al. BMI and objectively measured body fat and body fat distribution in prepubertal children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27(1):12-6.
32. Bibiloni Mdel M, Pons A, Tur JA. Defining Body Fatness in Adolescents: A Proposal of the Afad-A Classification. *PLoS One* 2013;8(2):e55849.
33. Gade W, Schmit J, Collins M, et al. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Lab Sci* 2010;23(1):51-61.
34. Millstein RA, Carlson SA, Fulton JE, et al. Relationships between body size satisfaction and weight control practices among US adults. *Medscape J Med* 2008;10(5):119.
35. Molinari L, Gasser T, Largo R. TW3 bone age: RUS/CB and gender differences of percentiles for score and score increments. *Ann Hum Biol* 2004; 31(4):421-35.

*“Escuchen a sus pacientes, les estarán diciendo su diagnóstico.”*

Willian Osler

*“De un gran hombre hay siempre algo que aprender aunque esté callado.”*

Séneca

# Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents

Marco Cossio-Bolaños, M.D.<sup>a,b,c</sup>, Miguel de Arruda, M.D.<sup>a</sup>, José Sulla Torres, M.D.<sup>d</sup>, Camilo Urrea Alborno, Magister<sup>e</sup> and Rossana Gómez Campos, M.D.<sup>a,f</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** The assessment of body composition is relevant to establish nutritional status and identify potential health risks.

**Objective.** a) To develop regression equations to predict fat mass (FM) using a dual-energy X-ray absorptiometry as reference method; b) to propose reference FM values based on chronological and biological age for Chilean children and adolescents.

**Methodology.** Cross-sectional study in children and adolescents aged 5.0 to 18.9 years from the Maule Region (Chile). The sample was made up of 3593 subjects in a probabilistic fashion (stratified). Subjects' weight, standing height, sitting height, and waist circumference were assessed. Body mass index and age at peak development velocity (APGV) were estimated. Body composition (FM, fat-free mass, bone mass, and fat percentage) were established based on a dual-energy X-ray absorptiometry scan.

**Results.** APGV (biological age) was  $14.9 \pm 0.9$  years among boys and  $11.5 \pm 0.7$  among girls. Equations were developed to estimate FM among boys and girls using chronological age, APGV, and waist circumference as predictors. Percentiles were estimated to assess FM by dual-energy X-ray absorptiometry and regression equations.

**Conclusion.** Equations were acceptable to establish FM; in addition, reference values were proposed to assess FM based on chronological and biological age.

**Key words:** body composition, prediction equations, X-ray absorptiometry, child, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.453>

**To cite:** Cossio-Bolaños M, de Arruda M, Sulla Torres J, et al. Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):453-461.

- a. School of Physical Education, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brazil.
- b. Physical Activity Science Department, Universidad Católica del Maule, Chile.
- c. University Sports Institute, Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Peru.
- d. Universidad Católica Santa María, Arequipa, Peru.
- e. School of Kinesiology, College of Health, Universidad Santo Tomás, Talca, Chile.
- f. Universidad Autónoma de Chile, Chile.

**E-mail address:**  
Marco Cossio-Bolaños,  
M.D.: [mcossio1972@hotmail.com](mailto:mcossio1972@hotmail.com).

**Funding:**  
Regular Fondecyt  
Project 1141295.

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 10-3-2016  
Accepted: 3-20-2017

## INTRODUCTION

An adequate assessment of body composition is very important to identify potential health risks, especially those related to an excess or a deficiency of different body components.<sup>1</sup> Measuring fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) is particularly interesting in the assessment of nutritional status among children, adolescents, and adults.

An increase in body fat is associated with a greater risk for diseases, including obesity, cardiovascular disease, type 2 diabetes, and hypertension,<sup>2</sup> and a reduced muscle mass is related to a history of fractures among children, adolescents, and adults.<sup>3,4</sup>

Body composition during childhood and adolescence can be assessed by sophisticated techniques,<sup>5,6</sup> such as hydrostatic weighing, electric conductivity, bioelectrical impedance, isotope dilution, potassium-40 content, and dual energy X-ray absorptiometry (DXA).<sup>6,7</sup>

Most studies conducted in children and adolescents that identify the size of the problem and health-related consequences resulting from overweight and obesity use international body mass index (BMI) references based on age and sex;<sup>8</sup> however, to our knowledge, in Chile there are no national references in place to estimate fat percentage (F%) and/or FM, specifically among children and adolescents. Such type of reference may improve public health surveillance, facilitate the detection of clinical conditions, and make advancements in research to prevent obesity<sup>8</sup> in clinical and epidemiological contexts.

This study proposes the hypothesis that anthropometric outcome measures, such as chronological and biological age, may predict FM among children and adolescents. Previous studies have demonstrated their usefulness and applicability as a non-invasive method to analyze body composition.<sup>7,9,10</sup>

In this context, an accurate FM measurement would mean developing age- and sex-specific reference standards, especially in a setting such as the Chilean population, who have the highest overweight and obesity rates in Latin America.<sup>11,12</sup> The objectives of this study were a) to develop regression equations to predict FM, using a DXA as a reference method, and b) to propose reference values based on chronological and biological age for children and adolescents from the Maule Region (Chile).

## MATERIAL AND METHODS

### Sample and study

This was a cross-sectional study conducted in children and adolescents aged 5.0 to 18.9 years from the Maule Region (Chile). Four municipalities were included (Cauquenes, Curicó, Linares, and Talca).

Students included in the study attended one of 12 primary and secondary public schools in this region. The schools were selected by convenience (participation availability). The sample was made up of 25 668 students (14 374 boys and 11 294 girls). The sample size was estimated on a probabilistic fashion (stratification with proportional allocation) (95% confidence interval), reaching 14.0% (3593 subjects, 1950 boys and 1643 girls). The number of sample elements from each stratum was directly proportional to the stratum size (age and sex) within the population.

Students were transferred by bus from their respective schools to the facilities of Universidad Autónoma de Chile (Laboratory) and back to school during school hours.

Subjects were eligible if they were between 5.0 and 18.9 years old and came from non-smoking families. Students with physical disabilities that prevented them from moving on their own, or had had a respiratory problem in the past 3 weeks, or had metal implants and/or prostheses were excluded. Data were collected in a card prior to performing the DXA scan.

Prior to obtaining the informed consent, the study objectives and the methods to be used were explained to parents and/or legal tutors. Parents signed an informed consent to authorize

the anthropometric evaluations and DXA scans to be performed on their children. An informed assent was also obtained from children and adolescents. In addition, authorizations were obtained from the Municipal Administration of Education of Talca and from the principals of the schools included in the study. The study was also approved by the Ethics Committee of Universidad Autónoma de Chile (Chile) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Once the project was completed, every parent and/or legal tutor received the results of the anthropometric and body composition assessment of their children.

### Procedures

Data, such as date of birth, sex, and home address, were obtained from each school principal's office. Anthropometric assessments and DXA scans were performed between August and November 2015, from Mondays through Fridays between 8:00 AM and 1:00 PM and between 2:00 PM and 6:00 PM, at a closed laboratory (20-24 °C) in Universidad Autónoma de Chile (Talca, Chile). The assessment of anthropometric outcome measures and DXA scans lasted between 10 and 12 minutes per student. Both procedures were performed by highly trained staff members.

The protocol standardized by Ross, Marfell-Jones<sup>13</sup> was used to obtain anthropometric outcome measures. Body weight (kg) was measured using an electronic scale (Tanita, United Kingdom, Ltd), with a 100 g precision and a range from 0 to 150 kg. Standing height was measured using a portable stadiometer (Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) with an 0.1 mm precision, and adjusted to the Frankfurt plane. Sitting height (trunk length + head length) was measured with the aid of a 50-cm-tall wooden bench, with a 1 mm precision and a range from 0 to 150 cm. Waist circumference (WC) was measured in cm at the midline between the lower ribs and the upper portion of the iliac crest using a Seca metal tape measure graduated in millimeters with a 0.1 cm precision. Assessments were conducted by 4 anthropometrists (the authors of this article). BMI was estimated based on the following formula:  $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m)}$ .

Biological maturation was established based on the age at peak growth velocity (APGV). The regression equation proposed by Mirwald et al.<sup>14</sup> was used to predict it. This technique helps to classify it into levels (positive or negative),

indicating the moment before or after the peak of growth velocity (PGV). Zero (0) means the moment at which APGV occurs. Biological age occurred at levels -7 to 3 APGV in boys and -6 to 8 APGV in girls.

A DXA (Lunar Prodigy; General Electric, Fairfield, CT) was used for scanning the entire body (leaving out the head). Assessments were conducted at a single laboratory and using a single densitometer. Fat%, bone mass, FFM, and FM values were obtained. The procedure was conducted with the subjects lying in the supine position on the assessment platform, with their arms and legs extended (pronation). Their ankles were held with a Velcro fastening tape to ensure they remained in the standard position. Subjects were asked if they had any metal piece in their body that might hinder the scanning procedure. The assessment was conducted by 2 highly experienced technicians in charge of calibrating the equipment on a daily basis.

As a quality control of outcome measures collected in the study, 10% of the total sample was assessed twice (189 boys and 170 girls). The test-retest technique was used for the anthropometric assessment and the DXA scan. The standard error of the mean (SEM) for anthropometric outcome measures was below 2.0%, and for DXA values, below 3.2%.

### Statistics

The normal distribution of data was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. A descriptive statistical analysis was performed to establish the

arithmetic mean and the standard deviation. Differences between sexes were obtained using Student's *t* test for independent samples. The relationship among outcome measures was estimated using Pearson's correlation coefficient. Four regression models were developed to predict FM (2 for boys and 2 for girls). A stepwise multiple regression analysis was done to identify the best combination of FM predictive outcome measures. Equations were analyzed using the R<sup>2</sup>, SEM, and multicollinearity by means of the variance inflation factor (VIF). A Bland-Altman plot<sup>15</sup> was used to verify agreement between the reference method (DXA) and the equations developed. Smoothed percentile curves for FM were created based on each age group and sex according to the least-mean-square algorithm (LMS).<sup>16</sup> The LMS Chartmaker software, version 2.3., was used.<sup>17</sup> The final percentile curves were smoothed to create 3 age-specific curves: L (lambda, asymmetry), M (mu, median), and S (sigma, coefficient of variation). The p5, p10, p50, p85, and p95 percentiles were estimated. The level of significance was set at 0.001. Estimations were processed using Excel spreadsheets and the SPSS 16.0 software.

### RESULTS

Outcome measures characteristic of the studied sample are shown in *Table 1*. Boys had a higher weight, standing height, sitting height, WC, lean body mass, and bone mass compared to girls ( $p < 0.001$ ). On the contrary, girls had a higher FM and F% relative to boys ( $p < 0.001$ ).

TABLE 1. Anthropometric and body composition characteristics of the studied sample

Outcome measures	Boys (n= 1950)		Girls (n= 1643)	
	X	SD	X	SD
Chronological age (years)	13.4	3.8	12.4	3.7
Biological age (APGV)	14.9	0.9*	11.5	0.7
<b>Anthropometry</b>				
Weight (kg)	54.6	19.8*	47.8	16.7
Standing height (cm)	155.4	19.7*	146.5	15.5
Sitting height (cm)	81.1	10.5*	77.0	8.6
Waist circumference (cm)	72.9	12.0*	69.3	11.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7	4.6	21.5	4.6
<b>Body composition (DXA)</b>				
Fat mass (kg)	13.7	7.6*	16.8	8.3
Fat-free mass (kg)	38.8	14.4*	29.3	9
Bone mass (kg)	2.1	0.8*	1.6	0.5
Fat percentage (fat%)	26.1	8.7*	35.2	6.4

X: average; SD: standard deviation; APGV: age at peak growth velocity; BMI: body mass index;

\*: significant difference from girls ( $p < 0.005$ ).



APGV (biological age) was  $14.9 \pm 0.9$  years among boys and  $11.5 \pm 0.7$  among girls. In addition, no significant differences were observed in terms of chronological age and BMI between both sexes ( $p > 0.05$ ).

Four regression equations were proposed (Table 2) to predict FM among male and female children and adolescents. Two equations were based on chronological age (equations 1 and 3) and the other two, on biological age (equations 2 and 4). For all equations, inflation values ranged between 1.47 and 1.55. The percentage

of explained adjusted R for the 2 equations corresponding to boys reached 64% and for the 2 corresponding to girls, 73%. In all cases, SEM values were below 4.65%.

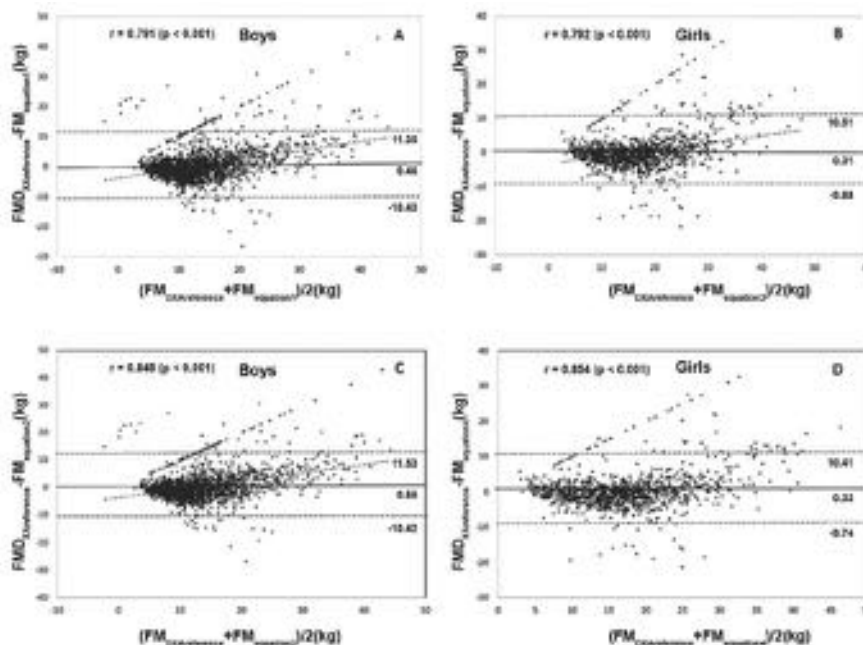
Agreement between both methods (reference method and equations) is shown in Figure 1. The 4 equations developed for both boys and girls showed ample agreement limits compared to the reference method. Such limits went from -10.42 to 11.53 kg for boys and from -9.74 to 10.51 kg for girls. Also, correlations in the 4 plots ranged between 0.79 and 0.85, and were highly significant ( $p < 0.001$ ).

TABLE 2. Development of specific regression equations to estimate fat mass among children and adolescents

No.	Equations	VIF	R	R <sup>2</sup>	SEM	p	
<b>Boys (n= 1950)</b>							
1	FM = -22.059 - 0.45 * age + 0.573 * WC	Age WC	1.55 1.55	0.8	0.64	4.65	0.000
2	FM = -29.401 - 0.65 * APGV + 0.58 * WC	APGV WC	1.61 1.61	0.8	0.64	4.64	0.000
<b>Girls (n= 1643)</b>							
3	FM = -26.329 + 0.362 * age + 0.558 * WC	Age WC	1.47 1.47	0.85	0.73	4.42	0.000
4	FM = -19.779 + 0.459 * APGV + 0.521 * WC	APGV WC	1.71 1.71	0.85	0.73	4.35	0.000

FM: fat mass; APGV: age at peak growth velocity; WC: waist circumference; VIF: variance inflation factor; SEM: standard error of the mean.

FIGURE 1. Bland-Altman plot of agreement among fat mass values obtained with the reference method (DXA) and the 4 specific equations: figures 1. A and 1. B show agreement with equations 1 and 3. Figures 1. C and 1. D show agreement with equations 2 and 4



FM: fat mass; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry.

Figure 2 shows the comparison among the reference average values (DXA) and the 4 specific equations (2 for boys, A-C, and 2 for girls, B-D). No significant differences were observed in the 4 plots ( $p > 0.05$ ); this indicates that the 4 equations reflected similar results compared to the reference method (DXA).

The percentile distribution to assess FM based on the reference method (DXA) and the regression equations is shown in Tables 3 and 4. The values from Table 3 can be used to make comparisons based on chronological age, and those from Table 4, based on biological age. For boys, both percentiles (reference method versus equations) differed between -2.0 and 1.6 kg whereas for girls, the difference ranged between -2.5 and 2.5 kg. In general, median values for both boys and girls increased alongside chronological and biological age.

## DISCUSSION

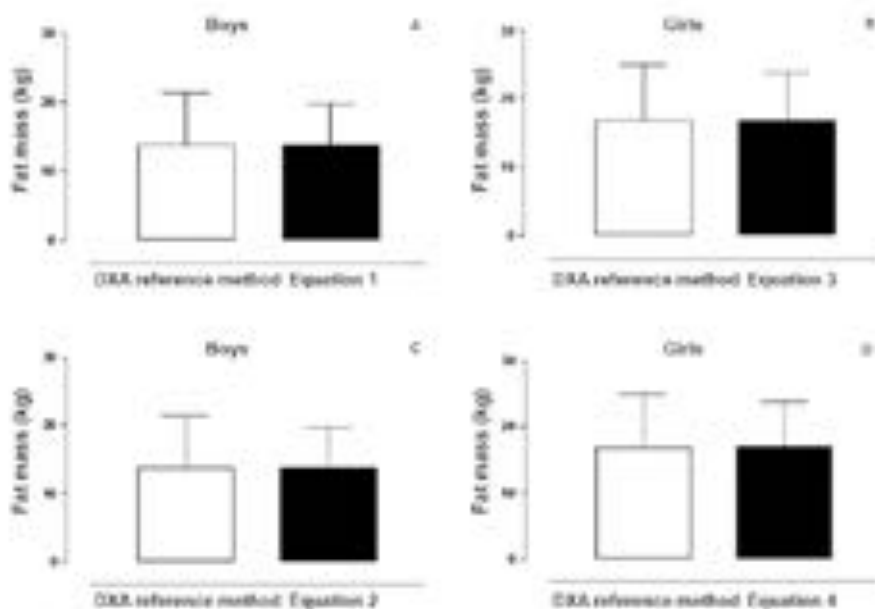
The outcome measures chosen to develop equations to predict FM are chronological age, biological age, and WC. These are the outcome measures usually used in clinical practice, the education system, sports science, and epidemiological research.

Previous studies have proposed regression equations based on anthropometric outcome measures and chronological age to estimate body fat% in samples of pediatric individuals, which were considered small sample sizes;<sup>18-22</sup> however, to our knowledge, this is the first study conducted in Chile that included the development of regression equations to estimate FM in a representative sample size and using a DXA as the reference method.

The 4 regression equations developed here evidenced moderately accurate coefficients of regression as described in the bibliography,<sup>23,24</sup> given that the R<sup>2</sup> reached a 64% explanation among boys, and 73% among girls. In addition, the proposed equations showed an adequate level of agreement when compared to the DXA reference method because 95% confidence limits were relatively narrow, and even correlation coefficients were significant, between 0.79 and 0.85.

VIFs were lower than values established as normal ( $> 0.10$ ,  $< 10.0$ ), as described by Slinker and Glantz,<sup>25</sup> and SEMs were lower than the 5% suggested by Lohman.<sup>26</sup> No significant differences were observed between the reference method (DXA) and the equations. These results suggest

FIGURE 2. Comparison among mean values for the reference method (DXA) and the 4 equations (2. A with equation 1, 2. B with equation 3, 2. C with equation 2, and 2. D with equation 4)



DXA: dual-energy X-ray absorptiometry.

that the prediction of FM among children and adolescents from the Maule Region (Chile) is adequately accurate.

The 4 prediction equations developed to estimate FM among male and female students may potentially be used for large scale studies as they allow to predict obesity based on chronological and biological age. The 4 equations included WC because this anthropometric outcome measure is very commonly used to assess abdominal fat in different age groups. In this context, anthropometry is a widely used tool to develop regression equations for the estimation of body composition. This field technique is known to be easy and simple, and also low-cost<sup>27</sup> compared to laboratory or reference methods, which are still insufficient for their adequate use in field and clinical research, respectively.<sup>10</sup>

In relation to the proposed reference values to estimate FM based on chronological and biological age, percentiles have been developed on the basis of data obtained from DXA and regression equations by age and sex.

The cut-off points adopted in this study are p10, p85, and p95, which reflect a low weight, a normal weight, and overweight and obesity, respectively. These parameters were chosen based on international studies that use BMI as the main criterion to classify body fat,<sup>16,28</sup> although, in general, the definition of excess body fat in growing populations is quite arbitrary.<sup>29</sup> To our knowledge, there is not a definite consensus as to which indicators or parameters should be used to define obesity or even the cut-off points to be adopted. Reference standards, either national and/or international, currently in force,

TABLE 3. Percentiles based on the LMS method to assess fat mass among children and adolescents based on chronological age and sex

Age	n	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95
<b>Boys (n= 1950)</b>																	
<b>Fat mass measured by DXA</b>									<b>Fat mass measured by equation 1</b>								
5.0-5.9	68	-0.41	6.25	0.4	3.5	3.9	6.3	9.9	13.7	0.00	7.44	0.4	3.6	4.3	7.4	11.7	15.2
6.0-6.9	91	-0.38	7.09	0.4	3.8	4.4	7.1	11.4	15.7	0.05	8.36	0.4	4.0	4.8	8.4	13.0	16.9
7.0-7.9	89	-0.35	8.12	0.4	4.3	4.9	8.1	13.1	18.2	0.09	9.29	0.4	4.5	5.3	9.3	14.4	18.5
8.0-8.9	95	-0.32	9.26	0.4	4.9	5.5	9.3	15.1	20.9	0.13	10.15	0.4	4.8	5.7	10.1	15.6	20.0
9.0-9.9	121	-0.31	10.41	0.4	5.4	6.2	10.4	17.1	23.7	0.15	10.90	0.4	5.2	6.2	10.9	16.7	21.2
10.0-10.9	128	-0.32	11.31	0.4	5.8	6.7	11.3	18.6	26.0	0.15	11.48	0.4	5.5	6.6	11.5	17.5	22.1
11.0-11.9	118	-0.33	11.82	0.4	6.1	7.0	11.8	19.6	27.5	0.14	11.88	0.4	5.9	6.9	11.9	17.9	22.6
12.0-12.9	125	-0.36	11.99	0.4	6.2	7.1	12.0	19.9	28.2	0.10	12.23	0.4	6.2	7.2	12.2	18.3	23.0
13.0-13.9	179	-0.39	12.07	0.4	6.3	7.2	12.1	20.1	28.7	0.04	12.78	0.4	6.7	7.8	12.8	18.9	23.8
14.0-14.9	170	-0.43	12.29	0.4	6.5	7.4	12.3	20.5	29.4	-0.02	13.60	0.4	7.5	8.5	13.6	19.9	24.9
15.0-15.9	166	-0.46	12.73	0.4	6.8	7.7	12.7	21.2	30.6	-0.10	14.43	0.3	8.3	9.3	14.4	20.9	26.1
16.0-16.9	200	-0.49	13.28	0.4	7.2	8.1	13.3	22.0	31.9	-0.18	15.07	0.3	8.9	10.0	15.1	21.5	26.8
17.0-17.9	257	-0.52	13.74	0.4	7.6	8.5	13.7	22.7	32.8	-0.26	15.39	0.3	9.5	10.5	15.4	21.6	26.8
18.0-18.9	143	-0.55	14.04	0.4	7.8	8.8	14.0	23.0	33.3	-0.33	15.48	0.3	9.9	10.8	15.5	21.4	26.3
<b>Girls (n= 1643)</b>																	
<b>Fat mass measured by DXA</b>									<b>Fat mass measured by equation 1</b>								
5.0-5.9	79	-0.35	7.31	0.4	4.1	4.7	7.3	11.2	14.9	0.49	6.90	0.4	2.8	3.6	6.9	10.4	12.9
6.0-6.9	84	-0.29	8.31	0.4	4.7	5.2	8.3	12.7	16.6	0.40	8.22	0.4	3.7	4.5	8.2	12.3	15.1
7.0-7.9	99	-0.23	9.43	0.4	5.2	5.9	9.4	14.3	18.6	0.31	9.65	0.4	4.7	5.6	9.6	14.2	17.5
8.0-8.9	93	-0.19	10.61	0.4	5.9	6.6	10.6	16.0	20.8	0.23	11.18	0.4	5.8	6.7	11.2	16.2	19.9
9.0-9.9	128	-0.17	11.85	0.4	6.5	7.4	11.8	17.8	23.0	0.15	12.73	0.4	7.0	8.0	12.7	18.1	22.2
10.0-10.9	159	-0.16	13.16	0.4	7.3	8.2	13.2	19.7	25.4	0.08	14.23	0.3	8.2	9.2	14.2	19.9	24.2
11.0-11.9	125	-0.17	14.56	0.4	8.1	9.2	14.6	21.7	27.9	0.03	15.69	0.3	9.4	10.5	15.7	21.6	26.1
12.0-12.9	140	-0.20	16.06	0.4	9.1	10.3	16.1	23.8	30.5	-0.02	17.03	0.3	10.5	11.7	17.0	23.1	27.7
13.0-13.9	109	-0.25	17.51	0.4	10.1	11.4	17.5	25.8	33.0	-0.07	18.23	0.3	11.6	12.8	18.2	24.4	29.1
14.0-14.9	136	-0.30	18.79	0.3	11.1	12.4	18.8	27.5	35.1	-0.12	19.35	0.3	12.7	13.9	19.3	25.6	30.3
15.0-15.9	115	-0.36	19.81	0.3	12.0	13.3	19.8	28.7	36.7	-0.18	20.36	0.3	13.6	14.9	20.4	26.6	31.4
16.0-16.9	132	-0.42	20.58	0.3	12.7	14.0	20.6	29.6	37.8	-0.25	21.24	0.2	14.6	15.8	21.2	27.5	32.2
17.0-17.9	149	-0.49	21.08	0.3	13.3	14.6	21.1	30.1	38.4	-0.33	21.84	0.2	15.3	16.5	21.8	27.9	32.6
18.0-18.9	95	-0.55	21.38	0.3	13.7	15.0	21.4	30.3	38.5	-0.40	22.18	0.2	16.0	17.1	22.2	28.0	32.4

LMS: Least-Mean-Square algorithm; L: Box-Cox power; M: median; S: coefficient of variation; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry.

are subject to potential bias,<sup>30</sup> which should be taken into consideration before their use and implementation.

It is important to point out that this study provides percentile values for FM obtained based on a sophisticated method (DXA) and on an alternative method (anthropometry). Body fat measurement using this sophisticated technique is superior to indirect measurements in terms of accuracy;<sup>31</sup> however, when such complex equipment is not available, it is better to use widely available and simple techniques, e.g. anthropometry,<sup>32</sup> which enable to infer approximate FM values for different populations.

In this context, regardless of the technique used in this study, determining excess FM among children and adolescents could help to identify individuals with a greater chance of developing risk factors associated with type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, hypertension,

and cancer,<sup>33</sup> and subjects with psychosocial complications resulting from excessive body fat.<sup>34</sup>

The findings of this study were not designed to be decisive for the determination of FM in each child and/or adolescent, but rather, to account for the typical levels of body fat in the population of the Maule Region (Chile) at present; therefore, assessment results can be used as indicators of health and well-being because they reflect nutritional status and living conditions<sup>35</sup> of a subject or, in this particular case, of a specific geographic region. The results of this study suggest that they should be used and implemented in clinical and epidemiological settings.

The strengths of this study are its sample size, the wide age range (5.0-18.9 years old), the control of biological maturation, and the development of equations to predict FM among children and adolescents in a fast, cost-effective, and simple

TABLE 4. Percentiles based on the LMS method to assess fat mass among children and adolescents based on biological age and sex

APGV	n	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95	L	M	S	P5	P10	P50	P85	P95
<b>Boys (n= 1950)</b>																	
<b>Fat mass measured by DXA</b>									<b>Fat mass measured by equation 2</b>								
-7	41	-0.53	5.50	0.40	3.1	3.5	5.5	8.8	12.3	0.13	6.19	0.49	2.7	3.2	6.2	10.1	13.2
-6	126	-0.44	6.83	0.41	3.8	4.3	6.8	10.9	15.2	0.17	7.47	0.47	3.3	4.0	7.5	11.9	15.4
-5	164	-0.36	8.61	0.42	4.6	5.3	8.6	13.8	19.0	0.19	8.99	0.45	4.0	4.9	9.0	14.1	18.1
-4	184	-0.31	10.46	0.43	5.5	6.3	10.5	16.9	23.2	0.19	10.34	0.44	4.8	5.7	10.3	16.0	20.3
-3	159	-0.30	11.71	0.44	6.1	7.0	11.7	19.1	26.3	0.15	11.22	0.42	5.4	6.4	11.2	17.1	21.7
-2	161	-0.32	12.17	0.44	6.3	7.2	12.2	20.0	27.9	0.07	11.79	0.40	6.0	7.0	11.8	17.8	22.5
-1	169	-0.37	12.30	0.44	6.4	7.3	12.3	20.4	28.8	-0.02	12.58	0.38	6.7	7.7	12.6	18.7	23.7
0	225	-0.43	12.54	0.44	6.7	7.6	12.5	20.9	29.9	-0.11	13.59	0.36	7.6	8.6	13.6	19.9	25.2
1	329	-0.50	13.13	0.43	7.1	8.0	13.1	21.8	31.6	-0.16	14.40	0.35	8.4	9.4	14.4	20.8	26.2
2	321	-0.58	13.88	0.42	7.7	8.7	13.9	23.0	33.8	-0.19	14.92	0.33	8.9	9.9	14.9	21.3	26.6
3	71	-0.66	14.48	0.41	8.3	9.2	14.5	24.0	35.8	-0.21	15.24	0.32	9.2	10.3	15.2	21.5	26.7
<b>Girls (n= 1643)</b>																	
<b>Fat mass measured by DXA</b>									<b>Fat mass measured by equation 4</b>								
-6	69	-0.13	6.72	0.35	3.8	4.3	6.7	9.8	12.3	0.43	5.66	0.43	2.4	3.0	5.7	8.5	10.5
-5	115	-0.12	8.04	0.35	4.6	5.2	8.0	11.7	14.7	0.32	7.24	0.40	3.5	4.1	7.2	10.7	13.2
-4	108	-0.11	9.41	0.35	5.4	6.1	9.4	13.7	17.2	0.20	8.88	0.37	4.6	5.4	8.9	12.9	15.9
-3	103	-0.11	10.72	0.35	6.1	6.9	10.7	15.5	19.5	0.10	10.49	0.35	5.8	6.6	10.5	15.0	18.3
-2	121	-0.11	11.95	0.35	6.9	7.7	11.9	17.3	21.6	0.02	12.02	0.32	7.0	7.9	12.0	16.8	20.4
-1	132	-0.12	13.11	0.35	7.6	8.5	13.1	18.9	23.6	-0.05	13.48	0.30	8.3	9.2	13.5	18.5	22.3
0	107	-0.14	14.26	0.34	8.3	9.3	14.3	20.5	25.6	-0.11	14.82	0.28	9.4	10.4	14.8	19.9	23.8
1	104	-0.17	15.47	0.33	9.1	10.2	15.5	22.1	27.5	-0.15	16.07	0.26	10.6	11.6	16.1	21.2	25.1
2	109	-0.20	16.73	0.33	10.0	11.2	16.7	23.8	29.6	-0.17	17.22	0.25	11.6	12.6	17.2	22.4	26.3
3	114	-0.24	17.92	0.32	10.9	12.1	17.9	25.3	31.5	-0.17	18.24	0.24	12.5	13.6	18.2	23.4	27.2
4	136	-0.27	19.10	0.31	11.8	13.0	19.1	26.9	33.3	-0.16	19.31	0.23	13.5	14.6	19.3	24.5	28.3
5	142	-0.29	20.44	0.31	12.7	14.0	20.4	28.7	35.6	-0.13	20.62	0.22	14.5	15.7	20.6	25.9	29.7
6	147	-0.29	22.08	0.31	13.7	15.1	22.1	31.0	38.4	-0.09	22.29	0.21	15.9	17.1	22.3	27.8	31.7
7	97	-0.29	23.99	0.31	14.9	16.4	24.0	33.7	41.9	-0.06	24.24	0.21	17.4	18.7	24.2	30.0	34.1
8	39	-0.29	26.10	0.32	16.1	17.8	26.1	36.8	45.7	-0.02	26.36	0.20	19.0	20.4	26.4	32.5	36.7

LMS: Least-Mean-Square algorithm; L: Box-Cox power; M: median; S: coefficient of variation; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry.

manner. This study has certain limitations, such as the fact that the equations developed in this study may not be valid for other ethnic groups because it was not possible to perform cross-validation and should therefore be analyzed and used with caution. Future studies should consider the possibility of including other body perimeters and skinfolds in equations to estimate total body FM in addition to specific body regions.

## CONCLUSION

Equations developed in this study showed that they were acceptable to determine FM among male and female children and adolescents. Reference values have been proposed to assess FM by means of a DXA and regression equations based on chronological and biological age. Such percentiles offer additional information for epidemiological and clinical research to diagnose, classify, monitor, and control health risks associated with overweight and obesity among children and adolescents. Estimations may be done in the following web site:

<http://reidebihi.net/masagrasa.php>. ■

## REFERENCES

- Langer RD, Borges JH, Pascoa MA, et al. Validity of Bioelectrical Impedance Analysis to Estimation Fat-Free Mass in the Army Cadets. *Nutrients* 2016;8(3):121.
- Seidell JC, Hautvast JG, Deurenberg P. Overweight: Fat distribution and health risks. Epidemiological observations. A review. *Infusions Therapie* 1989;16(6):276-81.
- Schoenau E, Neu CM, Beck B, et al. Bone Mineral Content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002;17(6):1095-101.
- Popp KL, Hughes JM, Smock AJ, et al. Bone geometry, strength, and muscle size in runners with a history of stress fracture. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(12):2145-50.
- Goran MI, Driscoll P, Johnson R, et al. Cross-calibration of body composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nutr* 1996;63(3):299-305.
- Silva AM, Minderico CS, Teixeira PJ, et al. Body fat measurement in adolescent athletes: Multicompartment molecular model comparison. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(8):955-64.
- Wong WW, Stuff JE, Butte NF, et al. Estimating body fat in African American and white adolescent girls: a comparison of skinfold-thickness equations with a 4-compartment criterion model. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):348-54.
- Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body Fat Percentile Curves for U.S. Children and Adolescents. *Am J Prev Med* 2011;41(4 Suppl 2):S87-92.
- Iuliano-Burns S, Mirwald RL, Bailey DA. Timing and magnitude of peak height velocity and peak tissue velocities for early, average, and late maturing boys and girls. *Am J Hum Biol* 2001;13(1):1-8.
- Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(10):1158-66.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
- Lopez-Legarrea P, Olivares PR, Almonacid-Fierro A, et al. Association between dietary habits and the presence of overweight/obesity in a sample of 21,385 Chilean adolescents. *Nutr Hosp* 2015;31(5):2088-94.
- Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In: MacDougall JD, Wenger HA, Geeny HJ, eds. Physiological testing of elite athlete. London: Human Kinetics; 1991: 223-308.
- Mirwald RL, Baxter-Jones ADG, Bailey DA, et al. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(4):689-94.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8(8476):307-10.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3.
- Pan H, Cole TJ. LMS Chartmaker. 2006. [Accessed on: March 28<sup>th</sup>, 2015]. Available at: <http://www.healthforallchildren.co.uk>.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60(5):709-23.
- Bray GA, DeLany JP, Volaufova J, et al. Prediction of body fat in 12-y-old African American and white children: evaluation of methods. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):980-90.
- Parker L, Reilly JJ, Slater C, et al. Validity of six field and laboratory methods for measurement of body composition in boys. *Obes Res* 2003;11(7):852-8.
- Gómez-Campos R, De Marco A, Arruda M, et al. Predicción de ecuaciones para el porcentaje de grasa a partir de circunferencias corporales en niños pre-púberes. *Nutr Hosp* 2013;28(3):772-8.
- Duarte M, Flores Ruelas Y, López-Alcaraz F, et al. Correlation between percentage of body fat measured by the Slaughter equation and bio impedance analysis technique in Mexican schoolchildren. *Nutr Hosp* 2014;29(1):88-93.
- Cameron N, Griffiths PL, Wright MM, et al. Regression equations to estimate percentage body fat in African prepubertal children aged 9 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):70-5.
- Gartner A, Dioum A, Delpuech F, et al. Use of hand-to-hand impedance to predict body composition of African women as measured by air displacement plethysmography. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(3):523-31.
- Slinker BK, Glantz SA. Multiple regression for physiological data analysis: the problem of multicollinearity. *Am J Physiol* 1985; 249(1 Pt 2): R1-12.
- Lohman TG. Dual energy X-ray absorptiometry. In Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG, eds. *Human Body Composition*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1996:63-78.
- Moon JR, Tobkin SE, Smith AE, et al. Anthropometric estimations of percent body fat in NCAA Division I female athletes: a 4-compartment model validation. *J Strength Cond Res* 2009;23(4):1068-76.
- Kuczarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth charts for the United States: Methods and development. *Vital Health Stat* 2002;(246):1-190.
- Moreno LA, Mesana MI, González-Gross M, et al. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Eur J Clin Nutr* 2005;60(2):191-6.

30. Gómez-Campos R, de Arruda M, Hespanhol JE, et al. Referencial values for the physical growth of school children and adolescents in Campinas, Brazil. *Ann Hum Biol* 2015;42(1):62-9.
31. Dencker M, Thorsson O, Lindén C, et al. BMI and objectively measured body fat and body fat distribution in prepubertal children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27(1):12-6.
32. Bibiloni Mdel M, Pons A, Tur JA. Defining Body Fatness in Adolescents: A Proposal of the Afad-A Classification. *PLoS One* 2013;8(2):e55849.
33. Gade W, Schmit J, Collins M, et al. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Lab Sci* 2010;23(1):51-61.
34. Millstein RA, Carlson SA, Fulton JE, et al. Relationships between body size satisfaction and weight control practices among US adults. *Medscape J Med* 2008;10(5):119.
35. Molinari L, Gasser T, Largo R. TW3 bone age: RUS/CB and gender differences of percentiles for score and score increments. *Ann Hum Biol* 2004; 31(4):421-35.

# Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino

## *Relationship between infant mortality and altitude in the Northwest region of Argentina*

Lic. Valeria F. Chapur<sup>a</sup>, Dra. Emma L. Alfaro<sup>b</sup>, Dr. Rubén Bronberg<sup>c</sup> y Dr. José E. Dipierri<sup>c</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Por su localización sobre los Andes, el Noroeste Argentino presenta una heterogeneidad geográfica, socioeconómica, cultural y biológica reflejada en tasas de mortalidad infantil (TMI) superiores a casi todas las regiones argentinas.

**Objetivo.** Calcular la TMI, tasa de mortalidad neonatal (TMN) y la tasa de mortalidad posneonatal (TMP) para analizar su variación temporal y espacial, a través de la tendencia secular y el riesgo relativo de acuerdo con el nivel altitudinal.

**Población y método.** En un estudio retrospectivo, descriptivo y de correlación basado en datos de nacimientos y defunciones infantiles sucedidos en el Noroeste Argentino (1998-2010), se calcularon por departamentos y nivel altitudinal (departamentos a <2000 metros sobre el nivel del mar, tierras bajas y ≥ 2000 msnm, tierras altas) TMI, TMN y TMP, tendencia secular y riesgo relativo de muerte, realizando un análisis de agrupamiento.

**Resultados y conclusiones.** Las tasas fueron más elevadas en tierras altas, la TMI fue de 29,8‰ (en tierras bajas, 15,6‰); la TMP en tierras altas fue de 17,7‰ y 5,2‰ en tierras bajas. Las tierras altas mostraron un descenso promedio anual del 3,9% para la TMI y del 4,1% para la TMP; en tierras bajas, el descenso fue de 7,0% para la TMI y del 9,3% para la TMP. El riesgo relativo fue significativamente mayor a grandes alturas para TMI y TMP. La TMN, su tendencia secular y riesgo relativo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre niveles de altura.

**Palabras clave:** tasa de mortalidad infantil, tendencia secular, riesgo relativo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.462>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.462>

- Instituto de Ecorregiones Andinas (INECOA)-Universidad Nacional de Jujuy (UNJu)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-Instituto de Biología de la Altura (INBIAL), San Salvador de Jujuy.
- INECOA-UNJu-CONICET-INBIAL, San Salvador de Jujuy.
- Área de Genética Médica y Poblacional, Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires.
- INECOA-UNJu-CONICET-INBIAL, San Salvador de Jujuy.

### Correspondencia:

Lic. Valeria F. Chapur:  
ferchapur@hotmail.com

### Financiamiento:

Ver página 468.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 14-9-2016

Aceptado: 20-2-2017

**Cómo citar:** Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, et al. Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):462-469.

### INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad infantil (TMI) constituye uno de los indicadores socioeconómicos que mejor caracteriza el desarrollo alcanzado por las poblaciones o, inversamente, el deterioro global de la sociedad.<sup>1</sup> La mortalidad expresa los resultados de la interacción entre las poblaciones y diversos factores patógenos externos y el ambiente físico, biológico y social.<sup>2</sup>

En Argentina, se ha producido, en las dos últimas décadas, un descenso importante de la mortalidad infantil y sus componentes; sin embargo, la región del Noroeste Argentino (NOA), históricamente, exhibió tasas mayores que las de la Pampa húmeda.<sup>3</sup> En el año 2010, la TMI de la Argentina fue de 11,9‰ y, a nivel regional, la tasa más alta se presentó en la región del Noreste Argentino (15,2‰), seguida por el NOA (13,6‰), Pampa (13,2‰), Cuyo (11,4‰), Patagonia (9,2‰) y Ciudad Autónoma de Buenos Aires (7,0‰).<sup>4</sup> La TMI del NOA se encuentra por encima del valor comprometido para el logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio N.º 4.<sup>5</sup> Entre 2006 y 2010, las provincias de Jujuy, Salta, Tucumán y Catamarca presentaron TMI de alerta superiores a la media nacional.<sup>6</sup>

El NOA está integrado por las provincias de Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, Catamarca y La Rioja. Con una superficie de 559 864 km<sup>2</sup>, representa el 14,8% del territorio nacional. La presencia de la Cordillera de los Andes en el margen occidental de la región genera un gradiente altitudinal que, de oeste a este, se extiende desde 5000 a 500 metros

sobre el nivel del mar (m s. n. m.), lo que genera condiciones climáticas, ambientales y productivas que determinan una marcada heterogeneidad en su espacio social, económico y cultural.<sup>7</sup>

Diferentes factores socioeconómicos y ambientales inciden en la mortalidad infantil. Entre los ambientales, el aumento de la mortalidad infantil con la altura geográfica se ha verificado en diferentes ecosistemas de altura de Estados Unidos,<sup>8-10</sup> Perú,<sup>11</sup> Bolivia<sup>12-14</sup> e Himalaya.<sup>15</sup> De los 117 departamentos que integran el NOA, 17 se localizan sobre los 2000 m s. n. m. en las provincias de Jujuy (Santa Catalina, Yavi, Rinconada, Cochinoca, Susques, Humahuaca, Tilcara, Tumbaya, Valle Grande), Salta (Iruya, Santa Victoria, Los Andes, La Poma, Cachi, Molinos), Tucumán (Tafí del Valle) y Catamarca (Antofagasta de la Sierra), caracterizados por precipitaciones reducidas, intensa radiación solar, amplitud térmica diaria y un relieve accidentado, que condicionan la vida de sus habitantes.<sup>16,17</sup>

Basados en estos antecedentes, se hipotetiza que la mortalidad infantil en el NOA debería variar, entre otros factores, en función de la altura sobre el nivel del mar. Por ello, el objetivo de este trabajo fue calcular la TMI, la tasa

de mortalidad neonatal (TMN) y la tasa de mortalidad posneonatal (TMP) para analizar su variación temporal y espacial, a través de la tendencia secular (TS) y el riesgo relativo (RR) de acuerdo con el nivel altitudinal.

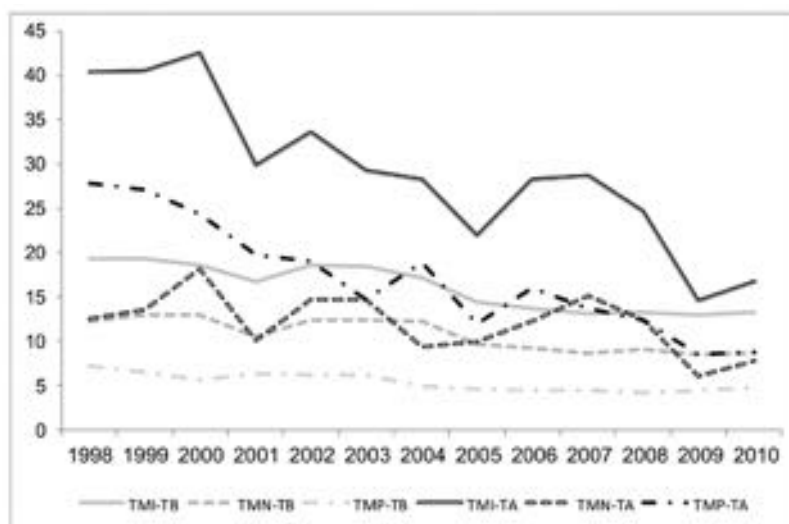
## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y de correlación basado en la recopilación de datos de nacimientos y defunciones de niños de hasta un año que ocurrieron en el NOA entre 1998 y 2010 (Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación).

Los datos se analizaron con referencia al lugar de residencia materna. Las variables utilizadas fueron las siguientes: a) número de nacidos vivos; b) número de muertes infantiles por período: neonatal (hasta 27 días) y posneonatal (entre los 28 y los 365 días). Los departamentos del NOA se dividieron según la altura geográfica en aquellos situados a menos de 2000 m s. n. m. (tierras bajas) y los ubicados a igual o más de 2000 m s. n. m. (tierras altas).

Se calcularon por año, departamento y nivel de altura geográfica las siguientes tasas: 1) TMI

FIGURA 1. Distribución de la tasa de mortalidad infantil, de la tasa de mortalidad neonatal y de la tasa de mortalidad posneonatal en las tierras altas y las tierras bajas



TMI-TB: tasas de mortalidad infantil total en tierras bajas (%).

TMN-TB: tasas de mortalidad neonatal en tierras bajas (%).

TMP-TB: tasas de mortalidad posneonatal en tierras bajas (%).

TMI-TA: tasas de mortalidad infantil total en tierras altas (%).

TMN-TA: tasas de mortalidad neonatal en tierras altas (%).

TMP-TA: tasas de mortalidad posneonatal en tierras altas (%).



(número de muertes infantiles / número de nacidos vivos \* 1000); 2) TMN (número de muertes neonatales / número de nacidos vivos \* 1000); 3) TMP (número de muertes posneonatales / número de nacidos vivos \* 1000).

La TS es la variación de mortalidad por año en un lugar específico, en este caso, el NOA durante el período que va de 1998 a 2010, y el RR es la magnitud de cuánto tienden a morir los niños en ambientes a 2000 m s. n. m. o más en relación con aquellos que viven en alturas menores. Se calcularon ambos utilizando el modelo de regresión de Poisson, apropiado para eventos de baja frecuencia. Con el fin de detectar áreas con tasas de mortalidad significativamente diferentes dentro del NOA, se realizó un análisis de agrupamiento utilizando el *software* SaTScan v5.1,<sup>18</sup> diseñado para realizar la vigilancia espacial y temporal del problema analizado, en este caso, la mortalidad infantil y sus componentes. Se detectaron agrupamientos espaciales y se verificó si estos eran estadísticamente significativos con respecto a las tasas del NOA en general.

## RESULTADOS

Entre 1998 y 2010, ocurrieron, en el NOA, 1 273 438 nacimientos y 21 077 defunciones de menores de un año. Las TMI, TMN y TMP fueron de 16,06‰, 10,45‰ y 5,61‰, respectivamente.

Para el total del período, la TMI fue superior en tierras altas (29,8‰) con respecto a tierras bajas (15,6‰) y esta diferencia se debió, fundamentalmente, al componente posneonatal, que mostró valores de 5,2‰ para poblaciones que habitaban a menos de 2000 m s. n. m. y de 17,7‰ para tierras altas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). La TMN mostró valores semejantes en ambos niveles de altura (*Figura 1*).

En la *Figura 1* y la *Tabla 1*, se observa que la TS fue negativa y estadísticamente significativa en los dos niveles de altura. Las tierras bajas mostraron un descenso promedio anual del 7,0% para la TMI y del 9,3% para la TMP; en tierras altas, el descenso fue del 3,9% para la TMI y del 4,1% para la TMP. No se observó una diferencia estadísticamente significativa de la TS en el componente neonatal entre niveles altitudinales. El riesgo de muerte hasta el año de vida y en el período posneonatal fue significativamente mayor en las tierras altas (*Tabla 1*).

En la *Tabla 2*, se presentan los agrupamientos de la TMI. De los diez conglomerados que difieren significativamente respecto a la TMI del NOA, solo cuatro (*Figura 2*) presentan valores superiores a esta; el mayor de ellos (agrupamiento 1) comprende departamentos de las tierras altas con una altura promedio de 3161,7 m s. n. m. En este agrupamiento, el RR de muerte duplica al de los otros con TMI superiores a la total del NOA.

En la *Tabla 3*, se presentan los agrupamientos por RR de la mortalidad neonatal. Se identificaron doce grupos que diferían significativamente respecto de la TMN para el NOA, de los cuales solo cuatro presentaban valores superiores a ella. Dentro de estos, el agrupamiento 4, correspondiente a departamentos de las tierras altas con una altura promedio de 3007 m s. n. m., una TMN de 12,32‰ y un RR de 1,19.

Finalmente, en la *Tabla 4*, se identifican los agrupamientos correspondientes a la mortalidad posneonatal. De los nueve identificados con una tasa significativamente diferente a la del NOA como un todo, cuatro presentan tasas y riesgos superiores a los del NOA, y se destaca el primero con una TMP de 19,71‰, un RR de 3,76, conformado por departamentos de las tierras altas con una altura promedio de 3161,58 m s. n. m.

TABLA 1. Variación espacio-temporal y riesgo relativo de la mortalidad infantil total y sus componentes (1998-2010)

Nivel altitudinal	Nacidos vivos	N.º de muertes	TMI (‰)	TS	RR	TMN (‰)	TS	RR	TMP (‰)	TS	RR
Tierras altas	42005	1253	29,8*	-0,039	0,73	12,1	-0,038	0,73	17,7*	-0,041	0,74
Tierras bajas	1 265 413	19 824	15,6	-0,070**	0,63	10,4	-0,038	0,79	5,2	-0,093**	0,54
Noroeste Argentino	1 307 418	21 077	16,1	-0,042	0,71	10,44	-0,038	0,73	5,6	-0,048	0,71

\* Diferencias estadísticamente significativas entre tierras altas y tierras bajas ( $p < 0,05$ ).

\*\* Diferencias estadísticamente significativas entre el principio y el final del período estudiado ( $p < 0,05$ ).

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

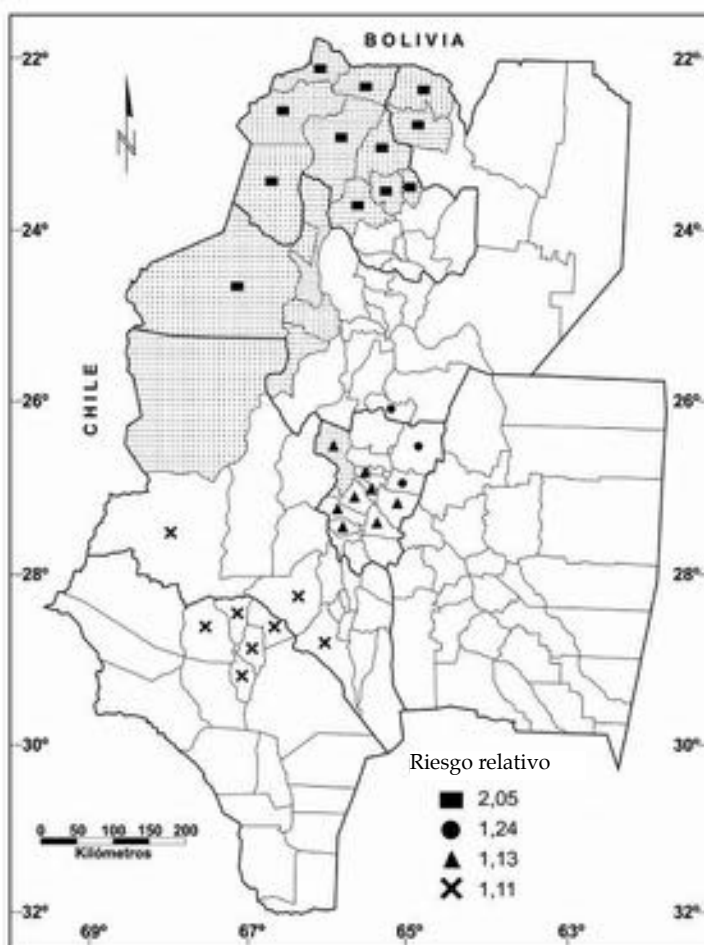
TS: tendencia secular. RR: riesgo relativo.



TABLA 2. Características de los 10 agrupamientos de la mortalidad infantil

Nº	Departamentos agrupados por mortalidad infantil total	Nacidos vivos	Nº de muertes	TMI (%)	Riesgo relativo	Altura promedio
1	Rinconada, Santa Catalina, Cochinoca, Yavi, Iruya, Humahuaca, Susques, Santa Victoria, Tilcara, Valle Grande, Tumbaya, Los Andes	33002	1058	32,05	2,05	3161,67
2	Burruyacú, La Candelaria, Cruz Alta	61557	1210	19,65	1,24	592
3	Arauco, San Blas de los Sauces, Castro Barros, Capayán, Pomán, Famatina, Sanagasta, Tinogasta	127642	2295	17,97	1,13	1215
4	Monteros, Famaillá, Simoca, Chichligasta, Leales, Río Chico, Lules, Tafí del Valle	104445	1842	16,77	1,11	620,6
5	Anta, Santa Bárbara, Gral. Güemes, San Pedro, Metán, La Caldera	64525	862	13,33	0,82	737,6
6	Chicoana, Rosario de Lerma, Cerrillos	24149	315	13,01	0,81	1356,3
7	Jiménez, Río Hondo	17533	202	11,49	0,71	269,5
8	San Martín, Loreto, Atamisqui, Silípica, Robles, Sarmiento, Juan F. Ibarra, Santiago del Estero (capital)	93622	1037	11,05	0,67	135,1
9	San Antonio	2088	10	4,78	0,30	1345
10	Graneros	37777	67	1,77	0,11	300

TMI: tasa de mortalidad infantil.

FIGURA 2. Riesgo relativo para mortalidad infantil



 Departamentos a más de 2000 m. s. n. m.  
 Departamentos a menos de 2000 m s. n. m.

Es importante mencionar que, en las Tablas 2, 3 y 4, casi todos los departamentos que poseen RR menor de 1 (es decir, los que tienen menos riesgo que el NOA en general) pertenecen a tierras bajas.

En los agrupamientos con una altura promedio superior a 3000 m s. n. m., las tasas de mortalidad y los riesgos de muerte son 1,8 y 2,8 veces mayor para las TMI y TMP, respectivamente (Tablas 2 y 4). En cambio, las tasas y los riesgos de los conglomerados de la TMN son más uniformes entre sí y difieren solo 1,1 veces en promedio.

## DISCUSIÓN

En este trabajo, se evidencia la gran

heterogeneidad de la mortalidad infantil y sus componentes en el NOA en función de la altura. El descenso de las distintas tasas en ambos niveles altitudinales es paulatino y coincide con lo sucedido en el resto del país, pero las tasas se mantienen persistentemente más elevadas en las tierras altas, en especial, la TMP. Varios estudios señalan el aumento de la TMN con la altura geográfica en poblaciones de diversas partes del mundo,<sup>13-15,19</sup> pero, prácticamente, no existen antecedentes sobre el comportamiento de la TMP en relación con la altura geográfica.

La mortalidad infantil se encuentra influida y determinada por un conjunto de factores

TABLA 3. Características de los 12 agrupamientos de la mortalidad neonatal

Nº	Departamentos agrupados por mortalidad neonatal	Nacidos vivos	Nº de muertes	TMN (‰)	Riesgo relativo	Altura promedio
1	San Fernando del Valle de Catamarca, Fray Mamerto Esquiú	44732	641	14,32	1,39	549,5
2	Burruyacú, La Candelaria, Cruz Alta	61557	872	14,16	1,38	592
3	Monteros, Famaillá, Simoca, Chicligasta, Leales, Río Chico, Lules	100536	1282	12,75	1,24	421,6
4	Susques, Los Andes, Tilcara, Tumbaya, Humahuaca, Cochinoca, Rinconada, La Poma, Manuel Belgrano	81135	1000	12,32	1,19	3007,9
5	Santa Bárbara, San Pedro, Ledesma, General Güemes	57975	481	8,29	0,79	575,5
6	General José de San Martín	48989	355	7,25	0,69	490
7	La Viña, Guachipas, Chicoana, Rosario de Lerma, Metán, San Carlos, Cerrillos, Rosario de la Frontera	47207	329	6,96	0,66	1215,4
8	Salavina, Quebrachos, Ojo de Agua, Avellaneda, Atamisqui, Aguirre, Mitre, General Taboada, Sarmiento, San Martín, Loreto, Juan F. Ibarra, Belgrano, Robles, Silípica, Figueroa, Santiago del Estero (capital)	126792	841	6,23	0,61	150,5
9	Jiménez, Río Hondo	17533	109	6,21	0,59	269,5
10	Rivadavia, Anta	27981	169	6,03	0,57	281
11	San Antonio	2088	5	4,6	0,23	1345
12	Graneros	37777	42	11,12	0,10	300

TMN: tasa de mortalidad neonatal.

TABLA 4. Características de los 9 agrupamientos de la mortalidad posneonatal

Nº	Departamentos agrupados por mortalidad posneonatal	Nacidos vivos	Nº de muertes	TMP (‰)	Riesgo relativo	Altura promedio
1	Rinconada, Santa Catalina, Cochinoca, Yavi, Iruya, Humahuaca, Susques, Santa Victoria, Tilcara, Valle Grande, Tumbaya, Los Andes	33002	651	19,71	3,76	3161,6
2	Rosario de la Frontera, Anta, Copo, Santa Bárbara, Orán	87313	696	7,57	1,46	527,6
3	Antofagasta de la Sierra, Molinos, Cafayate, San Carlos, Santa María, Cachi, Belén, Tafí del Valle, La Poma, La Viña, Guachipas, Andalgalá, Trancas, Chicoana, Rosario de Lerma, Tinogasta	63127	480	7,16	1,38	1646,8
4	Aguirre, Mitre, Belgrano, Salavina, General Taboada, Quebrachos, Avellaneda, Rivadavia, Ojo de Agua, Sarmiento, Atamisqui, Juan F. Ibarra, San Martín, Moreno, Loreto, Robles, Silípica, Figueroa	72490	510	7,04	1,27	126,8
5	Palpalá, Dr. Manuel Belgrano, El Carmen, San Antonio, San Pedro	120110	572	4,8	0,84	1110,4
6	Tafí Viejo, Yerba Buena	46995	193	4,11	0,72	528
7	Capayán, San Fernando del Valle de Catamarca, Valle Viejo	52849	210	3,97	0,70	843
8	Santiago del Estero (capital)	65178	254	3,9	0,68	182
9	Graneros	37777	25	6,62	0,11	300

TMP: tasa de mortalidad posneonatal.

sinérgicos: culturales, ambientales, demográficos, biológicos, socioeconómicos, geográficos y de atención de la salud.<sup>20</sup> En general, los ecosistemas de altura de cualquier lugar del planeta presentan una ecología compleja, que moldea la vida de quienes los habitan, ya sea por la escasez de oxígeno, las bajas temperaturas, la alta radiación solar, los congelamientos nocturnos, la baja humedad del ambiente, un suelo, a menudo, estéril y un relieve escarpado con poblaciones aisladas, de economías productivas poco variadas, con dificultad de acceso a los servicios de salud (en general, por las distancias) y a la información, factores que generan un aumento de las TMI.

Niermeyer et al.,<sup>21</sup> compararon las TMI de diferentes países; en algunos de ellos, hasta un 20% de su población vivía a grandes alturas. Confrontando esos datos con los de este trabajo, se observa que la TMI de las tierras altas (29,8‰) se encuentra entre las de Perú (23‰) y Bolivia (52‰), mientras que la TMN (12,1‰) se asemeja más a la de Colombia (14‰), y que ambas son superiores a las tasas del NOA (10,4‰) (1998-2010).

La influencia de los factores antes mencionados sobre la mortalidad infantil difiere según el período en que se produzcan las muertes. En el período neonatal, prevalecen las causas vinculadas a las condiciones congénitas (malformaciones) y a la atención de la salud (salud materna, control del embarazo, atención del parto y del niño durante los primeros días de vida). En la mortalidad posneonatal, tienen mayor impacto los factores exógenos, las condiciones ambientales y socioeconómicas que afectan la salud del niño. Las altas TMP observadas en las tierras altas del NOA permiten hipotetizar que, en estas regiones, y excluyendo el factor hipoxia, muchas de las muertes de menores de un año se producen por causas evitables (desnutrición y enfermedades infecciosas).

Estas tasas, en el período posneonatal, se encuentran estrechamente relacionadas con el desarrollo socioeconómico de las poblaciones. La región del NOA es una de las regiones con menor desarrollo económico y mayores índices de pobreza, que muestra grandes desventajas con respecto a las otras regiones del país. Económicamente, el NOA se caracteriza, en especial, las provincias más rezagadas (Jujuy, Santiago del Estero, Catamarca y La Rioja), por un desarrollo intermedio, un marcado retraso productivo y empresarial, un elevado grado de informalidad, sin grandes inversiones y un índice de desarrollo humano (IDH) inferior al del resto

de las provincias argentinas.<sup>20,22</sup> En comparación con la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con un IDH de 0,864 y con el promedio nacional de 0,798 en 2001, todas las provincias del NOA se ubican por debajo de estos valores: Jujuy (0,767), Salta (0,768), Tucumán (0,764), Santiago del Estero (0,766), Catamarca (0,789) y La Rioja (0,775).<sup>23</sup> Estas diferencias interprovinciales en el desarrollo socioeconómico se agudizan cuando el análisis se traslada a un menor nivel de organización territorial, departamento o subregiones. En este nivel de análisis, los valores más alarmantes del Índice de Privación Material de los Hogares y de Necesidades Básicas Insatisfechas se presentan, precisamente, en los departamentos localizados a mayor nivel altitudinal.

La situación económica más favorable de las tierras bajas podría explicar, en parte, por qué en estas, en general, el RR es menor de 1.

Existen otros factores que explican también la mayor mortalidad observada en los ambientes de altura. Los embarazos en estos ambientes se asocian a una disminución del flujo sanguíneo de la arteria uterina, aumento de la resistencia útero-placentario, alteraciones en la expresión de los factores de la placenta, hipoxia crónica y cambios en la vascularidad.<sup>24</sup> Estas características han mostrado una variedad de resultados adversos del embarazo, que incluyen la restricción del crecimiento intrauterino, la disminución del peso al nacer, la muerte fetal y la preeclampsia.

Autores como Giussani et al.,<sup>25</sup> establecen que el efecto de la altura sobre el peso al nacer es independiente del estatus socioeconómico. Diversos antecedentes indican que los nacimientos que se producen en los departamentos localizados a mayor altura en las provincias de Catamarca y Jujuy presentan un peso promedio significativamente inferior respecto a aquellos situados más próximos al nivel del mar.<sup>26-30</sup>

El nacimiento antes de las 37 semanas de gestación constituye la principal causa universal de morbimortalidad perinatal.<sup>24</sup> Sin embargo, la importancia de este antecedente en poblaciones de altura es contradictoria. Levine et al.<sup>24</sup> no encuentran un aumento de la tasa de prematuros en una muestra peruana procedente del Sistema Informático Perinatal. En la provincia de Jujuy, y utilizando la misma fuente, Grandi et al.,<sup>30</sup> demuestran que la prevalencia de prematuridad, pequeño para edad gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino leve y grave exhiben una relación creciente con la altitud, y estas dos

últimas llegan a duplicar significativamente en la Puna los valores observados en la Maternidad Sardá, situada a nivel del mar. A la misma conclusión arriban Candelas et al.,<sup>31</sup> al analizar el peso al nacer en la provincia de Catamarca y concluyen que el aumento de la incidencia de prematurez debido al incremento de la altura sobre el nivel del mar podría representar una ventaja adaptativa para los nacimientos pretérmino en estas condiciones.

Finalmente, otros factores, culturales y fisiológicos relacionados entre sí, podrían explicar la mayor mortalidad infantil en los ambientes de altura. Un estudio realizado en el Tirol (Austria) identifica la altitud de residencia como un predictor de riesgo significativo de muerte súbita, sobre todo, en combinación con la posición prona al dormir.<sup>32</sup> Esta asociación podría explicarse por un conjunto de factores que también se presentan en los ecosistemas andinos de altura: trastornos respiratorios, saturación de oxígeno reducida y disminución de la temperatura ambiente. Alduncin et al.<sup>33</sup> realizaron un estudio en San Antonio de los Cobres (3775 m s. n. m.) en la provincia de Salta sobre los hábitos de sueño en niños sanos y observaron una hipoxemia crónica en la población, comparable a las poblaciones de altura de Perú y Bolivia. En cuanto a los hábitos de sueño, encontraron que los niños dormían en colecho con sus padres en colchones de pieles o lana de llamas y ovejas; excepcionalmente, dormían en posición prona y se abrigan con varias mantas. Estos autores concluyeron que los altos porcentajes de muerte súbita infantil se asociaban a la hipoxia hipobárica producida por la altura geográfica, la hipotermia o el excesivo abrigo, la particular vulnerabilidad a infecciones del tracto respiratorio y el colecho inseguro con los padres.

Para entender en qué medida estos factores afectan a la mortalidad infantil, sería importante analizar sus causas e identificar si son específicas de cada nivel altitudinal para diseñar e implementar políticas de salud tendientes a reducirla en estos particulares ecosistemas.

## CONCLUSIONES

Las TMI registraron valores más elevados en poblaciones de altura del NOA, sobre todo, la mortalidad infantil total y su componente posneonatal. La TS presentó un descenso gradual pero significativo durante todo el período. Los agrupamientos mostraron que los departamentos con mayor riesgo de muerte infantil eran aquellos situados en las tierras altas. ■

## Financiamiento

Por los proyectos “Diferenciación geográfica de la estructura poblacional argentina: apellidos, genética y demografía”, Secretaría de Ciencia y Técnica y Estudios Regionales-Universidad Nacional de Jujuy (SECTER-UNJu) (período 2016-2019), y “Aspectos genéticos y bioantropológicos en poblaciones del Noroeste Argentino: variación regional y temporal”, SECTER-UNJu (período 2012-2015).

## REFERENCIAS

1. Abeya Gilardón E. La mortalidad infantil en Argentina: necesidad de focalizar acciones por riesgo social y biomédico. *Arch Argent Pediatr* 1995;93(5):291-9.
2. Bhem H. Determinantes económicos y sociales de la mortalidad en América Latina. *Salud Colectiva* 2011;7(2): 231-51.
3. Bolsi A, Paolasso P, Longhi F. El Norte Grande argentino entre el progreso y la pobreza. *Poblac Soc* 2005-2006;12/13:231-70.
4. Mazzeo V. La mortalidad infantil en Argentina. Análisis de sus cambios y de las diferencias regionales. *Población y Desarrollo - Argonautas y caminantes* 2015;10:9-20.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2003. Suiza, 2003. [Acceso: 20 de junio de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42822/1/9243562436.pdf>.
6. UNICEF. El estado de la salud materna, neonatal e infantil en la Argentina. 2014. [Acceso: 23 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/7667892/el-estado-de-la-salud-materna--neonatal-e-infantil-en-argentina>.
7. Bolsi A. Población y territorio del noroeste argentino durante el siglo XX. *Travesía (San Miguel de Tucumán)* 2004;7/8:9-52.
8. Lichty J, Ting R, Bruns P, et al. Studies of babies born at high altitude. I. Relation of altitude to birth weight. *AMA J Dis Child* 1957;93(6):666-9.
9. Frisancho AR, Cossman J. Secular trend in neonatal mortality in the mountain states. *Am J Phys Anthropol* 1970;33(1):103-5.
10. McCullough R, Reeves J. Fetal growth retardation and increased infant mortality at high altitude. *Arch Environ Health* 1977;32(1):36-9.
11. González G. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Meda Exp Salud Pública* 2012;29(2):242-9.
12. PAHO. Health conditions in the Americas. (Scientific Publication No. 549). Washington, DC: WHO; 1994. [Acceso: 1 de junio de 2016]. Disponible en <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28371?show=full>.
13. Keyes L, Armaza J, Niermeyer S, et al. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res* 2003;54(1):20-5.
14. Huicho L, Trelles M, Gonzales F. National and sub-national under-five mortality profiles in Peru: a basis for informed policy decisions. *BMC Public Health* 2006;6:173.
15. Wiley A. Neonatal size and infant mortality at high altitude in the western Himalaya. *Am J Phys Anthropol* 1994;94(3): 289-305.
16. Corte AE, Espizua LE. Inventario de glaciares de la cuenca del Río Mendoza. Mendoza: IANIGLA-CONICET; 1981. Págs.5-62.
17. Pontussi EP. Geografía del Noroeste Argentino. Salta:

- Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Nacional de Salta; 1995.
18. Kulldorf M. SaTScan™ User Guide for version 9.4. 2015. [Acceso: 23 de febrero de 2017]. Disponible en: [https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan\\_Users\\_Guide.pdf?todo=process\\_userguide\\_download](https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download).
  19. Mazess R. Neonatal mortality and altitude in Peru. *Am J Phys Anthropol* 1965;23(3):209-13.
  20. Ministerio de Salud. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil. República Argentina, 2003-2012. Ministerio de Salud; 2016. [Acceso: 4 de junio de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis\\_mortalidad\\_materno\\_infantil\\_argentina-2003-2012.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf).
  21. Niermeyer S, Andrade Mollinedo P, Huicho L. Child health and living at high altitude. *Arch Dis Child* 2009;94(10): 806-11.
  22. Cao H, Vaca J. Desarrollo regional en la Argentina: la centenaria vigencia de un patrón de asimetría territorial. *Eure* 2006;32(95):95-111.
  23. PNUD. Informe nacional sobre desarrollo humano 2013. Argentina en un mundo incierto: Asegurar el desarrollo humano en el siglo XXI. Buenos Aires: Programa Naciones Unidas para el Desarrollo; 2013. [Acceso: 20 de febrero de 2017]. Disponible en: [http://www.ar.undp.org/content/argentina/es/home/library/human\\_development/informe-nacional-sobre-desarrollo-humano-2013--argentina-en-un-m.html](http://www.ar.undp.org/content/argentina/es/home/library/human_development/informe-nacional-sobre-desarrollo-humano-2013--argentina-en-un-m.html).
  24. Levine L, Gonzales G, Tapia V, et al. Preterm birth risk at high altitude in Peru. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(12): 210.e1-8.
  25. Giussani D, Phillips P, Anstee S, et al. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Resh* 2001;49(4):490-4.
  26. Álvarez P, Dipierri J, Bejarano L, et al. Variación altitudinal del peso al nacer en la provincia de Jujuy. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(6):440-7.
  27. Moreno Romero S, Marrodán M, Dipierri J. Peso al nacimiento en ecosistemas de altura. Noroeste argentino: Susques. *Observat Medioamb* 2003;6:161-76.
  28. Lomaglio D, Marrodán M, Verón J, et al. Peso al Nacimiento en Comunidades de Altura de la Puna Argentina: Antofagasta De La Sierra (Catamarca). *Antropo (Bilbao)* 2005;9:61-7.
  29. Bejarano I, Alfaro E, Dipierri J, et al. Variabilidad interpoblacional y diferencias ambientales, maternas y perinatales del peso al nacimiento. *Rev Hosp Matern Infant Ramón Sarda* 2009;28(1):29-39.
  30. Grandi C, Dipierri J, Luchtenberg G, et al. Efecto de la altitud sobre el peso al nacer y eventos perinatales adversos en dos poblaciones argentinas. *Rev Fac Cienc Méd (Córdoba)* 2013;70(2):55-62.
  31. Candelas N, Terán J, López Barbancho D, et al. Altitude effect on birth weight and prematurity in the Province of Catamarca (Argentina). *Am J Hum Biol* 2015;27(4):526-9.
  32. Kohlendorfer U, Kiechl S, Sperl W. Living at high altitude and risk of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79(6):506-9.
  33. Alduncin J, Grañana N, Follett F, et al. Problemas respiratorios durante el sueño en lactantes nativos del altiplano argentino. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):14-22.

# Relationship between infant mortality and altitude in the Northwest region of Argentina

Valeria F. Chapur, B.S.<sup>a</sup>, Emma L. Alfaro, M.D.<sup>b</sup>, Rubén Bronberg, M.D.<sup>c</sup> and José E. Dipierri, M.D.<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Given its location on the Andes, the Northwest region of Argentina is geographically, socioeconomically, culturally, and biologically heterogeneous, and this is reflected on an infant mortality rate (IMR) that is higher than in any other Argentine region.

**Objective.** To estimate IMR, neonatal mortality rate (NMR), and post-neonatal mortality rate (PNMR), and to analyze their spatial and temporal variations using secular trends and the relative risk based on altitudinal zones.

**Population and method.** This was a retrospective, descriptive, correlational study based on birth and death data recorded in the Northwest region of Argentina (1998-2010); IMR, NMR, PNMR, secular trends, and the relative risk of death were calculated by district and altitudinal zone (districts at < 2000 meters above sea level, lowlands; at ≥ 2000 meters above sea level, highlands) by means of a cluster analysis.

**Results and conclusions.** Rates were higher in the highlands; IMR was 29.8‰ (versus 15.6‰ in the lowlands); PNMR was 17.7‰ in the highlands (versus 5.2‰ in the lowlands). In the highlands, there was an annual average reduction of 3.9% in IMR and of 4.1% in PNMR; in the lowlands, such reduction was of 7.0% in IMR and of 9.3% in PNMR. The relative risk of IMR and PNMR was significantly higher at high-altitude zones. NMR, its secular trend, and the relative risk did not show statistically significant differences between both altitudinal zones.

**Key words:** infant mortality rate, secular trend, relative risk.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.462>

**To cite:** Chapur VF, Alfaro EL, Bronberg R, et al. Relationship between infant mortality and altitude in the Northwest region of Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):462-469.

## INTRODUCTION

Infant mortality rate (IMR) is one of the socioeconomic indicators that better characterizes the level of development achieved by populations or, inversely, the overall deterioration of society.<sup>1</sup> Mortality describes the results from the interaction among populations and several external

pathogenic factors, and the physical, biological, and social environment.<sup>2</sup>

In Argentina, over the past two decades, there has been a significant reduction in infant mortality and its components; however, the Northwest region of Argentina (NOA) has historically exhibited higher rates than the Humid Pampa.<sup>3</sup> In 2010, in Argentina, IMR was 11.9‰ and, at a regional level, the highest rate was observed in the Northeast region of Argentina (15.2‰), followed by the NOA (13.6‰), Pampa (13.2‰), Cuyo (11.4‰), Patagonia (9.2‰), and the Autonomous City of Buenos Aires (7.0‰).<sup>4</sup> IMR in the NOA is above the value agreed for the achievement of Millennium Development Goal 4.<sup>5</sup> Between 2006 and 2010, IMR was alarmingly high in the provinces of Jujuy, Salta, Tucumán, and Catamarca, higher than the national mean rate.<sup>6</sup>

The NOA is made up of the provinces of Jujuy, Salta, Tucumán, Santiago del Estero, Catamarca, and La Rioja. It has a surface of 559 864 km<sup>2</sup> and represents 14.8% of the Argentine territory. The presence of the Andes range on the western margin of this region gives rise to an altitudinal gradient that ranges from 5000 to 500 meters above sea level (MASL), resulting in weather, environmental, and production conditions that create a marked heterogeneity in its social, economic, and cultural space.<sup>7</sup>

Different socioeconomic and environmental factors affect infant mortality. Among environmental factors, an increase in infant mortality at high altitude has been verified in different high-altitude ecosystems from the United States,<sup>8-10</sup> Peru,<sup>11</sup> Bolivia,<sup>12-14</sup> and the Himalayas.<sup>15</sup> Out of the 117 districts comprised

- a. Institute of Ecoregions of the Andes (Instituto de Ecorregiones Andinas, INECOA) - Universidad Nacional de Jujuy (UNJu) - National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET) - High-Altitude Biology Institute (Instituto de Biología de la Altura, INBIAL), San Salvador de Jujuy.
- b. INECOA - UNJu - CONICET - INBIAL, San Salvador de Jujuy.
- c. Unit of Medical and Population Genetics, Hospital Ramos Mejía, Autonomous City of Buenos Aires.
- d. INECOA - UNJu - CONICET - INBIAL, San Salvador de Jujuy.

*E-mail address:*  
Valeria F. Chapur, B.S.:  
ferchapur@hotmail.com

*Funding:*  
See page 468.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 9-14-2016  
Accepted: 2-20-2017

by the NOA, 17 are above 2000 MASL in the provinces of Jujuy (Santa Catalina, Yavi, Rinconada, Cochinoca, Susques, Humahuaca, Tilcara, Tumbaya, Valle Grande), Salta (Iruya, Santa Victoria, Los Andes, La Poma, Cachi, Molinos), Tucumán (Tafí del Valle), and Catamarca (Antofagasta de la Sierra), and they are characterized by reduced rainfall, intense solar radiation, daily thermal amplitude, and a rugged terrain, all of which influence inhabitants' living conditions.<sup>16,17</sup>

Based on this background, the hypothesis is that infant mortality in the NOA should vary depending on the altitude above sea level, among other factors. For this reason, the objective of this study was to estimate IMR, neonatal mortality rate (NMR), and post-neonatal mortality rate (PNMR), and to analyze their spatial and temporal variations using secular trends (STs) and the relative risk (RR) based on altitudinal zones.

## POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, descriptive, correlational study based on birth and death data collected for infants of up to 1 year old occurred in the NOA between 1998 and 2010 (Health

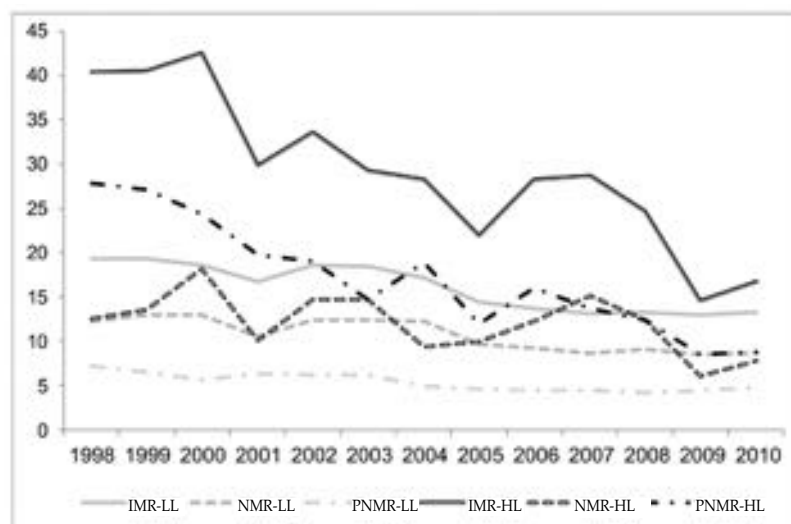
Statistics and Information Department of the Ministry of Health of Argentina).

Data were analyzed in reference to the place of residence of the mother. Outcome measures were as follows: a) number of live births; b) number of infant deaths per period: neonatal (up to 27 days) and post-neonatal (between 28 and 365 days). Districts in the NOA were divided by altitude into locations at less than 2000 MASL (lowlands) and at 2000 MASL or more (highlands).

The following rates were calculated by year, district, and altitudinal zone: 1) IMR (number of infant deaths/number of live births \* 1000); 2) NMR (number of neonatal deaths/number of live births \*1000); 3) PNMR (number of post-neonatal deaths/number of live births \* 1000).

An ST is the variation of mortality by year in a specific location, in this case, the NOA, over the period between 1998 and 2010; RR refers to the size of the infant death trend at 2000 MASL or more compared to that at a lower altitude. Both were calculated using a Poisson regression model, which is adequate for low frequency events. To detect areas where mortality rates vary significantly within the NOA, a cluster analysis was done using the SaTScan v5 software,<sup>1,18</sup> which

FIGURE 1. Distribution of infant mortality rate, neonatal mortality rate, and post-neonatal mortality rate in the highlands and the lowlands



IMR-LL: total infant mortality rates in the lowlands (‰).

NMR-LL: neonatal mortality rates in the lowlands (‰).

PNMR-LL: post-neonatal mortality rates in the lowlands (‰).

IMR-HL: total infant mortality rates in the highlands (‰).

NMR-HL: neonatal mortality rates in the highlands (‰).

PNMR-HL: post-neonatal mortality rates in the highlands (‰).



is designed to perform spatial and temporal monitoring of the problem under study, in this case, infant mortality and its components. Spatial clusters were detected, and their statistical significance in relation to the NOA's overall rates was verified.

## RESULTS

Between 1998 and 2010, there were 1 273 438 births and 21 077 deaths of infants younger than 1 year old in the NOA. The IMR, NMR, and PNMR were 16.06‰, 10.45‰, and 5.61‰, respectively.

For the total period, IMR was higher in the highlands (29.8‰) than in the lowlands (15.6‰); such difference was mainly the result of the post-neonatal component, which was 5.2‰ in the populations living at less than 2000 MASL compared to 17.7‰ in the highlands. Such differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). NMR was similar in both altitudinal zones (Figure 1).

Figure 1 and Table 1 show that the ST was negative and statistically significant in both altitudinal zones. In the lowlands, there was an annual average reduction of 7.0% in IMR and of 9.3% in PNMR; in the highlands, such reduction was of 3.9% in IMR and of 4.1% in PNMR. No statistically significant difference was observed between both altitudinal zones in the ST of the neonatal component. The risk of death up to 1 year old and in the post-neonatal period was significantly higher in the highlands (Table 1).

Table 2 shows clusters for IMR. Out of the 10 clusters that show significant differences from the NOA's overall IMR, values were higher only in 4 (Figure 2); the cluster with the greatest difference (cluster 1) includes districts from the highlands at an average altitude of 3161.7 MASL.

In this cluster, the RR of death is twice as high that of other clusters where IMR is higher than the NOA's overall IMR.

Table 3 describes clusters by RR of neonatal mortality. Significant differences from the NOA's NMR were identified in 12 clusters; among these, only 4 showed higher values. For example, cluster 4, which corresponds to districts in the highlands with an average altitude of 3007 MASL, recorded a NMR of 12.32‰ and a RR of 1.19.

Finally, Table 4 shows clusters corresponding to post-neonatal mortality. Out of the 9 clusters identified as having a PNMR significantly different from the NOA's overall rate, rates and risks were higher in 4; it is worth noting that cluster 1 had a PNMR of 19.71‰, a RR of 3.76, and is made up of districts in the highlands, with an average altitude of 3161.58 MASL.

It is important to mention that, in Tables 2, 3 and 4, almost all districts that have an RR below 1 (i.e., the risk is lower than in the NOA overall) correspond to the lowlands.

In the clusters of districts with an average altitude above 3000 MASL, the mortality rates and risks of death are 1.8 and 2.8 times higher for IMR and PNMR, respectively (Tables 2 and 4). However, the rates and risks observed in NMR clusters are rather consistent among one another, with an average difference of only 1.1.

## DISCUSSION

This study evidences the great heterogeneity in infant mortality and its components observed in the NOA based on altitude. The reduction of the different rates at both altitudinal zones is progressive and consistent with what is occurring in the rest of Argentina; however, rates remain persistently higher in the highlands, especially PNMR. Several studies have pointed

TABLE 1. Spatial and temporal variation and relative risk of total infant mortality and its components (1998-2010)

Altitudinal zone	Live births	No. of deaths	IMR (‰)	ST	RR	NMR (‰)	ST	RR	PNMR (‰)	ST	RR
Highlands	42005	1253	29.8*	-0.039	0.73	12.1	-0.038	0.73	17.7*	-0.041	0.74
Lowlands	1265413	19824	15.6	-0.070**	0.63	10.4	-0.038	0.79	5.2	-0.093**	0.54
Northwest region of Argentina	1307418	21077	16.1	-0.042	0.71	10.44	-0.038	0.73	5.6	-0.048	0.71

\* Statistically significant differences between the highlands and the lowlands ( $p < 0.05$ ).

\*\* Statistically significant differences between the beginning and the end of the study period ( $p < 0.05$ ).

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

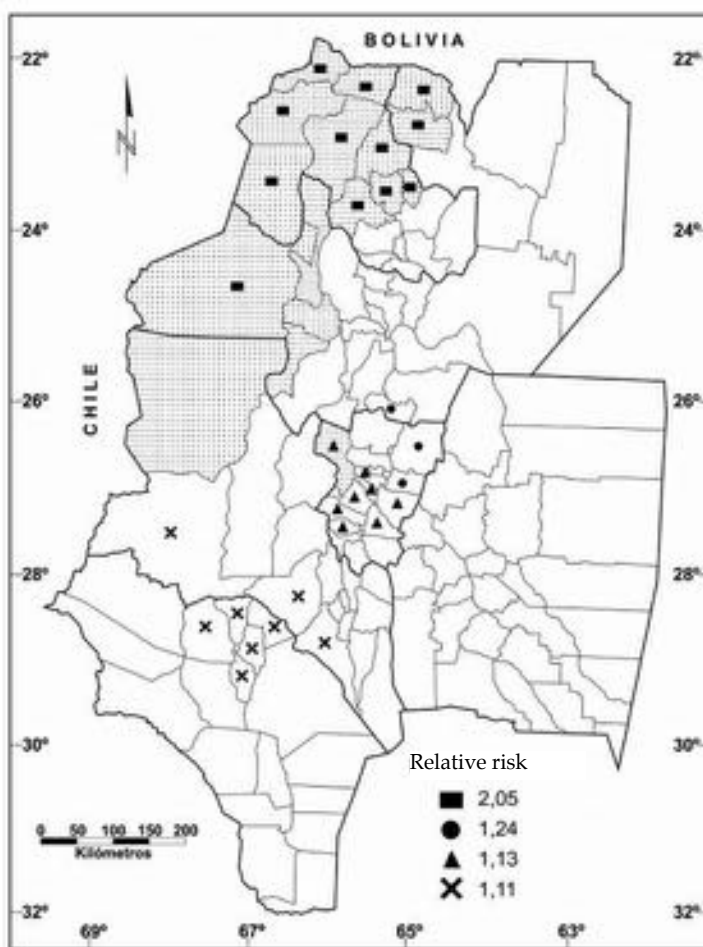
ST: secular trend. RR: relative risk.



TABLE 2. Characteristics of the 10 infant mortality clusters

No.	Districts grouped by total infant mortality	Live births	No. of deaths	IMR (%)	Relative risk	Average altitude
1	Rinconada, Santa Catalina, Cochinoca, Yavi, Iruya, Humahuaca, Susques, Santa Victoria, Tilcara, Valle Grande, Tumbaya, Los Andes	33002	1058	32.05	2.05	3161.67
2	Burrucacú, La Candelaria, Cruz Alta	61557	1210	19.65	1.24	592
3	Arauco, San Blas de los Sauces, Castro Barros, Capayán, Pomán, Famatina, Sanagasta, Tinogasta	127642	2295	17.97	1.13	1215
4	Monteros, Famaillá, Simoca, Chidligasta, Leales, Río Chico, Lules, Tafí del Valle	104445	1842	16.77	1.11	620.6
5	Anta, Santa Bárbara, Gral. Güemes, San Pedro, Metán, La Caldera	64525	862	13.33	0.82	737.6
6	Chicoana, Rosario de Lerma, Cerrillos	24149	315	13.01	0.81	1356.3
7	Jiménez, Río Hondo	17533	202	11.49	0.71	269.5
8	San Martín, Loreto, Atamisqui, Silípica, Robles, Sarmiento, Juan F. Ibarra, Santiago del Estero (capital)	93622	1037	11.05	0.67	135.1
9	San Antonio	2088	10	4.78	0.30	1345
10	Graneros	37777	67	1.77	0.11	300

IMR: infant mortality rate.

FIGURE 2. Relative risk of infant mortality



 Districts at more than 2000 MASL  
 Districts at less than 2000 MASL

out the increase in NMR along with altitude in different populations worldwide,<sup>13-15,19</sup> but there are practically no data on how PNMR relates to altitude.

Infant mortality is influenced and determined by a set of synergistic factors, such as cultural, environmental, demographic, biological, socioeconomic, geographic, and health care-related factors.<sup>20</sup> In general, ecology in high-altitude ecosystems anywhere in the world is complex and shapes the lives of inhabitants, either because of lack of oxygen, low temperatures, intense solar radiation, freezing during the night, low ambient humidity, usually infertile soil,

and a steep terrain with isolated populations, poorly productive economies, and difficulties for accessing health care services (in general, because of distance) and information; all these factors lead to increased IMRs.

Niermeyer et al.<sup>21</sup> compared IMRs from different countries; in some, up to 20% of the population lived at a high altitude. When comparing these data to those of our study, it is observed that IMR in the highlands (29.8‰) is similar to that of Peru (23‰) and Bolivia (52‰) whereas NMR (12.1‰) is more similar to that of Colombia (14‰), and both IMR and NMR are higher than the NOA's overall rates (10.4‰) (1998-2010).

TABLE 3. Characteristics of the 12 neonatal mortality clusters

No.	Districts grouped by neonatal mortality	Live births	No. of deaths	NMR (‰)	Relative risk	Average altitude
1	San Fernando del Valle de Catamarca, Fray Mamerto Esquiú	44732	641	14.32	1.39	549.5
2	Burruyacú, La Candelaria, Cruz Alta	61557	872	14.16	1.38	592
3	Monteros, Famaillá, Simoca, Chicligasta, Leales, Río Chico, Lules	100536	1282	12.75	1.24	421.6
4	Susques, Los Andes, Tilcara, Tumbaya, Humahuaca, Cochinoca, Rinconada, La Poma, Manuel Belgrano	81135	1000	12.32	1.19	3007.9
5	Santa Bárbara, San Pedro, Ledesma, General Güemes	57975	481	8.29	0.79	575.5
6	General José de San Martín	48989	355	7.25	0.69	490
7	La Viña, Guachipas, Chicoana, Rosario de Lerma, Metán, San Carlos, Cerrillos, Rosario de la Frontera	47207	329	6.96	0.66	1215.4
8	Salavina, Quebrachos, Ojo de Agua, Avellaneda, Atamisqui, Aguirre, Mitre, General Taboada, Sarmiento, San Martín, Loreto, Juan F. Ibarra, Belgrano, Robles, Silípica, Figueroa, Santiago del Estero (capital)	126792	841	6.23	0.61	150.5
9	Jiménez, Río Hondo	17533	109	6.21	0.59	269.5
10	Rivadavia, Anta	27981	169	6.03	0.57	281
11	San Antonio	2088	5	4.6	0.23	1345
12	Graneros	37777	42	11.12	0.10	300

NMR: neonatal mortality rate.

TABLE 4. Characteristics of the 9 post-neonatal mortality clusters

No.	Districts grouped by post-neonatal mortality	Live births	No. of deaths	PNMR (‰)	Relative risk	Average altitude
1	Rinconada, Santa Catalina, Cochinoca, Yavi, Iruya, Humahuaca, Susques, Santa Victoria, Tilcara, Valle Grande, Tumbaya, Los Andes	33002	651	19.71	3.76	3161.6
2	Rosario de la Frontera, Anta, Copo, Santa Bárbara, Orán	87313	696	7.57	1.46	527.6
3	Antofagasta de la Sierra, Molinos, Cafayate, San Carlos, Santa María, Cachi, Belén, Tafí del Valle, La Poma, La Viña, Guachipas, Andalgalá, Trancas, Chicoana, Rosario de Lerma, Tinogasta	63127	480	7.16	1.38	1646.8
4	Aguirre, Mitre, Belgrano, Salavina, General Taboada, Quebrachos, Avellaneda, Rivadavia, Ojo de Agua, Sarmiento, Atamisqui, Juan F. Ibarra, San Martín, Moreno, Loreto, Robles, Silípica, Figueroa	72490	510	7.04	1.27	126.8
5	Palpalá, Dr. Manuel Belgrano, El Carmen, San Antonio, San Pedro	120110	572	4.8	0.84	1110.4
6	Tafí Viejo, Yerba Buena	46995	193	4.11	0.72	528
7	Capayán, San Fernando del Valle de Catamarca, Valle Viejo	52849	210	3.97	0.70	843
8	Santiago del Estero (capital)	65178	254	3.9	0.68	182
9	Graneros	37777	25	6.62	0.11	300

PNMR: post-neonatal mortality rate.

The influence of the above-mentioned factors on infant mortality varies depending on the period when death occurs. In the neonatal period, prevalent causes of death are those related to congenital conditions (malformations) and health care (maternal health, antenatal care, care provided during labor, and infant care during the first days of life). In the post-neonatal period, mortality is mostly caused by exogenous factors, environmental and socioeconomic conditions affecting infant health. Based on the high PNMR observed in the highlands of the NOA, it is possible to hypothesize that, in these regions –and excluding hypoxia–, many infant deaths are caused by preventable causes (malnutrition and infectious diseases).

In the post-neonatal period, these rates are closely related to the socioeconomic development of the populations. The NOA is a region with a low economic development and a high poverty index, as well as major disadvantages compared to other regions of Argentina. In terms of economy, the NOA –particularly Jujuy, Santiago del Estero, Catamarca, and La Rioja– is characterized by intermediate development, a marked delay in terms of production and business, a high level of informality, minor investments, and a human development index (HDI) below that of any other Argentine province.<sup>20,22</sup> Compared to the Autonomous City of Buenos Aires, where the HDI was 0.864, and to the national HDI average of 0.798 in 2001, all NOA provinces are below these values: Jujuy (0.767), Salta (0.768), Tucumán (0.764), Santiago del Estero (0.766), Catamarca (0.789), and La Rioja (0.775).<sup>23</sup> Such inter-provincial gap in socioeconomic development widens when the analysis focuses on smaller territorial organizations, districts, or sub-regions. At this level of analysis, the Index of Material Deprivation and Unmet Basic Needs shows alarming values, more precisely, in the districts located at higher altitudinal zones.

A more favorable economic situation in the lowlands may account, in part, to a RR below 1 in these districts.

There are other factors that may also account for the higher mortality observed in high-altitude environments. Pregnancies in these settings are associated with a reduced blood flow to the uterine artery, increased uteroplacental resistance, alterations in the expression of placental factors, chronic hypoxia, and vascular changes.<sup>24</sup> These characteristics have resulted in different pregnancy adverse outcomes, including

intrauterine growth restriction, reduced birth weight, fetal death, and preeclampsia.

Some authors, for example Giussani et al.,<sup>25</sup> have established that the effect of altitude on birth weight is independent from socioeconomic status. Various backgrounds indicate that births occurring in the districts located at a higher altitude in the provinces of Catamarca and Jujuy have a significantly lower average birth weight than those living closer to sea level.<sup>26-30</sup>

Birth before 37 weeks of gestation is the main universal cause of perinatal morbidity and mortality.<sup>24</sup> However, the relevance of this situation in high-altitude populations is conflicting. Levine et al.<sup>24</sup> have not found an increase in the rate of preterm births in a sample from Peru obtained from the Perinatal Information System. In the province of Jujuy, and using the same source, Grandi et al.<sup>30</sup> have demonstrated that the prevalence of prematurity, small for gestational age infants, and mild and severe intrauterine growth restriction are increasingly related to high-altitude; the latter two factors are even, significantly, twice as high in the Puna than in Maternidad Sardá, a maternity center located at sea level. Candelas et al.<sup>31</sup> reach the same conclusion when analyzing birth weight in the province of Catamarca, and they establish that the increased incidence of preterm births caused by a higher altitude above sea level may account for an adaptive advantage of preterm delivery in these conditions.

Finally, other cultural and physiological factors, which are related to one another, may account for the higher infant mortality observed in high-altitude environments. A study conducted in Tyrol (Austria) identified the altitude of the place of residence as a significant predictor of risk for sudden death, especially when combined with the prone sleeping position.<sup>32</sup> This association may be explained by a set of factors that are also present in high-altitude Andean ecosystems: respiratory disorders, reduced oxygen saturation, and lower ambient temperature. Alduncin et al.<sup>33</sup> conducted a study in San Antonio de los Cobres (3775 MASL), in the province of Salta, regarding healthy children's sleeping habits, and found that the population had chronic hypoxemia, similar to high-altitude populations of Peru and Bolivia. In relation to sleeping habits, the authors observed that children shared a llama or sheep's wool or skin mattress with their parents or, exceptionally, slept in the prone position and were covered with several blankets. The authors concluded

that the high percentage of sudden infant death was associated with hypobaric hypoxia caused by high-altitude, hypothermia or excessive use of warm clothing, infant's specific vulnerability to respiratory tract infections, and unsafe co-sleeping habits.

To understand the extent to which these factors affect infant mortality, it would be worth to analyze its causes and identify whether they are specific to each altitudinal zone so as to design and implement health care policies aimed at reducing infant mortality in these specific ecosystems.

## CONCLUSIONS

The IMR was higher among the populations from the highlands of the NOA, especially total infant mortality and its post-neonatal component. The ST reduced gradually but significantly throughout the study period. The cluster analysis showed that districts located in the highlands posed a higher risk for infant death. ■

## Funding

For projects called "Geographic differentiation in the Argentine population structure: surnames, genetics, and demographics", by the Department of Science and Technology and Regional Studies (Secretaría de Ciencia y Técnica y Estudios Regionales) of Universidad Nacional de Jujuy (SECTER-UNJu) (period 2016-2019), and "Genetic and anthropological aspects among populations from the Northwest region of Argentina: regional and temporal variation", SECTER-UNJu (period 2012-2015).

## REFERENCES

1. Abeya Gilardón E. La mortalidad infantil en Argentina: necesidad de focalizar acciones por riesgo social y biomédico. *Arch Argent Pediatr* 1995;93(5):291-9.
2. Bhem H. Determinantes económicos y sociales de la mortalidad en América Latina. *Salud Colectiva* 2011;7(2): 231-51.
3. Bolsi A, Paolasso P, Longhi F. El Norte Grande argentino entre el progreso y la pobreza. *Poblac Soc* 2005-2006;12/13:231-70.
4. Mazzeo V. La mortalidad infantil en Argentina. Análisis de sus cambios y de las diferencias regionales. *Población y Desarrollo - Argonautas y caminantes* 2015;10:9-20.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2003. Suiza, 2003. [Accessed on: June 20<sup>th</sup>, 2016]. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42822/1/9243562436.pdf>.
6. UNICEF. El estado de la salud materna, neonatal e infantil en la Argentina. 2014. [Accessed on: February 23<sup>rd</sup>, 2017]. Available at: <https://studylib.es/doc/7667892/el-estado-de-la-salud-materna--neonatal-e-infantil-en-argentina>.
7. Bolsi A. Población y territorio del noroeste argentino durante el siglo XX. *Travesía (San Miguel de Tucumán)* 2004;7/8:9-52.
8. Lichty J, Ting R, Bruns P, et al. Studies of babies born at high altitude. I. Relation of altitude to birth weight. *AMA J Dis Child* 1957;93(6):666-9.
9. Frisancho AR, Cossman J. Secular trend in neonatal mortality in the mountain states. *Am J Phys Anthropol* 1970;33(1):103-5.
10. McCullough R, Reeves J. Fetal growth retardation and increased infant mortality at high altitude. *Arch Environ Health* 1977;32(1):36-9.
11. González G. Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Meda Exp Salud Pública* 2012;29(2):242-9.
12. PAHO. Health conditions in the Americas. (Scientific Publication No. 549). Washington, DC: WHO; 1994. [Accessed on: June 1<sup>st</sup>, 2016]. Available at <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28371?show=full>.
13. Keyes L, Armaza J, Niermeyer S, et al. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res* 2003;54(1):20-5.
14. Huicho L, Trelles M, Gonzales F. National and sub-national under-five mortality profiles in Peru: a basis for informed policy decisions. *BMC Public Health* 2006;6:173.
15. Wiley A. Neonatal size and infant mortality at high altitude in the western Himalaya. *Am J Phys Anthropol* 1994;94(3):289-305.
16. Corte AE, Espizua LE. Inventario de glaciares de la cuenca del Río Mendoza. Mendoza: IANIGLA-CONICET; 1981. Pages 5-62.
17. Pontussi EP. Geografía del Noroeste Argentino. Salta: Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Nacional de Salta; 1995.
18. Kulldorf M. SaTScan™ User Guide for version 9.4. 2015. [Accessed on: February 23<sup>rd</sup>, 2017]. Available at: [https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan\\_Users\\_Guide.pdf?todo=process\\_userguide\\_download](https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download).
19. Mazess R. Neonatal mortality and altitude in Peru. *Am J Phys Anthropol* 1965;23(3):209-13.
20. Ministerio de Salud. Análisis de la Mortalidad Materno Infantil. República Argentina, 2003-2012. Ministerio de Salud; 2016. [Accessed on: June 4<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000616cnt-analisis\\_mortalidad\\_materno\\_infantil\\_argentina-2003-2012.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000616cnt-analisis_mortalidad_materno_infantil_argentina-2003-2012.pdf).
21. Niermeyer S, Andrade Mollinedo P, Huicho L. Child health and living at high altitude. *Arch Dis Child* 2009;94(10): 806-11.
22. Cao H, Vaca J. Desarrollo regional en la Argentina: la centenaria vigencia de un patrón de asimetría territorial. *Eure* 2006;32(95):95-111.
23. PNUD. Informe nacional sobre desarrollo humano 2013. Argentina en un mundo incierto: Asegurar el desarrollo humano en el siglo XXI. Buenos Aires: Programa Naciones Unidas para el Desarrollo; 2013. [Accessed on: February 20<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [http://www.ar.undp.org/content/argentina/es/home/library/human\\_development/inform\\_e-nacional-sobre-desarrollo-humano-2013-argentina-en-un-m.html](http://www.ar.undp.org/content/argentina/es/home/library/human_development/inform_e-nacional-sobre-desarrollo-humano-2013-argentina-en-un-m.html).
24. Levine L, Gonzales G, Tapia V, et al. Preterm birth risk at high altitude in Peru. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(12): 210.e1-8.
25. Giussani D, Phillips P, Anstee S, et al. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Resh* 2001;49(4):490-4.
26. Álvarez P, Dipierri J, Bejarano L, et al. Variación altitudinal del peso al nacer en la provincia de Jujuy. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(6):440-7.

27. Moreno Romero S, Marrodán M, Dipierri J. Peso al nacimiento en ecosistemas de altura. Noroeste argentino: Susques. *Observat Medioamb* 2003;6:161-76.
28. Lomaglio D, Marrodán M, Verón J, et al. Peso al Nacimiento en Comunidades de Altura de la Puna Argentina: Antofagasta De La Sierra (Catamarca). *Antropo (Bilbao)* 2005;9:61-7.
29. Bejarano I, Alfaro E, Dipierri J, et al. Variabilidad interpoblacional y diferencias ambientales, maternas y perinatales del peso al nacimiento. *Rev Hosp Matern Infant Ramón Sarda* 2009;28(1):29-39.
30. Grandi C, Dipierri J, Luchtenberg G, et al. Efecto de la altitud sobre el peso al nacer y eventos perinatales adversos en dos poblaciones argentinas. *Rev Fac Cienc Méd (Córdoba)* 2013;70(2):55-62.
31. Candelas N, Terán J, López Barbancho D, et al. Altitude effect on birth weight and prematurity in the Province of Catamarca (Argentina). *Am J Hum Biol* 2015;27(4):526-9.
32. Kohlendorfer U, Kiechl S, Sperl W. Living at high altitude and risk of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1998;79(6):506-9.
33. Alduncin J, Grañana N, Follett F, et al. Problemas respiratorios durante el sueño en lactantes nativos del altiplano argentino. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(1):14-22.

# Efectos adversos relacionados con la linezolidina en la práctica clínica pediátrica

## *Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children*

Prof. Asoc. Dr. Nuri Bayram<sup>a</sup>, Dra. Mine Düzgöl<sup>a</sup>, Dra. Ahu Kara<sup>a</sup>,  
Dr. Fatih M. Özdemir<sup>b</sup> y Prof. Asoc. Dr. İlker Devrim<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La linezolidina puede causar efectos adversos, como trombocitopenia, que, según lo observado, se relacionan con la administración de linezolidina durante más de 2 semanas. Se ha realizado una cantidad limitada de estudios sobre la seguridad y el momento de aparición de los efectos adversos relacionados con la linezolidina en los niños. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de los efectos adversos asociados con la linezolidina, especialmente en relación con el momento de su aparición.

**Población y métodos.** Se incluyeron a todos los niños ( $\leq 18$  años de edad) que recibieron tratamiento con linezolidina durante  $\geq 3$  días. Se evaluaron los efectos adversos atribuidos a la linezolidina y el momento de aparición de los efectos secundarios.

**Resultados.** En total, se incluyeron 179 niños. La mediana de edad de los pacientes fue 4 años (entre 6 días y 17 años). Durante el tratamiento con linezolidina, 36 (20,1%) pacientes tuvieron efectos adversos. El efecto adverso más frecuente fue la trombocitopenia, detectada en 26 (14,5%) pacientes. Los demás efectos adversos fueron: elevación de las enzimas hepáticas en 4 pacientes, leucopenia y anemia en 2 pacientes, disfunción renal en 1 y reacciones cutáneas graves en 3 pacientes. Los efectos adversos se detectaron dentro de una mediana de 7,5 días de tratamiento (intervalo: de 4 a 18 días). Entre los 36 pacientes, 26 (72,2%) presentaron un efecto adverso en los primeros 10 días de tratamiento.

**Conclusiones.** Se detectaron efectos adversos transitorios en el 20,1% de los pacientes durante el tratamiento con linezolidina. Estos efectos adversos podrían detectarse antes de los 10 días de tratamiento. La linezolidina debe recetarse de manera segura a los niños siempre que se vigilen los efectos adversos, en especial el recuento de trombocitos y el nivel de enzimas hepáticas.

**Palabras clave:** linezolidina, efectos adversos, niño, trombocitopenia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.470>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.470>

- a. Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Pediátrico Dr. Behçet Uz, Esmirna, Turquía.
- b. Hospital Pediátrico Dr. Behçet Uz, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:  
Dr. Nuri Bayram:  
[nuribayram@gmail.com](mailto:nuribayram@gmail.com)

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2017  
Aceptado: 24-4-2017

**Cómo citar:** Bayram N, Düzgöl M, Kara A , et al. Efectos adversos relacionados con la linezolidina en la práctica clínica pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(5):470-475.

### INTRODUCCIÓN

La linezolidina es el primer antibiótico de la clase de las oxazolidinonas aprobado y usado en niños, incluidos los recién nacidos prematuros.<sup>1,2</sup> Tiene una actividad excelente contra la mayoría de las bacterias grampositivas sensibles a la meticilina y meticilino-resistentes.<sup>3</sup> Inicialmente, la linezolidina fue aprobada en 2002 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para su uso pediátrico, en el tratamiento de infecciones, como las cutáneas y de partes blandas, neumonías intra- y extrahospitalarias e infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.<sup>4</sup> En comparación con los antibióticos glucopéptidos, las ventajas de la linezolidina son su eficacia clínica y microbiológica, la excelente penetración tisular y el hecho de que no es necesario determinar la concentración plasmática del fármaco.<sup>5</sup> Su perfil de toxicidad es bajo frente a los antibióticos glucopéptidos. Sin embargo, se ha informado que la linezolidina causa efectos adversos graves, como neuropatía, elevación de las enzimas hepáticas y mielosupresión, incluso trombocitopenia y leucopenia.<sup>6</sup>

Los datos sobre los efectos adversos de la linezolidina se basan principalmente en informes relacionados con su uso en adultos. En la actualidad, existe una cantidad limitada de estudios sobre la seguridad de la linezolidina en los pacientes pediátricos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de los efectos adversos asociados con la linezolidina, especialmente en relación con el momento de su aparición.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo se llevó a cabo entre junio de 2010 y junio de 2015 en el Hospital Pediátrico Dr. Behçet Uz, un centro de referencia para enfermedades infecciosas pediátricas en la región del Egeo en Turquía. En este estudio se incluyó a todos los niños ( $\leq 18$  años de edad) que recibieron tratamiento con linezolidina durante  $\geq 3$  días por una infección causada por bacterias grampositivas, ya fuera presunta o confirmada. Se excluyó a todos los pacientes con un recuento anormal de trombocitos ( $< 150 \times 10^9/l$ ) antes del tratamiento.

Los datos de los pacientes se obtuvieron a partir de las historias clínicas, e incluyeron características demográficas (edad, sexo, prematuridad, antecedentes médicos); enfermedades preexistentes o comorbilidades; duración de la hospitalización; datos sobre el tipo de microorganismo e infección; posología y duración del tratamiento con linezolidina; desenlace del tratamiento con linezolidina.

La linezolidina se administró por vía intravenosa en dosis de 10 mg/kg tres veces al día a niños de 0 a 11 años y de 10 mg/kg (dosis máxima: 600 mg) dos veces al día a los niños mayores.

Los datos de laboratorio, incluidas las características hemáticas (recuento de glóbulos blancos, valor de hemoglobina, recuento de trombocitos), los análisis bioquímicos de rutina y las pruebas funcionales hepáticas y renales se registraron a partir de las historias clínicas. También se evaluaron los efectos secundarios atribuidos a la linezolidina. Los efectos adversos se

definieron como eventos que ocurrieron durante el uso de linezolidina que no podían explicarse a partir de la evolución clínica natural de las enfermedades preexistentes o por el uso de otros fármacos. Por este motivo, se evaluó lo siguiente: efectos hemáticos, que incluyeron leucopenia, trombocitopenia, anemia; disfunción hepática, que incluyó hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas hepáticas (incremento de la alaninaaminotransferasa por encima de tres veces el límite superior normal); efectos gastrointestinales, que incluyeron náuseas, vómitos, pancreatitis y diarrea; nefrotoxicidad, que incluyó disfunción renal aguda (aumento de la creatinina de  $\geq 50\%$  respecto del valor basal o un descenso de la tasa de filtración glomerular de  $\geq 25\%$ , o disminución de la diuresis a menos de 0,5 ml/kg/h durante 6 horas o más); efectos cutáneos, que incluyeron sarpullido y picazón; y deterioro neurológico. La trombocitopenia se definió como recuento de trombocitos de  $< 150 \times 10^9/l$  o una reducción del 50% en el recuento de trombocitos respecto del valor basal al inicio del tratamiento con linezolidina.<sup>7</sup>

Los desenlaces de los pacientes se definieron como cura, mejoría clínica o fracaso según la respuesta al tratamiento con linezolidina. La cura se definió como la resolución de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la infección para la cual se administró la linezolidina. La persistencia o el avance de los signos de infección o la ausencia de erradicación microbiológica eran indicativos del fracaso del tratamiento. La mejoría clínica se definió como cualquier situación entre el fracaso

TABLA 1. Características clínicas y demográficas de los 179 pacientes incluidos en el estudio

Características y enfermedades preexistentes	Valor
Cantidad de pacientes	179
Edad (años), mediana	4 (de 6 días a 17 años)
Prematuridad	
Edad gestacional $< 28$ semanas, N (%)	3 (1,6)
Edad gestacional de 28 a 32 semanas, N (%)	8 (4,4)
Edad gestacional $> 36$ semanas, N (%)	5 (2,7)
Sexo masculino, N (%)	106 (59,2)
Duración del tratamiento, días (intervalo)	13 (4 – 31 días)
Unidad en la que ingresaron los pacientes	
Unidad de cuidados intensivos pediátricos, N (%)	69 (38,5)
Unidad de hematología y oncología, N (%)	68 (37,9)
Unidad de cuidados intensivos neonatales, N (%)	21 (11,7)
Unidad pediátrica general, N (%)	12 (6,7)
Unidad de cuidados intensivos pediátricos quirúrgicos, N (%)	9 (5,5)
Desenlace,	
Cura, N (%)	128 (71,5)
Mejoría clínica, N (%)	33 (18,4)
Mortalidad, N (%)	18 (10,0)



y la cura. La mortalidad se definió como muerte durante el tratamiento y el seguimiento.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.0 (IBM Corp., Somers, NY). Las variables categóricas se analizaron con la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se analizaron con la prueba *t* de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Un valor de  $P < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, se evaluaron los datos de 211 pacientes tratados con linezolid. De estos, se excluyó a 24 debido a datos inadecuados. También se excluyó a 8 pacientes que fallecieron en los tres primeros días del tratamiento con linezolid. En total, se incluyeron 179 niños en el estudio. La mediana de edad de los pacientes al momento del ingreso era de 4 años (de 6 días a 17 años); 106 (59,2%) eran varones y 73 (40,8%), mujeres. Entre los pacientes, 16 habían nacido de manera prematura; 3 (1,6%) de ellos con una edad gestacional de  $< 28$  semanas, 8 (4,4%) entre las 28 y las 32 semanas de gestación, y 5 (2,7%), entre las 32 y las 36 semanas. La mediana de duración del tratamiento con linezolid fue de 12 días (intervalo: de 4 a 31 días). En la *Tabla 1*, se describen las características basales.

En relación con los tratamientos, 69 (38,5%) se administraron a pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, 68 (37,9%) a pacientes de la unidad de oncología y hematología pediátricas, 21 (11,7%) a pacientes neonatales, 12 (6,7%) a pacientes con inmunodeficiencia y

9 (5,5%) a pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátricos. En la *Tabla 2*, se muestran la cantidad y las proporciones de pacientes con enfermedades preexistentes y comorbilidades.

A todos los niños se les administró la linezolid como tratamiento de segunda línea, excepto a los pacientes en los que se documentó *Enterococcus* resistente a la vancomicina o *Staphylococcus* resistente a la vancomicina. La linezolid se administró principalmente debido al fracaso clínico de los pacientes mientras recibían tratamiento con glucopéptidos (85/179 casos, 47,4%). Se administró el tratamiento basado en el objetivo según el diagnóstico documentado microbiológicamente a 94 (52,5%) niños. Entre ellos, el microorganismo patógeno aislado con mayor frecuencia fue el estafilococo coagulasa negativo (53 casos, 29,6%), seguido del enterococo resistente a la vancomicina (39 casos, 21,7%) y el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (2 casos, 1,1%). Todos los microorganismos aislados eran susceptibles a la linezolid (concentración inhibitoria mínima  $\leq 2$  mg/l) según las pautas del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (*Clinical and Laboratories Standards Institute, CLSI*).<sup>8</sup>

Las localizaciones de las infecciones clínica y microbiológicamente confirmadas fueron las siguientes: en 134 pacientes (74,9%), el torrente sanguíneo; en diez y nueve pacientes (10,6%), las vías urinarias; en diez pacientes (5,6%), el sistema nervioso central; en nueve pacientes (5,0%) neumonía asociada al respirador; en seis pacientes (3,3%), absceso de partes blandas; y en un paciente, peritonitis.

TABLA 2. Indicaciones clínicas para el tratamiento con linezolid en los 179 pacientes

Localización de las infecciones	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Torrente sanguíneo	134	74,9
Vías urinarias	19	10,6
Sistema nervioso central	10	5,6
Neumonía asociada al respirador	9	5,0
Partes blandas	6	3,3
Peritonitis	1	0,6
Total	179	100

TABLA 3. Efectos adversos asociados con el tratamiento con linezolid (36/179 pacientes, 20,1%)

Efecto adverso	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Trombocitopenia	26	14,5
Leucopenia y anemia	2	1,1
Elevación de las enzimas hepáticas	4	2,2
Disfunción renal	1	0,6
Reacciones cutáneas	3	1,6

Durante el tratamiento con linezolidina, 36 (20,1%) pacientes tuvieron efectos adversos. El efecto adverso principal del tratamiento con linezolidina fue la trombocitopenia. Se detectó trombocitopenia inducida por linezolidina en 26 (14,5%) pacientes. Se detectaron recuentos finales de trombocitos de  $< 50 \times 10^9/l$  en 11 (6,1%) pacientes; 2 de ellos requirieron transfusión de plaquetas. En los 15 (8,3%) pacientes restantes, se detectaron disminuciones en el recuento de trombocitos de más del 50% respecto del valor inicial con un recuento de  $< 150 \times 10^9/l$ . Se observaron leucopenia y anemia en dos (1,1%) pacientes. No se observaron casos de neutropenia durante el tratamiento.

Los demás efectos adversos fueron aumento transitorio de las enzimas hepáticas en cuatro (2,2%) pacientes, disfunción renal en uno y reacciones cutáneas graves con exantema y picazón en tres (1,6%). Todos ellos fueron reversibles. En la *Tabla 3*, se enumeran los efectos adversos asociados con el tratamiento con linezolidina.

Se consideró que 128 (71,5%) pacientes se curaron y que 33 (18,4%) pacientes tuvieron una mejoría clínica. La tasa de mortalidad fue del 10,0% (18/179 pacientes) durante el tratamiento debido a choque séptico e insuficiencia respiratoria, mayormente atribuidos a las enfermedades preexistentes.

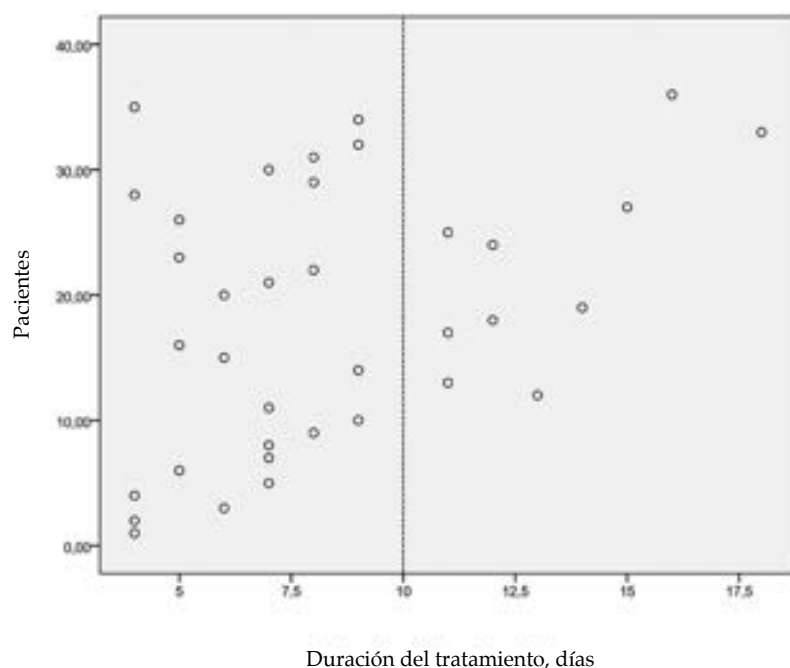
### Correlación de los efectos adversos con la duración del tratamiento con linezolidina:

La mediana de duración del tratamiento con linezolidina fue de 13 días (de 4 a 31 días) en los niños sin efectos adversos causados por linezolidina, y de 12 días (de 5 a 28 días) en los niños con efectos adversos; no se observaron diferencias significativas entre ambos períodos en relación con la duración del tratamiento con linezolidina ( $p= 0,297$ ). Los pacientes que recibieron tratamiento con linezolidina tuvieron efectos adversos con una mediana de 7,5 días de tratamiento (de 4 a 18 días). Veintiséis (72,2%) de 36 pacientes tuvieron un efecto adverso en los primeros 10 días y el resto (27,8%), después de transcurridos los primeros 10 días de tratamiento (los datos se muestran en la *Figura 1*). La trombocitopenia fue el efecto adverso más frecuente en 17 (77,2%) pacientes en el primer período, mientras que en 5 (22,7%) pacientes apareció después de los primeros 10 días de tratamiento.

### DISCUSIÓN

La linezolidina tiene actividad antibacteriana contra las bacterias grampositivas. En estudios clínicos de gran tamaño, se evaluaron la seguridad y la eficacia de la linezolidina en adultos.

FIGURA 1. Efectos adversos acumulados durante los días de tratamiento con linezolidina; la mayoría de los pacientes los acumularon en los primeros 10 días de tratamiento con linezolidina (77,2% frente a 22,78%)



Este informe incluye una de las poblaciones pediátricas más amplias tratada con linezolid. En este estudio, se señala que los efectos adversos asociados con la linezolid no son frecuentes y podrían detectarse durante la primera etapa del tratamiento.

La mayor parte de la población del estudio recibió linezolid como tratamiento basado en el objetivo según el diagnóstico documentado microbiológicamente y los desenlaces generales fueron favorables, con altas tasas de cura y mejoría clínica en el 90% de los pacientes. Las tasas de éxito son similares a las observadas en el estudio realizado por Garazzino y cols.<sup>9</sup> Si bien la linezolid suele ser bien tolerada, existe cierta preocupación respecto de la toxicidad sanguínea, incluidas la neutropenia y la trombocitopenia, que, según lo observado, se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento.<sup>10</sup> La trombocitopenia es un efecto adverso frecuente en los pacientes adultos y, según se ha señalado, la incidencia de trombocitopenia relacionada con linezolid ha sido del 15% al 50%.<sup>7,11,12</sup> Los otros efectos secundarios frecuentes que se publicaron en relación con el tratamiento con linezolid fueron diarrea, náuseas, cefalea, neuropatía y pruebas funcionales hepáticas anormales.<sup>13</sup> Estos efectos adversos se detectaron mayormente en los pacientes que recibieron linezolid durante más de dos semanas.<sup>13</sup>

A pesar de su uso cada vez mayor, los datos clínicos sobre la linezolid en la población pediátrica son limitados. En algunos estudios pediátricos, se documentó que entre el 18,8% y el 25,6% de los niños tuvieron efectos adversos asociados con el tratamiento con linezolid, en su mayoría, alteraciones de la función hepática, hematológicas y gastrointestinales.<sup>9</sup> En el estudio actual, la trombocitopenia fue el efecto adverso más frecuente asociado con la linezolid compatible con la bibliografía. Si bien este efecto adverso fue leve y reversible en general, dos de los pacientes en quienes se detectó trombocitopenia requirieron la transfusión de plaquetas, por lo que es crucial supervisar los parámetros hematológicos. Los demás efectos adversos detectados en nuestra población fueron elevación de las enzimas hepáticas, reacciones cutáneas, leucopenia, anemia y disfunción renal, todos reversibles. Al contrario de lo indicado en la bibliografía, ninguno de los pacientes tuvo neutropenia o neuropatía, la cual también estuvo asociada con los niños tratados con linezolid.<sup>14,15</sup> En este estudio, tampoco se detectaron

efectos adversos asociados con alteraciones gastrointestinales, probablemente debido al uso exclusivo de linezolid por vía intravenosa.

En los adultos, se informó que el uso prolongado de linezolid estaba asociado con efectos adversos, en especial trombocitopenia a causa de la mielosupresión.<sup>5</sup> En general, los efectos adversos se informaron con menor frecuencia en los niños que en los adultos tratados con linezolid, tal vez debido a la menor susceptibilidad de los niños a la toxicidad mitocondrial, y a la menor cantidad de casos de tratamiento prolongado.<sup>9,16</sup> Se desconoce el mecanismo preciso de la trombocitopenia, aunque se ha propuesto un fenómeno mediado por el sistema inmunitario.<sup>6</sup> Los datos de estudios clínicos indican que la mielosupresión está asociada con el tratamiento prolongado.<sup>17</sup> La trombocitopenia y un leve aumento del riesgo de anemia fueron evidentes en los pacientes que recibieron tratamiento con linezolid durante más de 2 semanas.<sup>5</sup> Según los estudios en adultos, existe un riesgo leve de trombocitopenia que aumenta con la mayor duración del tratamiento con linezolid, aunque es reversible al suspender la administración del fármaco.<sup>18</sup> Sin embargo, según los datos de estudios clínicos pediátricos, el tratamiento más breve con linezolid también causaría trombocitopenia leve reversible en los niños.<sup>19</sup> Al contrario de la mayoría de los datos, casi todos los pacientes en el estudio actual tuvieron efectos adversos dentro de los primeros 10 días de tratamiento. La trombocitopenia fue el efecto adverso más frecuente en ese período. De manera similar, también se informaron tratamientos más breves asociados con efectos adversos, en especial trombocitopenia. Zhang y cols., publicaron que el tratamiento con linezolid durante 7 días estuvo asociado con trombocitopenia y concluyeron que una duración menor a 2 semanas también podría causar efectos adversos.<sup>18</sup> Orrick y cols., propusieron que el riesgo de trombocitopenia podría presentarse incluso antes del período de 14 días de tratamiento con linezolid.<sup>20</sup> En un estudio con 108 pacientes pediátricos también se observó que la duración del tratamiento con linezolid no se correlacionaba con los efectos adversos.<sup>14</sup> La acidosis láctica es un efecto adverso poco frecuente del tratamiento con linezolid que se produce en los pacientes adultos que reciben un tratamiento más prolongado con este fármaco.<sup>21</sup> Sin embargo, la acidosis láctica relacionada con la linezolid en niños tiende a desarrollarse antes que en los adultos; según un par de informes, se

detectó acidosis láctica en los primeros dos días de iniciada la administración de linezolid.<sup>22,23</sup> Por lo tanto, puede suponerse que los efectos adversos en niños podrían ocurrir antes que en los adultos debido a las diferencias en la farmacocinética y la toxicodinámica de la linezolid en la población pediátrica.

En el estudio actual, 21 (11,7%) pacientes eran recién nacidos; de ellos, 16 eran prematuros. Se detectaron efectos adversos transitorios solamente en tres pacientes; dos de ellos tuvieron trombocitopenia y el otro, elevación de las enzimas hepáticas. El tratamiento con linezolid fue seguro y eficaz en el período neonatal, de manera similar a lo descrito en la bibliografía.<sup>2,14</sup>

Cabe destacar varias consideraciones a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, se trató de un estudio retrospectivo, con limitaciones inherentes en comparación con los estudios clínicos aleatorizados. En segundo lugar, en este estudio se incluyó a todos los niños con enfermedades preexistentes y comorbilidades diferentes. En tercer lugar, es muy difícil identificar ciertos efectos en la población pediátrica, como la neuropatía, por lo que los efectos adversos observacionales podrían pasar inadvertidos. No obstante, se debe notar que el estudio actual incluye una de las poblaciones pediátricas más grandes tratadas con linezolid. Teniendo en cuenta los datos, la linezolid debe indicarse de manera segura a los pacientes pediátricos siempre que se vigilen los efectos adversos, en especial el recuento de trombocitos y el nivel de enzimas hepáticas.

A modo de conclusión, en el estudio actual se detectaron efectos adversos transitorios en el 20,1% de los pacientes durante el tratamiento con linezolid. Los efectos adversos pudieron detectarse antes de los 10 días de tratamiento. Se debe evaluar el uso de linezolid en niños mediante estudios controlados aleatorizados y prospectivos para respaldar nuestros datos. ■

## REFERENCIAS

- Chiappini E, Conti C, Galli L, et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther* 2010;32(1):66-88.
- Kocher S, Muller W, Resch B. Linezolid treatment of nosocomial bacterial infection with multiresistant Gram-positive pathogens in preterm infants: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(2):106-10.
- Gostelow M, Gonzalez D, Smith PB, et al. Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in infants, children and adults. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(3):327-40.
- Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M, et al. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. *Int J Infect Dis* 2010;14(8):e638-48.
- Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, et al. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014;20Suppl 4:3-18.
- Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59 (Suppl 1):S59-74.
- Natsumoto B, Yokota K, Omata F, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection* 2014;42(6):1007-12.
- Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-15.
- Garazzino S, Krzysztofciak A, Esposito S, et al. Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(10):2393-7.
- Bradley JS, Sauberan JB. Antimicrobial agents. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. New York: Elsevier Saunders; 2012. Págs.1453-84.
- Chen C, Guo DH, Cao X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012;73(6):195-206.
- Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011;17(3):382-7.
- Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis* 2014;58Suppl 1:S20-7.
- Simon A, Müllenborn E, Prelog M, et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities: results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1435-42.
- Nambiar S, Rellosa N, Wassel RT, et al. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children. *Pediatrics* 2011;127(6):1528-32.
- García-Prats AJ, Rose PC, Hesselring AC, et al. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: A review and recommendations. *Tuberculosis (Edinb)* 2014;94(2):93-104.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2723-6.
- Zhang Z, Liang Z, Li H, et al. Comparative evaluation of thrombocytopenia in adult patients receiving linezolid or glycopeptides in a respiratory intensive care unit. *Exp Ther Med* 2014;7(2):501-7.
- Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):S186-92.
- Orrick JJ, Johns T, Janelle J, et al. Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? *Clin Infect Dis* 2002;35(3):348-9.
- Boutoille D, Grossi O, Depatureaux A, et al. Fatal lactic acidosis after prolonged linezolid exposure for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Intern Med* 2009;20(6):e134-5.
- Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, et al. Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(4):334-6.
- Su E, Crowley K, Carcillo JA, et al. Linezolid and lactic acidosis: a role for lactate monitoring with long-term linezolid use in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(9):804-6.

# Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children

Nuri Bayram, M.D., Associate professor<sup>a</sup>, Mine Düzgöl, M.D.<sup>a</sup>, Ahu Kara, M.D.<sup>a</sup>, Fatih M. Özdemir, M.D.<sup>b</sup> and İlker Devrim, M.D., Associate professor<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction:** Linezolid may cause adverse effects such as thrombocytopenia, which were found to be dependent on receiving linezolid for longer than 2 weeks. There are limited studies concerning the safety and timing of linezolid-related adverse effects in children. Objective of this study was to evaluate the incidence of adverse effects associated with linezolid, with especially focusing on the time of occurrence.

**Population and Methods:** All children ( $\leq 18$  years of age) who received  $\geq 3$  days of linezolid therapy were included in this study. Adverse effects attributed to linezolid and time of occurrence of side effects was evaluated.

**Results:** A total of 179 children were enrolled to the study. The patients' median age was 4 years (6 days to 17 years). During linezolid treatment, 36 (20.1%) patients experienced adverse effects. The most common adverse effect was thrombocytopenia that was detected in 26 patients (14.5%). Other adverse effects were as following; elevated liver enzymes in 4 patients, leucopenia and anemia in 2 patients, renal function impairment in one patient, and serious skin reactions in 3 patients. Adverse effects were detected within median 7.5 days of therapy (ranging from 4 to 18 days). Among 36 patients, 26 (72.2%) patients had adverse effect on the first 10 days of therapy.

**Conclusions:** Transient adverse effects were detected in 20.1% of the patients during linezolid therapy. These adverse effects may be detected earlier than ten days of treatment. Linezolid should be prescribed safely in children with monitoring adverse effects especially platelet count and level of liver enzymes.

**Key words:** Linezolid, adverse effects, child, thrombocytopenia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.470>

**To cite:** Bayram N, Düzgöl M, Kara A, et al. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):470-475.

## INTRODUCTION

Linezolid is the first antibiotic in the oxazolidinone class to be approved and used in children, including premature neonates.<sup>1,2</sup> It has an excellent activity against most methicillin-sensitive and methicillin-resistant Gram-positive bacteria.<sup>3</sup> Linezolid was originally approved by Food and Drug Administration of United States for pediatric use in 2002, for treatment indicated infections, such as skin and skin structure infections, community-acquired and nosocomial pneumonia, and infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.<sup>4</sup> The advantages of linezolid compared to glycopeptide antibiotics include clinical and microbiological efficacy, excellent tissue penetration and lack of requirement for therapeutic drug monitoring.<sup>5</sup> It has a low adverse effect profile compared with glycopeptide antibiotics. However, linezolid has been reported to cause serious adverse effects such as neuropathy, elevated liver enzymes, and myelosuppression, including thrombocytopenia and leucopenia.<sup>6</sup>

Data on the adverse effects of linezolid is mainly based on adult reports. Currently, there are limited studies concerning the safety of linezolid in pediatric patients. Therefore, the objective of this study was to evaluate the incidence of adverse effects associated with linezolid, with especially focusing on the time of occurrence.

## MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was conducted between June 2010 to June 2015 at Dr. Behçet Uz Children's Hospital, a referral center for pediatric infectious diseases in the Aegean

- Department of Pediatric Infectious Diseases, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, İzmir, Turkey.
- Dr. Behçet Uz Children's Hospital, İzmir, Turkey.

E-mail address:  
Nuri Bayram, M.D.:  
nuribayram@gmail.com

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 2-2-2017  
Accepted: 4-24-2017

Region of Turkey. All children ( $\leq 18$  years of age) who received  $\geq 3$  days of linezolid therapy as a part of suspected or proven Gram-positive infections were included in the study. Any patient with an abnormal platelet count ( $< 150 \times 10^9/L$ ) prior to therapy was excluded.

Data of the patients was collected from medical records including information on demographic characteristics (age, gender, prematurity, medical history); underlying diseases or co-morbidities; length of hospital stay; type of microbiological and infection data; dosage and duration of linezolid therapy; outcome of linezolid therapy.

Linezolid was administered intravenously at a dosage of 10 mg/kg three times daily in children aged 0 to 11 years and 10 mg/kg (maximum dose, 600 mg) twice daily in older children.

The laboratory findings such as hematologic properties (white blood cell count, hemoglobin value, platelet count), routine biochemical tests, hepatic and renal functions were recorded from medical records. Side effects attributed to linezolid were also evaluated. Adverse effects were defined as events which occurred during linezolid use but were unexplainable by the natural clinical course of the underlying diseases or other drugs. For this purpose, hematological effects included leucopenia, thrombocytopenia, anemia; hepatic impairment included hyperbilirubinemia, elevation in hepatic transaminase levels (alanine aminotransferase elevation more than 3 times the upper limit of normal); gastrointestinal effects included nausea, vomiting, pancreatitis, and diarrhea; nephrotoxicity included acute renal

impairment (rise in creatinine of  $\geq 50\%$  from its baseline value and/or a fall in the glomerular filtration rate by  $\geq 25\%$ , and/or a decrease in urine output below 0.5 ml/kg/h for 6 hour or more); skin effects included rash and itching; and neurological impairment were all evaluated. Thrombocytopenia was defined as either a platelet count of  $< 150 \times 10^9/L$  or 50% reduction in platelet count from baseline level at initiation of linezolid therapy.<sup>7</sup>

Outcomes of the patients based on the response to linezolid treatment were defined as cure, improved or failed. Cure was defined as the resolution of clinical and laboratory findings of infection for which linezolid were administered. Persistence or progression of the signs of infection or lack of microbiological eradication indicated failure outcome. Improved course was defined as any situation between cure and failure outcome. Mortality was defined as deaths during treatment and follow-up period.

Statistical analysis was analyzed using SPSS software version 20.0 (IBM Corp., Somers, NY). Categorical variables were analyzed using a chi-square or Fisher exact test. Continuous variables were analyzed using Student's *t* test or the Mann-Whitney U test. A *P* value of  $< 0.05$  denoted statistical significance.

## RESULTS

During the study period, data of 211 linezolid treatment courses were evaluated. Of these, 24 patients were excluded due to the inadequate data. Eight patients who had died on the first

TABLE 1. Clinical and demographic characteristics of 179 patients enrolled to the study

Characteristics and underlying medical conditions	Value
Number of patients	179
Age (years), median	4 (6 days – 17 years)
Prematurity	
Gestational age $< 28$ weeks, N (%)	3 (1.6)
Gestational age 28 – 32 weeks, N (%)	8 (4.4)
Gestational age $> 32 - 36$ weeks, N (%)	5 (2.7)
Male, N (%)	106 (59.2)
Treatment duration, days (range)	13 (4 – 31 days)
Patients' admitted unit	
Pediatric intensive care unit, N (%)	69 (38.5)
Hematology – Oncology unit, N (%)	68 (37.9)
Neonatal intensive unit, N (%)	21 (11.7)
General pediatric unit, N (%)	12 (6.7)
Pediatric intensive surgery care unit, N (%)	9 (5.5)
Outcome,	
Cured, N (%)	128 (71.5)
Clinical improvement, N (%)	33 (18.4)
Mortality, N (%)	18 (10.0)

three days of linezolid treatment were also excluded. A total of 179 children were enrolled to the study. The patients' median age at admission was 4 years (6 days to 17 years), of whom 106 (59.2%) were males and 73 (40.8%) were females. Sixteen patients were preterm infants; 3 (1.6%) of them born with <28 weeks' gestational age, 8 (4.4%) with 28-32 weeks, and 5 (2.7%) of them with 32-36 weeks' gestational age. The median duration of linezolid therapy was 12 days (ranging from 4 to 31 days). Baseline characteristics are listed in *Table 1*.

Among the treatment courses, 69 (38.5%) were administered to patients in pediatric intensive care unit, 68 (37.9%) to pediatric hematology-oncology patients, 21 (11.7%) to neonatal patients, 12 (6.7%) to patients with immunodeficiency, and the remaining 9 (5.5%) to patients in pediatric surgery intensive care unit. *Table 2* shows the number and proportions of the patients with underlying diseases and co-morbidities.

In all children linezolid was administered as second-line treatment except the patients that vancomycin resistant *Enterococcus* (VRE) or vancomycin resistant *Staphylococci* were documented as pathogen. Linezolid was mainly administered due to the clinical failure of the patients while receiving glycopeptide therapy (85/179 cases, 47.4%). Target based therapy according to the microbiologically documented diagnosis were administered in 94 (52.5%) children. Of these patients, the most commonly isolated pathogen was coagulase negative *Staphylococci* (53 cases, 29.6%), followed

by VRE (39 cases, 21.7%), and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (2 cases, 1.1%). All isolates were susceptible to linezolid (MIC  $\leq$ 2 mg/L) according to the Clinical and Laboratories Standards Institute (CLSI) guidelines.<sup>8</sup>

The sites of infections which clinically and microbiologically confirmed were as follows; in 134 patients (74.9%) bloodstream infections, in 19 patients (10.6%) urinary tract infections, in 10 patients (5.6%) central nervous infections, in 9 patients (5.0%) ventilator associated pneumonia, in 6 patients (3.3%) soft tissue abscess, and in one patient peritonitis.

During linezolid treatment, 36 (20.1%) patients experienced adverse effects. The main adverse effect of linezolid therapy was thrombocytopenia. Linezolid-induced thrombocytopenia was detected in 26 patients (14.5%). Final platelet counts of  $<50 \times 10^9/L$  were detected in 11 patients (6.1%), of whom two patients required thrombocyte transfusions. Platelet count decreases of more than 50% of initial count with the count of  $<150 \times 10^9/L$  was determined in remainder 15 patients (8.3%). Leucopenia and anemia was found in 2 (1.1%) patients. We did not observe neutropenia in cases during therapy.

The other adverse effects were as following; transiently elevated liver enzymes in 4 (2.2%) patients, renal function impairment in one patient, and serious skin reactions with exanthema and itching were found in 3 (1.6%) patients. All of these abnormalities were reversible. Adverse effects associated with linezolid therapy were listed in *Table 3*.

TABLE 2. Clinical indications of linezolid therapy for 179 patients

Site of infections	Number of patients	Percentage (%)
Bloodstream infection	134	74.9
Urinary tract infection	19	10.6
Central nervous infection	10	5.6
Ventilator associated pneumonia	9	5.0
Soft tissue infection	6	3.3
Peritonitis	1	0.6
Total	179	100

TABLE 3. Adverse effects associated with linezolid therapy (36/179 patients, 20.1%)

Adverse effect	Number of patients	Percentage (%)
Thrombocytopenia	26	14.5
Leucopenia and anemia	2	1.1
Elevated liver enzymes	4	2.2
Renal function impairment	1	0.6
Skin reactions	3	1.6

One hundred twenty-eight patients (71.5%) were considered as to be cured and 33 patients (18.4%) had clinical improvement. Mortality rates were found as 10.0 % (18/179 patients) during the therapy due to the severe septic shock and respiratory failure mostly attributed to the underlying diseases.

#### The correlation of adverse effects with duration of linezolid

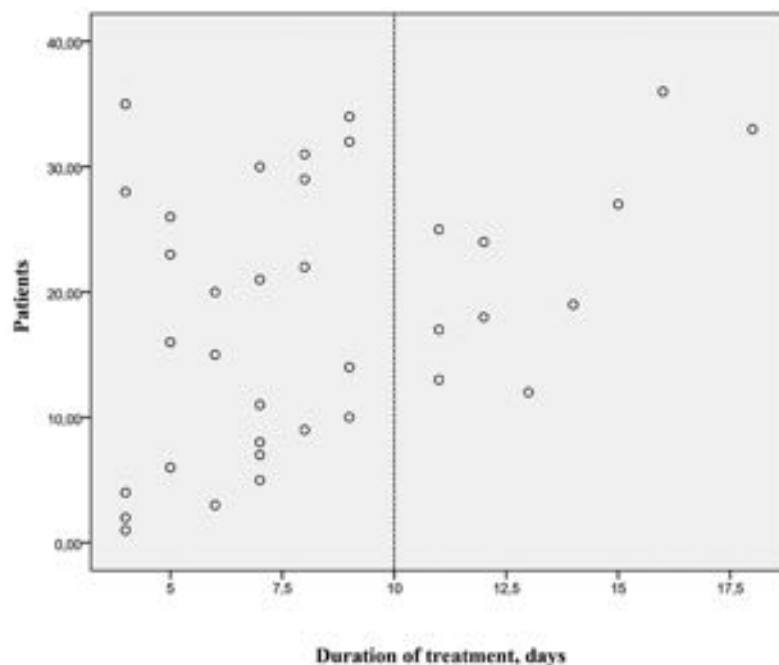
The median duration of linezolid therapy was 13 days (ranging from 4 to 31 days) in children with no adverse effects with linezolid group, and 12 days (ranging from 5 to 28 days) in children with adverse effects, and no significant difference was present between these two groups by means of linezolid duration ( $p=0,297$ ). The patients under linezolid therapy had experienced the adverse effects with a median of 7.5 days of therapy (ranging from 4 to 18 days). Among 36 patients, 26 (72.2%) patients had adverse effect on the first 10 days, while the remaining (27.8%) had adverse effects after the first 10 days of therapy (Data shown in *Figure 1*). Thrombocytopenia which was the most common adverse effect was observed in 17 (77.2%) patients on the first period, while in 5 (22.7%) of the patients thrombocytopenia had developed after the first 10 days of therapy.

#### DISCUSSION

Linezolid has antibacterial activity against Gram-positive bacteria. The safety and efficacy of linezolid in adults have been evaluated in large clinical trials. This report includes one of the largest pediatric populations who received linezolid therapy. The current study points out that adverse effects associated with linezolid are not common and may be detected in the earlier course of the therapy.

Most of the study population received linezolid as the target based therapy according to the microbiologically documented diagnosis and the overall outcomes were favorable, with high cure rates and improved courses in 90% of patients. This success rates are similar with the study conducted by Garazzino et al.<sup>9</sup> Although linezolid is generally well tolerated, some concerns have been raised regarding hematologic toxicity, including neutropenia and thrombocytopenia, which was found to be dependent on dose and duration of therapy.<sup>10</sup> Thrombocytopenia is a common adverse effect in adult patients and the incidence of linezolid-related thrombocytopenia has been reported about 15–50%.<sup>7,11,12</sup> The other common drug-related side effects reported with linezolid therapy were diarrhea, nausea, headache, neuropathy,

FIGURE 1. Cumulative adverse effects through the linezolid treatment days, most patients accumulated in the first 10 days period of the linezolid treatment (77.2% versus 22.78%)





and abnormal liver function tests.<sup>13</sup> These adverse effects were mostly detected in patients receiving linezolid for longer than 2 weeks.<sup>13</sup>

Despite its increasing use, clinical data with linezolid in the pediatric population is limited. In some pediatric studies, 18.8% to 25.6% of children were documented to have experienced adverse effects associated with linezolid therapy, most notably liver function alterations, hematological and gastrointestinal disturbances.<sup>9</sup> In the current study, thrombocytopenia was the most frequent adverse effect associated with linezolid compatible with literature. Although this adverse effect were usually mild and reversible, two of the thrombocytopenia detected patients required platelet infusion, thus close monitoring of hematological parameters is crucial. Reversible elevated liver enzymes, skin reactions, leucopenia, anemia and renal function impairment were the other adverse effects detected in our population. Contrary to the literature, none of the patients had neutropenia, or neuropathy which was also been associated with the children treated with linezolid.<sup>14,15</sup> Adverse effects associated with gastrointestinal disturbances were also not detected in this study, probably of using only intravenous formula of linezolid.

In adults, the long-term use of linezolid has been reported to be associated with adverse effects, especially thrombocytopenia owing to myelosuppression.<sup>5</sup> In general, adverse effects are reported less in linezolid treated children than adults, possibly due to reduced susceptibility of children to mitochondrial toxicity, and fewer cases of long-term treatment.<sup>9,16</sup> The exact mechanism of thrombocytopenia is unknown, but an immune-mediated phenomenon has been proposed.<sup>6</sup> Data from clinical trials suggest that myelosuppression is associated with long-term therapy.<sup>17</sup> Thrombocytopenia and a slight increased risk for anemia were evident in patients who had linezolid treatment exceeding 2 weeks' duration.<sup>5</sup> Studies in adults suggest a slight risk of thrombocytopenia that is increased with longer duration of linezolid, but reversible with drug cessation.<sup>18</sup> However, pediatric data from clinical trials of shorter duration of linezolid therapy may also cause mild reversible thrombocytopenia in children.<sup>19</sup> Opposite to the most of data, most of the patients in the present study had experienced the adverse effects within the first ten days of therapy. Thrombocytopenia was the most common adverse effect on the first 10-days period. Similarly, shorter duration of

courses associated with adverse effects, especially thrombocytopenia, were also reported. Zhang et al. reported that the duration of 7 days of linezolid therapy had been associated with thrombocytopenia and concluded that shorter therapies than two weeks may also cause adverse effects.<sup>18</sup> Orrick et al. proposed that the risk of thrombocytopenia may occur earlier than the 14-day course of linezolid.<sup>20</sup> In a study including 108 pediatric patients also revealed that the duration of linezolid treatment did not correlate with the adverse effects.<sup>14</sup> Lactic acidosis is an uncommon adverse effect of linezolid therapy that occurs in adult patients with longer duration of linezolid.<sup>21</sup> However, linezolid-related lactic acidosis in children tends to develop earlier than adults that in two reports, lactic acidosis had been detected on the first two days of linezolid administrations.<sup>22,23</sup> Thus, it can be assumed that adverse effects in children may occur earlier than adults due to differences in pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid in pediatric population.

In the present study, 21 (11.7%) patients were newborn infants, and of these, 16 patients were preterm neonates. Transient adverse effects were detected in only three patients; while two patients were experiencing thrombocytopenia; one patient had elevated liver enzymes. The linezolid therapy was safe and effective in the neonatal period similar with the literature.<sup>2,14</sup>

Several considerations should be noted when interpreting the results. Firstly, this was a retrospective study, which has inherent limitations when compared to randomized clinical trials. Secondly, this study includes all children with different underlying diseases and co-morbidities. Third, some effects such as neuropathy are so difficult to identify in pediatric population, so that the observational adverse effects might be undetected. However, we must emphasize that the present study includes one of the largest pediatric population treated with linezolid. Based on data, linezolid should be prescribed safely in pediatric patients with monitoring adverse effects especially platelet count and level of liver enzymes.

In conclusion, in the present study transient adverse effect were detected in 20.1% of the patients during linezolid therapy. Adverse effects may be detected earlier than ten days of treatment. Use of linezolid in children must be evaluated by prospective and randomized controlled studies to support our data. ■

## REFERENCES

1. Chiappini E, Conti C, Galli L, et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther* 2010;32(1):66-88.
2. Kocher S, Muller W, Resch B. Linezolid treatment of nosocomial bacterial infection with multiresistant Gram-positive pathogens in preterm infants: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(2):106-10.
3. Gostelow M, Gonzalez D, Smith PB, et al. Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in infants, children and adults. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(3):327-40.
4. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M, et al. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. *Int J Infect Dis* 2010;14(8):e638-48.
5. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, et al. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 4:3-18.
6. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59 Suppl 1:S59-74.
7. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection* 2014;42(6):1007-12.
8. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-15.
9. Garazzino S, Krzysztofciak A, Esposito S, et al. Use of linezolid in infants and children: a retrospective multicentre study of the Italian Society for Paediatric Infectious Diseases. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(10):2393-7.
10. Bradley JS, Sauberan JB. Antimicrobial agents. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Elsevier Saunders; 2012:1453-84.
11. Chen C, Guo DH, Cao X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012;73(6):195-206.
12. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *J Infect Chemother* 2011;17(3):382-7.
13. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis* 2014;58 Suppl 1:S20-7.
14. Simon A, Müllenborn E, Prelog M, et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities: results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1435-42.
15. Nambiar S, Rellosa N, Wassel RT, et al. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children. *Pediatrics* 2011;127(6):1528-32.
16. Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselting AC, et al. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: A review and recommendations. *Tuberculosis (Edinb)* 2014;94(2):93-104.
17. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2723-6.
18. Zhang Z, Liang Z, Li H, et al. Comparative evaluation of thrombocytopenia in adult patients receiving linezolid or glycopeptides in a respiratory intensive care unit. *Exp Ther Med* 2014;7(2):501-7.
19. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):S186-92.
20. Orrick JJ, Johns T, Janelle J, et al. Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? *Clin Infect Dis* 2002;35(3):348-9.
21. Boutoille D, Grossi O, Depatureaux A, et al. Fatal lactic acidosis after prolonged linezolid exposure for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Intern Med* 2009;20(6):e134-5.
22. Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, et al. Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(4):334-6.
23. Su E, Crowley K, Carcillo JA, et al. Linezolid and lactic acidosis: a role for lactate monitoring with long-term linezolid use in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(9):804-6.

# Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo

## Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors

Dr. Pablo H. Brener Dik<sup>a</sup>, Dra. Yeimy M. Niño Gualdrón<sup>a</sup>, Dra. María F. Galletti<sup>a</sup>,  
Dra. Carolina M. Crioli<sup>a</sup> y Dr. Gonzalo L. Mariani<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La displasia broncopulmonar es la secuela pulmonar crónica más frecuente en recién nacidos de muy bajo peso. El objetivo fue estimar su incidencia en nuestra Unidad Neonatal durante los últimos 5 años y analizar los factores de riesgo asociados.

**Población y métodos.** Se realizó un estudio observacional y analítico sobre una cohorte retrospectiva, utilizando datos extraídos de una base de recolección prospectiva de recién nacidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires, con peso al nacer menor de 1500 gramos, entre enero de 2010 y diciembre de 2014. Se estudió la incidencia y la asociación de la displasia broncopulmonar con diversas variables de estudio secundarias.

**Resultados.** Se incluyeron 245 pacientes. La incidencia de displasia broncopulmonar moderada/grave fue de 22% y se asoció a menor edad gestacional y peso al nacer. Se encontró una asociación significativa con requerimiento de surfactante, asistencia ventilatoria y su duración. Los pacientes con displasia broncopulmonar moderada/grave presentaron mayor incidencia de ductus y sepsis tardía. El menor peso al nacer (ORa 0,99; IC 95%: 0,991-0,997;  $p < 0,001$ ) y la duración de la asistencia ventilatoria (ORa 1,08; IC 95%: 1,01-1,15;  $p < 0,01$ ) mantuvieron la asociación luego de ajustar por otras variables. Además, se encontró una asociación en pacientes con restricción de crecimiento intrauterino menores de 32 semanas de edad gestacional (OR 4,71; IC 95%: 1,68-13,2).

**Conclusiones.** Se estableció la incidencia de displasia broncopulmonar en nuestra Unidad y se encontró asociada al menor peso de nacimiento y duración de la ventilación. En menores de 32 semanas, la restricción de crecimiento intrauterino constituye un riesgo adicional.

**Palabras clave:** displasia broncopulmonar, recién nacido prematuro, ventilación mecánica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.476>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.476>

a. Departamento de Pediatría, Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:  
Dr. Pablo H. Brener Dik:  
pablo.brener@hiba.org.ar

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-10-2016

Aceptado: 6-3-2017

### INTRODUCCIÓN

Los avances en la atención perinatal producidos en las últimas dos décadas han contribuido a un aumento en la supervivencia de los recién nacidos (RN) de muy bajo peso al nacer.<sup>1,2</sup> Uno de los grandes desafíos de la neonatología actual es continuar disminuyendo la mortalidad sin que esto tenga como consecuencia un incremento de las complicaciones.<sup>1,2</sup> La morbilidad respiratoria asociada a la prematuridad no está disminuyendo concomitantemente con la mejoría de otros resultados adversos neonatales.<sup>1</sup> La displasia broncopulmonar (DBP) es la secuela pulmonar crónica más frecuente en esta población y está asociada a diversos factores de riesgo que, sumados a la inmadurez de la vía aérea, provocan una alteración del crecimiento de esta y de los capilares pulmonares, lo que da lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.<sup>3,4</sup>

Se realizan grandes esfuerzos tanto en investigación como en la asistencia perinatal para intentar disminuir la incidencia de DBP, con la implementación de distintas estrategias: tratamientos maternos (uteroinhibidores y corticoides prenatales), mejor atención en el parto (vía y estabilización inicial), drogas en la etapa neonatal (surfactante, vitamina A, corticoides, cafeína, etc.), nuevas modalidades ventilatorias, control de la infección nosocomial, mejora de los aspectos nutricionales, etc.<sup>5-7</sup> Al ser la causa más frecuente de morbilidad respiratoria en RN prematuros que sobreviven al período neonatal, resulta de interés conocer su incidencia en las unidades neonatales, además de identificar los factores

**Cómo citar:** Brener Dik PH, Niño Gualdrón YM, Galletti MF, et al. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):476-482.

que pueden desencadenar su desarrollo en estos niños. No obstante, tanto su incidencia como los factores de riesgo asociados podrían ir modificándose a través del tiempo, luego de implementar las estrategias mencionadas.<sup>7,8</sup> Si bien la bibliografía disponible en este campo es amplia y muy extensa,<sup>3,8-11</sup> realizar una revisión periódica de la incidencia y los factores de riesgo asociados a DBP en cada unidad neonatal resulta importante a la hora de reevaluar las estrategias de prevención.

Nuestro objetivo fue estimar la incidencia de DBP en pacientes menores de 1500 gramos nacidos en nuestra Unidad Neonatal durante los últimos 5 años y analizar los factores de riesgo asociados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Estudio observacional y analítico sobre una cohorte retrospectiva.

**Población:** Se incluyó en el estudio a todos los RN vivos en el Hospital Italiano de Buenos Aires, con peso al nacer menor de 1500 gramos, durante el período comprendido entre el 1° de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. Se excluyeron los pacientes en los cuales no figuraba la variable de resultado primaria en la base secundaria utilizada.

**Recolección de datos:** Para la realización del presente estudio, se utilizaron datos extraídos de una base secundaria de RN prematuros. Este grupo de pacientes nacidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires son incluidos en la base de datos de la Red Neonatal Neocosur,<sup>12</sup> que incluye prematuros con peso menor de 1500 gramos independientemente de su edad gestacional (EG). El registro de variables demográficas y resultados clínicos se realiza en forma prospectiva y sistemática. Se recabaron, para nuestro estudio, las siguientes variables para analizar: embarazo múltiple, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), definido como crecimiento por debajo del percentil 3 en las curvas de Fenton, curso completo de corticoides prenatales, corioamnionitis, EG, peso al nacer (PN), Apgar al 5<sup>to</sup> minuto, sexo, uso de oxígeno, uso de presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés), uso de asistencia respiratoria mecánica (ARM), uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), días con ARM, uso de surfactante pulmonar (al menos, una dosis), sepsis, enterocolitis necrotizante (ECN) mayor que el estadio II de Bell o igual, ductus arterioso persistente (DAP) que haya recibido tratamiento.

FIGURA 1. Flujograma de pacientes



**Variable primaria de resultado:** DBP recabada como variable dicotómica. Se definió como requerimiento de fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) mayor de 0,21 durante 28 días. Además, se recabó la presencia de DBP moderada o grave como requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional en sobrevivientes. Para analizar su asociación con las otras variables, se excluyeron los pacientes fallecidos. La mayoría de los estudios clínicos prospectivos utilizan el resultado combinado de DBP y/o muerte, ya que ambas variables compiten entre sí. Los prematuros que fallecen tempranamente no podrán desarrollar DBP. Un centro con tasas bajas de esta afección podría tener una mortalidad muy alta; por el contrario, los centros con baja mortalidad podrían tener alta tasa de DBP. De incluir a los fallecidos, podría ocurrir una falsa subestimación (incluso protección) en la asociación con ciertos factores de riesgo.

**Análisis estadístico:** Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas y, sobre la base de su distribución, se reportaron como media y desvío estándar o como mediana y rango intercuartilo. Para variables dicotómicas, se calcularon medidas de frecuencia y se reportaron como porcentajes. Se realizó el cálculo de incidencia de DBP y de mortalidad. Se realizó un análisis univariado para estudiar la asociación entre la variable primaria de resultado con las otras recabadas en el estudio. Se utilizó T-Test o Mann-Whitney (según su distribución) para analizar variables continuas y el test de  $\chi^2$  para variables dicotómicas. Por último, se realizó un análisis multivariado de regresión logística para establecer variables independientes asociadas a DBP, ajustando por otras estudiadas en el trabajo que arrojaran significancia estadística en el análisis univariado. Se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$  y el análisis se realizó con el programa STATA 13.

**Consideraciones éticas:** El protocolo de estudio fue aprobado en mayo de 2016 por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación de la Institución.

## RESULTADOS

Durante el período estudiado, nacieron 252 pacientes en nuestro Hospital con criterio de elegibilidad. Fueron excluidos 7 pacientes por falta del dato de la variable primaria, con lo cual 245 pacientes fueron incluidos en el estudio (véase la Figura 1). Las características demográficas de la población se presentan en la Tabla 1. Un total

de 73 pacientes cumplieron con la definición de nuestra variable primaria de resultado, con lo cual la incidencia de DBP fue de 29,7%. La incidencia de DBP moderada/grave en sobrevivientes fue de 22%. Fallecieron 42 pacientes durante el período estudiado, por lo que la mortalidad global fue de 17,1%. Excluidos los pacientes que fallecieron, se utilizaron 203 pacientes para el análisis, para buscar una asociación entre DBP y factores de riesgo.

Se realizaron análisis univariados para evaluar la asociación entre factores de riesgo y requerimiento de oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de edad posconcepcional. Este último se presenta en la Tabla 2. La DBP moderada/grave se asoció significativamente a presentar menor EG, menor PN y al sexo masculino. Los pacientes con DBP moderada/grave tuvieron, en forma significativa, mayor uso de CPAP, ARM, surfactante pulmonar, VAFO y persistieron más tiempo con ARM. Además, presentaron significativamente mayor frecuencia de sepsis y DAP. Por el contrario, no se encontró asociación con embarazo múltiple, RCIU, corticoides prenatales, presencia de corioamnionitis o haber presentado ECN. Sin embargo, al estratificar a la población según EG ( $< 32$  semanas), el grupo de bebés que presentó RCIU mostró una asociación con DBP moderada/grave 4 veces mayor que el grupo que no padeció RCIU (OR

TABLA 1. Variables demográficas de la población

Variable		Total de la población (n= 245)
EG (semanas)	media $\pm$ DE	28,8 $\pm$ 2,9
PN (gramos)	media $\pm$ DE	1058 $\pm$ 284
Sexo femenino	n (%)	123 (50,2)
Pacientes gemelares	n (%)	93 (38)
Corioamnionitis* (n analizada= 134)	n (%)	20 (15)
Corticoide prenatal* (n analizada= 232)	n (%)	194 (86)
RCIU	n (%)	61 (25)
Cesárea* (n analizada= 243)	n (%)	223 (92)
Apgar al 5º minuto mediana (RIC)		8 (7-9)

EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartilo.

\* n analizada menor que la población de estudio por falta de datos en la base secundaria utilizada.

4,71; IC 95%: 1,68-13,2). El grupo de pacientes con DBP moderada/grave recibió cafeína más frecuentemente (OR 2,8; IC 95%: 1,4-5,7) (últimos dos análisis realizados *post hoc*).

Se realizó, además, un análisis multivariado por regresión logística, que se presenta en la Tabla 3. El menor PN y el tiempo de duración de la ARM se asociaron significativamente a presentar DBP moderada/grave, luego de ajustar por sexo, requerimiento de ARM y surfactante, haber presentado DAP y sepsis tardía. Cada día de ventilación mecánica aumentó un 8% la asociación con DBP moderada/grave, independientemente del resto de las variables incluidas en el modelo.

Se analizó, por último, el grupo de fallecidos (n= 42). Su EG fue  $26 \pm 3$  semanas y su PN,  $729 \pm 239$  gramos, ambos significativamente menores comparados con los sobrevivientes ( $p < 0,001$ ). Utilizaron ARM el 98%, surfactante el 91%, presentaron DAP un 60% y sepsis tardía un 54%. Solo 7 pacientes fallecieron luego de haber presentado DBP.

## DISCUSIÓN

La DBP es una enfermedad de origen multifactorial, que afecta, sobre todo, a bebés prematuros y se presenta de manera inversamente proporcional a la EG y al PN.<sup>3,4</sup> El progresivo aumento en la supervivencia de neonatos de muy bajo peso ha dado lugar a un aumento en el número de niños con riesgo de desarrollarla.<sup>1,2</sup>

En el presente trabajo, su tasa de incidencia en nuestra Unidad Neonatal se encuentra dentro del rango descrito en otras redes neonatales, más allá de que puede variar de un centro a otro. La red neonatal de los National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos (EE. UU.) reporta un aumento de la incidencia de DBP (definida como requerimiento de oxígeno a las 36 semanas) en los últimos 20 años y la sitúa por sobre un 40% para prematuros nacidos entre 22 y 28 semanas.<sup>1</sup> Además, en un reciente reporte, la red sudamericana Neocosur presenta una incidencia de DBP (definida de igual manera) del 25% en RN menores de 1500 gramos.<sup>2</sup>

TABLA 2. Análisis univariado. Displasia broncopulmonar moderada-grave. N= 203

Variable	Con O <sub>2</sub> a las 36 sem. (n= 45)	Sin O <sub>2</sub> a las 36 sem. (n= 158)	Valor de p	OR (IC 95%)
EG (semanas) media ± DE	27,15 ± 2,3	30,04 ± 2,3	0,001 (*)	NC
PN (gramos) media ± DE	875 ± 186	1198 ± 206	0,001 (*)	NC
Embarazo múltiple n (%)	13 (29)	60 (38)	0,26 (F)	0,66 (0,29-1,42)
Corioamnionitis* n (%) (n analizada =115)	7 (23)	10 (12)	0,12 (F)	2,28 (0,64-7,49)
Corticoide prenatal* n (%) (n analizada =193)	37 (86)	128 (85)	0,90 (F)	1,06 (0,38-3,43)
RCIU n (%)	9 (20)	36 (23)	0,69 (F)	0,85 (0,32-2,01)
Sexo femenino n (%)	15 (33)	90 (57)	0,005 (F)	0,38 (0,17-0,79)
Uso de O <sub>2</sub> n (%)	45 (100)	91 (71)	0,001 (F)	NC
Uso de ARM n (%)	36 (80)	73 (46)	0,001 (F)	4,6 (2-11,6)
Uso de CPAP n (%)	40 (89)	92 (58)	0,001 (F)	5,7 (2-19,5)
Uso de surfactante n (%)	36 (80)	65 (41)	0,001 (F)	5,7 (2,5-14,3)
Días de ARM mediana (RIC 25-75)	20,5 (7-39)	2,5 (1-5,5)	0,001 (¥)	NC
Ventilación de alta frecuencia n (%)	16 (35)	10 (6)	0,001 (F)	8,1 (3-22)
Sepsis tardía n (%)	21 (52)	32 (30)	0,015 (F)	2,5 (1,09-5,6)
Sepsis precoz n (%)	4 (8,9)	0 (0)	0,001 (F)	NC
DAP n (%)	21 (47)	38 (24)	0,003 (F)	2,7 (1,3-5,8)
ECN n (%)	5 (11)	8 (5)	0,14 (F)	2,3 (0,5-8,6)

EG: edad gestacional; NC: no corresponde; PN: peso de nacimiento; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; ARM: asistencia respiratoria mecánica; DAP: ductus arterioso persistente; ECN: enterocolitis necrotizante; O<sub>2</sub>: oxígeno.  
(\*) T-test. (F) Chi<sup>2</sup>. (¥) Mann-Whitney.

\* n analizada menor que la población de estudio por falta de datos en la base secundaria utilizada.

Los pacientes fallecidos eran más pequeños e inmaduros comparados con los sobrevivientes. Tuvieron altas tasas de utilización de ARM, surfactante, DAP y sepsis, a pesar de presentar menor incidencia de DBP, por haber fallecido antes de poder padecerla. Estos datos sustentan el haber excluido a este grupo para el análisis de factores de riesgo. De lo contrario, se hubieran encontrado como protectores varios factores que resultaron asociados a la variable primaria.

Es importante identificar al subgrupo de pacientes con DBP moderada/grave, ya que su pronóstico es peor comparado con los que tienen DBP leve.<sup>13</sup> Por esto es que, si bien se realizó el análisis para buscar factores de riesgo asociados a ambos subgrupos, se reportaron los resultados encontrados en los pacientes con DBP moderada/grave.

La EG y el PN resultaron significativamente más bajos en pacientes con DBP, como era esperable. Los varones incluidos en nuestro estudio tuvieron mayor incidencia que las niñas, aunque esta asociación se perdió al ajustar por otras variables. Es conocido que el sexo masculino se asocia a mayor morbilidad neonatal en neonatología.<sup>14</sup> En varios estudios previos, el uso de corticoides prenatales ha disminuido significativamente la morbilidad neonatal, pero no ha disminuido la enfermedad pulmonar crónica.<sup>5,15</sup> En nuestro medio, se encontró una alta tasa de uso de estos, sin asociación con la variable de resultado primaria.

Un resultado interesante de este trabajo es que, al analizar la población total, no se encontró asociación con RCIU. No obstante, en el estrato de EG menor de 32 semanas, la asociación del grupo de pacientes con RCIU a DBP moderada/grave fue mayor de 4 veces comparado con los pacientes sin RCIU. La asociación entre RCIU y DBP ha sido reportada por varios grupos.<sup>16-18</sup> Es probable que, como factor de riesgo, la RCIU pierda su preponderancia entre los niños con mayor EG y,

por lo tanto, más maduros, al comportarse esta última variable como un modificador de efecto para esta asociación.

Existe evidencia del rol que juega la inflamación en la patogenia de la DBP. Esto se debería a una falla en la regulación y el control de la respuesta inflamatoria y, si bien es un aspecto controversial, la corioamnionitis podría predisponerla.<sup>11,19</sup>

En nuestro trabajo, las madres de pacientes con DBP tuvieron el doble de corioamnionitis; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. La infección sistémica incrementa los niveles de agentes vasodilatadores, prostaglandinas y otros mediadores que se han asociado a un aumento de la apertura del DAP y a una mayor incidencia de DBP.<sup>3,5,7,9-11</sup> Ambas variables (inflamación, representada por sepsis y DAP) se asociaron a DBP en nuestro estudio, aunque estos resultados no se mantienen al realizar el análisis multivariado.

La utilización de oxígeno y ARM se han considerado, desde hace mucho tiempo, dentro de los factores más importantes en la patogenia de esta entidad.<sup>20-22</sup> El efecto de la hiperoxia a través de radicales libres en los prematuros se ve favorecido por una disminución de mecanismos antioxidantes en este grupo de niños.<sup>3,20,21</sup>

El estudio aleatorizado SUPPORT comparó dos rangos de objetivos de saturación de oxígeno en prematuros menores de 28 semanas durante toda su internación.<sup>23</sup> Estos autores reportaron que, si bien el rango bajo (85-89%) disminuyó el riesgo de retinopatía del prematuro y DBP, se asoció a mayor mortalidad. Además, si bien la DBP es infrecuente en RN que no han recibido soporte ventilatorio mecánico, actualmente, se reconoce su desarrollo en pacientes sin enfermedad pulmonar grave inicial.<sup>3,10,24</sup> El exceso de volumen corriente en cada ciclo conduce al denominado "volutrauma", caracterizado por una sobredistensión de la membrana alveolocapilar, desarrollo de una reacción inflamatoria, edema intersticial e inactivación de surfactante.<sup>22</sup> En nuestro estudio, tanto la utilización de oxígeno como el requerimiento de ventilación asistida y surfactante pulmonar (como expresión de gravedad del síndrome de dificultad respiratoria inicial) se asociaron a DBP en el análisis univariado.

En la última década, la DBP clásica, descrita hace más de 40 años,<sup>25</sup> ha ido reemplazándose por formas más leves de lesión pulmonar crónica, denominada "nueva DBP".<sup>3,10,24</sup> Sus características

Tabla 3. Análisis multivariado. Displasia pulmonar moderada-grave. N= 203

Variable	ORa (IC 95%)	Valor de p
PN	0,994 (0,991-0,997)	0,001
Sexo femenino	0,63 (0,15-2,58)	0,52
Uso de ARM	0,85 (0,11-6,26)	0,87
Uso de surfactante	1,85 (0,31-11,08)	0,49
Duración de la ARM	1,08 (1,01-1,15)	0,02
DAP	0,63 (0,13-3,01)	0,57
Sepsis tardía	0,59 (0,14-2,53)	0,48

principales consisten en presentarse en niños más inmaduros y de menor PN, con menor cantidad de alvéolos y capilares, ventilación mecánica gentil con menor requerimiento de oxígeno.<sup>3,10,24</sup> Esta presentación tiene mejor pronóstico y menos secuelas a largo plazo, aunque la incidencia no ha disminuido.<sup>1,3,10</sup> La población de pacientes con DBP moderada/grave estudiada en nuestro trabajo presenta dichas características de inmadurez reflejadas en las medias de EG y PN. Más allá de que el 80% de este grupo de pacientes requirió ARM y administración de surfactante pulmonar, resulta interesante destacar el hecho de que estos dos factores no se asociaron de manera independiente a DBP, mientras que sí lo hizo la duración de la ventilación mecánica. De nuestros datos puede desprenderse que el tiempo de permanencia con ARM, probablemente, juega un rol preponderante e interviene en la patogénesis de la DBP. Nuestros hallazgos concuerdan con los de Gagliardi et ál., quienes, en un análisis de 1260 RN menores de 1500 gramos, encontraron que la tasa de intubación inicial no se asociaba a DBP y que la ventilación asistida prolongada era el factor de riesgo asociado a ella.<sup>26</sup> Estos resultados nos estimulan a tener una estrategia proactiva para la extubación temprana y se comienza a pensar en ella desde el mismo momento en que cada paciente prematuro recibe ventilación mecánica.

Existe bibliografía acerca de drogas que se han estudiado para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica del RN prematuro.<sup>6</sup> Un reconocido estudio que aleatorizó a más de 2000 prematuros a recibir cafeína o placebo encontró que no administrarla cuando estaba indicada aumentaba el riesgo de desarrollar DBP.<sup>27</sup> Se suele concluir que la cafeína debe darse a todo RN prematuro para prevenir DBP, lo cual es una interpretación errónea del estudio citado. En nuestra cohorte, se encontró una asociación significativa entre haber recibido cafeína y presentar DBP moderada/grave; sin embargo, este resultado debe ser interpretado con suma cautela debido al diseño retrospectivo de nuestro estudio. Es razonable plantear que la asociación se debe a que se indicó cafeína a los prematuros más extremos, quienes tienen más riesgo de desarrollar DBP.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones y fortalezas. La disponibilidad de abundante bibliografía sobre el tema podría cuestionar la utilidad del trabajo. De todos modos, tanto la incidencia como los factores de riesgo y el

manejo de estos pacientes van modificándose a través del tiempo. Un reciente trabajo, incluso, objeta las definiciones actuales de DBP y propone un cambio hacia otra que correlacione con la morbilidad respiratoria en la infancia.<sup>28</sup> Entonces, parece necesaria la realización de estudios como el presente en busca de factores de riesgo, ya conocidos o nuevos, para poder elaborar nuevas estrategias de prevención, como podría ser la extubación precoz para evitar, así, la permanencia innecesaria de pacientes con ARM y disminuir la posibilidad de progresión hacia la enfermedad pulmonar crónica. Debido a su diseño retrospectivo y observacional, no es posible establecer causalidad entre los factores de riesgo estudiados y DBP. No obstante, el hecho de haber utilizado una base secundaria de recolección prospectiva nos asegura alta confiabilidad en los datos y la incorporación al estudio de un porcentaje cercano al 100% de todos los pacientes con criterio de inclusión. Por lo tanto, existe alta presunción de veracidad al momento de ponderar estos resultados. Teniendo en cuenta que, para el manejo de la enfermedad pulmonar crónica, en ocasiones, son necesarios tiempos prolongados de asistencia respiratoria, podría dificultarse la interpretación de nuestros resultados. Aunque teniendo en cuenta la EG media (27 semanas) y el rango intercuartilo de permanencia con ARM (7-39 días) en nuestros pacientes con DBP, es más probable que este tiempo haya ocurrido anteriormente y no en forma posterior a este diagnóstico.

Para concluir, se ha establecido la incidencia de DBP en nuestra Unidad y se ha encontrado una asociación con diversos factores de riesgo. El menor PN y la duración de la ventilación mecánica resultan factores de riesgo independientes para el desarrollo de DBP moderada/grave. En menores de 32 semanas de EG, la presencia de RCIU constituye una variable de riesgo adicional. ■

## REFERENCIAS

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314(10):1039-51.
2. Fernández R, D'Aprémont I, Domínguez M, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):405-12.
3. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(3):213-24.
4. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr* 2013;79(4):262.e1-6.



5. Greenough A, Ahmed N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2013;41(1): 119-26.
6. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, et al. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol* 2014;34(9):705-10.
7. Payne N, Finkelstein M, Liu M, et al. NICU Practices and Outcomes Associated With 9 Years of Quality Improvement Collaboratives. *Pediatrics* 2010;125(3):437-46.
8. Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, et al. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013;89(Suppl 1): S69-73.
9. Gursoy T, Hayran M, Derin H, et al. A Clinical Scoring System to Predict the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol* 2015;32(7):659-66.
10. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8(1):63-71.
11. Speer C. Chorioamnionitis, Postnatal Factors and Proinflammatory Response in the Pathogenetic Sequence of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* 2009;95(4): 353-61.
12. Grupo Colaborativo Neocosur. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002;22(1):2-7.
13. Hirata K, Nishihara M, Shiraiishi J, et al. Perinatal factors associated with long term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F314-9.
14. Marshall G, Tapia J, D' Apremont I, et al. A New Score for Predicting Neonatal Very Low Birth Weight Mortality Risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinatol* 2005;25(9):577-82.
15. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
16. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, et al. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269(1):40-4.
17. Eriksson L, Haglund B, Odland V, et al. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2015;104(3):259-63.
18. Lal M, Manketlow B, Draper E, et al. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2003;111(3):483-7.
19. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42(1):155-65.
20. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia and oxidative stress: are we closer to an understanding of the pathogenesis of BPD? *Acta Paediatr* 1997;86(12):1277-82.
21. Davis JM. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(437):23-5.
22. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator- induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7(5):353-60.
23. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1959-69.
24. Jobe A. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):167-72.
25. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276(7):357-68.
26. Gagliardi L, Bellù R, Lista G, et al. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F30-5.
27. Schmidt B, Roberts R, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112-21.
28. Poindexter B, Feng R, Schmidt B, et al. Comparisons and limitations of current definitions of Bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(12):1822-30.

*“Sobre lo que no se puede hablar, hay que callar.”*

Ludwig Wittgenstein

# Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors

Pablo H. Brener Dik, M.D.<sup>a</sup>, Yeimy M. Niño Gualdron, M.D.<sup>a</sup>, María F. Galletti, M.D.<sup>a</sup>, Carolina M. Cribioli, M.D.<sup>a</sup> and Gonzalo L. Mariani, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Bronchopulmonary dysplasia is the most common chronic pulmonary sequela among very low birth weight infants. The objective of this study was to estimate its incidence in our Neonatal Unit over the past 5 years and analyze associated risk factors.

**Population and methods.** An observational and analytical study was conducted in a retrospective cohort, using data obtained from a prospective database of infants born at Hospital Italiano de Buenos Aires with a birth weight of less than 1500 grams between January 2010 and December 2014. The incidence of bronchopulmonary dysplasia and its association with several secondary outcome measures were studied.

**Results.** Two hundred and forty-five patients were included. The incidence of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia was 22%, and it was associated with a younger gestational age and lower birth weight. A significant association was observed with surfactant use, mechanical ventilation requirement, and length of mechanical ventilation. Patients with moderate/severe bronchopulmonary dysplasia had a higher incidence of patent ductus arteriosus and late-onset sepsis. A lower birth weight (adjusted odds ratio [aOR]: 0.99, 95% confidence interval [CI]: 0.991-0.997,  $p < 0.001$ ) and the length of mechanical ventilation (aOR: 1.08, 95% CI: 1.01-1.15,  $p < 0.01$ ) remained associated following adjustment for other outcome measures. In addition, an association was observed among patients with intrauterine growth restriction born at less than 32 weeks of gestational age (OR: 4.71, 95% CI: 1.68-13.2).

**Conclusions.** The incidence of bronchopulmonary dysplasia in our unit was associated with a lower birth weight and the length of mechanical ventilation. Among infants born at less than 32 weeks of gestation, intrauterine growth restriction accounted for an additional risk.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, preterm infant, mechanical ventilation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.476>

a. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:  
Pablo Brener Dik, M.D.:  
pablo.brener@hiba.org.ar

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 10-11-2016  
Accepted: 3-6-2017

**To cite:** Brener Dik PH, Niño Gualdron YM, Galletti MF, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):476-482.

## INTRODUCTION

Advances made in perinatal care over the past two decades have contributed to increase the rate of survival among very low birth weight newborn infants (NBIs).<sup>1,2</sup> One of the major challenges in current neonatology is to continue reducing mortality without increasing the resulting complications.<sup>1,2</sup> Respiratory morbidity associated with prematurity has not decreased alongside the improvement in other neonatal adverse outcomes.<sup>1</sup> Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most common pulmonary sequela in this population and is associated with several risk factors that, together with immature airways, result in an altered airway and pulmonary capillary development, thus causing a varying degree of limited pulmonary function.<sup>3,4</sup>

Major efforts are made both in the context of research and perinatal care as an attempt to reduce the incidence of BPD by means of different strategies: maternal management (tocolytic agents and antenatal corticosteroids), improved attendance at delivery (route and initial stabilization), neonatal drugs (surfactant, vitamin A, corticosteroids, caffeine, etc.), new ventilation modes, management of nosocomial infections, improved nutritional aspects, etc.<sup>5-7</sup> Given that BPD is the most common cause of respiratory morbidity among preterm NBIs surviving the neonatal period, it is very interesting to establish its incidence in neonatal units and also identify risk factors in these infants. However, both the incidence of BPD and its associated risk factors may change over time, once strategies mentioned here are

implemented.<sup>7,8</sup> Although there is a very extensive and plenty bibliography available in this field,<sup>3,8-11</sup> it is important to conduct a periodic review of BPD incidence and its risk factors in each neonatal unit to reassess prevention strategies.

The objective of this study was to estimate the incidence of BPD among infants born with a weight of less than 1500 grams at our Neonatal Unit over the past 5 years and analyze associated risk factors.

## MATERIAL AND METHODS

**Design:** Observational and analytical study conducted in a retrospective cohort.

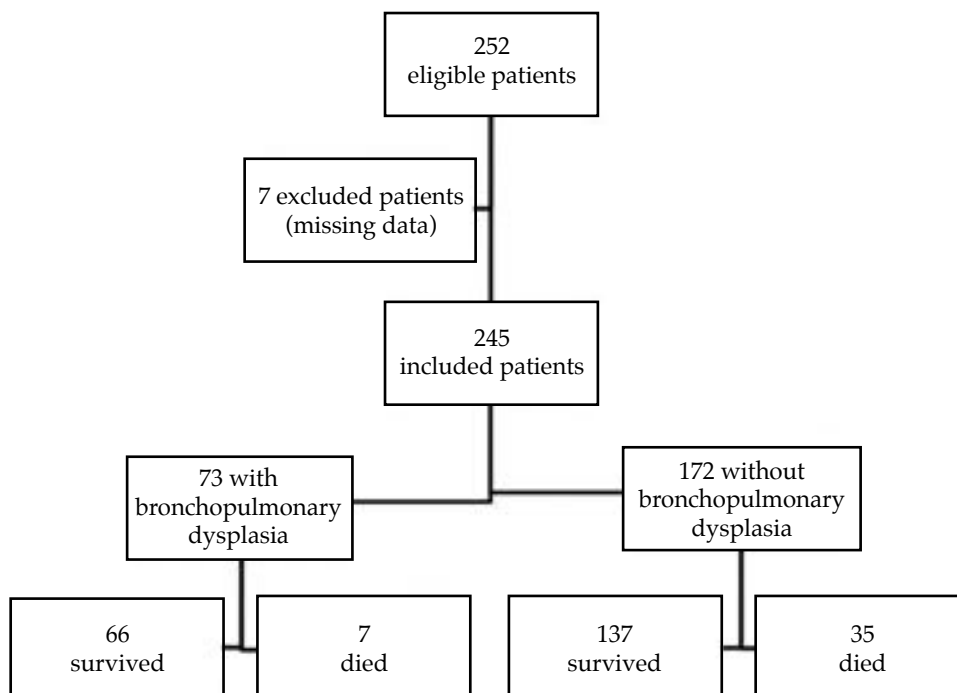
**Population:** All live NBIs born at Hospital Italiano de Buenos Aires with a birth weight of less than 1500 grams in the period between January 1<sup>st</sup>, 2010 and December 31<sup>st</sup>, 2014 were included. Patients for whom the primary outcome measure was missing from the secondary database were excluded.

**Data collection:** For this study, data were obtained from a secondary preterm NBI database. This group of patients born at Hospital Italiano de Buenos Aires is included in the Neocosur Neonatal Network database,<sup>12</sup> which includes preterm infants with a birth weight of less than 1500 grams, regardless of their

gestational age (GA). Demographic outcome measures and clinical outcomes are recorded prospectively and systematically. For this study, the following outcome measures were collected and analyzed: multiple pregnancy, intrauterine growth restriction (IUGR), defined as growth below the 3<sup>rd</sup> percentile as per Fenton's growth curves, full course of antenatal corticosteroids, chorioamnionitis, GA, birth weight (BW), Apgar score at 5 minutes, sex, use of oxygen, use of continuous positive airway pressure (CPAP), use of assisted mechanical ventilation (AMV), use of high frequency oscillatory ventilation (HFOV), days of AMV, use of pulmonary surfactant (at least one dose), sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC) greater than or equal to Bell's stage II, treated patent ductus arteriosus (PDA).

**Primary outcome measure:** BPD recorded as dichotomous outcome measure. It was defined as a fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ) greater than 0.21 over 28 days. The presence of moderate/severe BPD with oxygen requirement at 36 weeks old among survivors was also recorded. Deceased patients were excluded from the analysis to establish its association with other outcome measures. Most prospective clinical trials use the combined outcome of BPD and/or death

FIGURE 1. Flow chart of patients



because they compete with one another. Preterm infants who die early will not develop BPD. Low BPD rates at any given site may mean a very high mortality rate; on the contrary, sites with a low mortality rate may show higher BPD rates. If deceased patients had been included, the association with certain risk factors may have resulted in a false underestimation (including protection).

**Statistical analysis:** Measures of central tendency and dispersion were estimated for continuous outcome measures and, based on their distribution, they were reported as mean and standard deviation or as median and interquartile range. Measures of frequency were estimated for dichotomous outcome measures; they were reported as percentages. BPD incidence and mortality rate were estimated. A univariate analysis was performed to study the association among the primary outcome measure and the other outcome measures recorded in the study. The Student's t test or the Mann-Whitney test were used (depending on distribution) to analyze continuous outcome measures, and the  $\chi^2$  test was used for dichotomous outcome measures. Lastly, a multivariate logistic regression analysis was done to establish independent outcome measures associated with BPD, and adjusting them as per other outcome measures included in this study that resulted statistically significant in the univariate analysis. All *p* values < 0.05 were considered significant, and the analyses were done using the STATA 13 software.

**Ethical considerations:** The study protocol was approved in May 2016 by the site's Ethics Committee for Research Protocols.

## RESULTS

During the study period, 252 patients who met eligibility criteria were born at our hospital. Seven patients were excluded because data for the primary outcome measure were missing, so 245 patients were included in the study (see *Figure 1*). The characteristics of the population are presented in *Table 1*. A total of 73 patients complied with our defined primary outcome measure; therefore, the incidence of BPD was 29.7%. The incidence of moderate/severe BPD among survivors was 22%. Forty-two patients died over the study period; this means overall mortality was 17.1%. Once deceased patients were excluded, 203 patients were included in the analysis to find an association between BPD and risk factors.

Univariate analyses were done to assess the association between risk factors and oxygen requirement at 28 days old and 36 weeks old. This analysis is described in *Table 2*. Moderate/severe BPD showed a significant association with a younger GA, a lower BW, and male sex. Patients with moderate/severe BPD showed a significantly higher use of CPAP, AMV, pulmonary surfactant, and HFOV, and their length of AMV was longer. They also had a significantly higher rate of sepsis and PDA. On the contrary, no association was observed with multiple pregnancy, IUGR, antenatal corticosteroids, chorioamnionitis or NEC. However, once the population was stratified by GA (< 32 weeks), the association with moderate/severe BPD was 4 times higher in the group of infants with IUGR than in the group of infants without this condition (odds ratio [OR]: 4.71, 95% confidence interval [CI]: 1.68-13.2). The group of patients with moderate/severe BPD received caffeine more frequently (OR: 2.8, 95% CI: 1.4-5.7) (the latter two analyses were done *post hoc*).

A multivariate logistic regression analysis was also done, which is described in *Table 3*. A lower BW and the length of AMV were significantly associated with moderate/severe BPD once data were adjusted for sex, AMV and surfactant requirement, having had PDA, and late-onset sepsis. Each day of mechanical ventilation

TABLE 1. Population demographic outcome measures

Outcome measure		Overall population (n= 245)
GA (weeks)	mean $\pm$ SD	28.8 $\pm$ 2.9
BW (grams)	mean $\pm$ SD	1058 $\pm$ 284
Female sex	n (%)	123 (50.2)
Twins	n (%)	93 (38)
Chorioamnionitis* (studied n= 134)	n (%)	20 (15)
Antenatal corticosteroids* (studied n= 232)	n (%)	194 (86)
IUGR	n (%)	61 (25)
C-section* (studied n= 243)	n (%)	223 (92)
Apgar score at 5 m, median (IQR)		8 (7-9)

GA: gestational age; BW: birth weight;

IUGR: intrauterine growth restriction;

SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

\* Studied n was lower than the study population due to data missing from the secondary database.

increased the association with moderate/severe BPD by 8%, regardless of the other outcome measures included in the model.

Finally, the group of deceased patients was analyzed (n= 42). Their GA was  $26 \pm 3$  weeks and their BW was  $729 \pm 239$  grams, both significantly lower to those of survivors ( $p < 0.001$ ). Also, 98% of them required AMV, 91% used surfactants, 60% had PDA, and 54% developed late-onset sepsis. Only 7 patients died after having developed BPD.

## DISCUSSION

BPD is a disease of multifactorial origin that mostly affects preterm infants, and is inversely proportional to GA and BW.<sup>3,4</sup> The progressive increase in survival of very low birth weight infants has resulted in an increase in the number of infants at risk of developing BPD.<sup>1,2</sup>

In this study, the incidence rate of BPD in our Neonatal Unit is within the range described by other neonatal networks, although it may vary from one site to the other. The neonatal research

network of the United States National Institutes of Health (NIH) reported an increase in the incidence of BPD (defined as oxygen requirement at 36 weeks) in the past 20 years and that it is above 40% among preterm infants born between 22 and 28 weeks of GA.<sup>1</sup> In addition, a recent report of the South American Neocosur Neonatal Network reported a 25% incidence of BPD (as defined above) among NBIs with a birth weight of less than 1500 grams.<sup>2</sup>

Deceased patients were younger and more immature compared to those who survived. Their rates of AMV requirement, surfactant use, PDA and sepsis were higher, although their incidence of BPD was lower because they died before developing it. These data support the fact that they had to be excluded from the risk factor analysis. Otherwise, several factors associated with the primary outcome measure would have been considered protective factors.

It is important to identify the subgroup of patients with moderate/severe BPD because their

TABLE 2. Univariate analysis. Moderate/severe bronchopulmonary dysplasia. N= 203

Outcome measure	With O <sub>2</sub> at 36 weeks (n= 45)	Without O <sub>2</sub> at 36 weeks (n= 158)	P value	OR (95% CI)
GA (weeks) mean $\pm$ SD	27.15 $\pm$ 2.3	30.04 $\pm$ 2.3	0.001 (*)	NC
BW (grams) mean $\pm$ SD	875 $\pm$ 186	1198 $\pm$ 206	0.001 (*)	NC
Multiple pregnancy, n (%)	13 (29)	60 (38)	0.26 (F)	0.66 (0.29-1.42)
Chorioamnionitis,* n (%) (studied n =115)	7 (23)	10 (12)	0.12 (F)	2.28 (0.64-7.49)
Antenatal corticosteroids,* n (%) (studied n =193)	37 (86)	128 (85)	0.90 (F)	1.06 (0.38-3.43)
IUGR n (%)	9 (20)	36 (23)	0.69 (F)	0.85 (0.32-2.01)
Female sex, n (%)	15 (33)	90 (57)	0.005 (F)	0.38 (0.17-0.79)
O <sub>2</sub> requirement, n (%)	45 (100)	91 (71)	0.001 (F)	NC
AMV requirement, n (%)	36 (80)	73 (46)	0.001 (F)	4.6 (2-11.6)
CPAP requirement, n (%)	40 (89)	92 (58)	0.001 (F)	5.7 (2-19.5)
Surfactant requirement, n (%)	36 (80)	65 (41)	0.001 (F)	5.7 (2.5-14.3)
Days of AMV median (IQR 25-75)	20.5 (7-39)	2.5 (1-5.5)	0.001 (¥)	NC
High frequency ventilation, n (%)	16 (35)	10 (6)	0.001 (F)	8.1 (3-22)
Late-onset sepsis, n (%)	21 (52)	32 (30)	0.015 (F)	2.5 (1.09-5.6)
Early sepsis, n (%)	4 (8.9)	0 (0)	0.001 (F)	NC
PDA, n (%)	21 (47)	38 (24)	0.003 (F)	2.7 (1.3-5.8)
NEC, n (%)	5 (11)	8 (5)	0.14 (F)	2.3 (0.5-8.6)

GA: gestational age; NA: not applicable; BW: birth weight; IUGR: intrauterine growth restriction; AMV: assisted mechanical ventilation; PDA: patent ductus arteriosus; NEC: necrotizing enterocolitis; O<sub>2</sub>: oxygen.

(\*) T test. (F)  $\chi^2$  test. (¥) Mann-Whitney test.

\* Studied n was lower than the study population due to data missing from the secondary database.

prognosis is worse compared to those with mild BPD.<sup>13</sup> For this reason, although analyses were done to look for associated risk factors in both subgroups, only results observed in patients with moderate/severe BPD were reported.

GA and BW were significantly lower among patients with BPD, as expected. BPD incidence was higher among male patients included in this study than girls, although such association was lost once adjustment for other outcome measures was done. It is known that male sex is associated with a higher morbidity and mortality in neonatology.<sup>14</sup> Several prior studies showed that antenatal corticosteroids significantly reduced neonatal morbidity and mortality, but not chronic pulmonary disease.<sup>5,15</sup> In our setting, a high rate of antenatal corticosteroid use was observed but there was no association with the primary outcome measure.

An interesting result of this article is that, once the overall population is analyzed, no association with IUGR was established. However, in the group of NBIs born at less than 32 weeks of GA, the association of IUGR and moderate/severe BPD was 4 times higher than in the group of infants without this condition. The association between IUGR and BPD has been reported in several groups.<sup>16-18</sup> As a risk factor, IUGR is most likely less relevant among NBIs born at an older GA, i.e. more mature infants, given that the latter outcome measure acts as a modifier of this association.

There is evidence of the role played by inflammation in BPD pathogenesis. This may be the result of a failure in the regulation and control of inflammatory response and, although controversial, chorioamnionitis may be a predisposing factor.<sup>11,19</sup>

In our study, the rate of chorioamnionitis was twice as high among mothers of patients with BPD; however, such difference was not statistically significant. Systemic infection increases the levels of vasodilators, prostaglandins and other mediators that have been associated with an increase in the opening of PDA and an greater incidence of BPD.<sup>3,5,7,9-11</sup> In our study, both outcome measures (inflammation, represented by sepsis, and PDA) were associated with BPD, although these results did not remain once the multivariate analysis was done.

For a long time, oxygen and AMV use have been considered the most important factors in the pathogenesis of BPD.<sup>20-22</sup> The effect of hyperoxia on free radicals in preterm infants is favored by a reduction in antioxidative mechanisms in this group of infants.<sup>3,20,21</sup>

SUPPORT, a randomized study, compared two target ranges of oxygen saturation in preterm infants younger than 28 weeks throughout their hospitalization.<sup>23</sup> The authors reported that, although a low target range (85-89%) reduced the risk of retinopathy of prematurity and BPD, it was associated with a higher mortality. In addition, although BPD is uncommon in NBIs who did not require mechanical ventilation, at present, it has been observed in patients without baseline severe pulmonary disease.<sup>3-10,24</sup> Excess tidal volume in each cycle leads to what is known as "volutrauma," which is characterized by overdistension of alveolar-capillary membrane, inflammatory reaction, interstitial edema, and surfactant inactivation.<sup>22</sup> In our study, oxygen use as well as AMV and pulmonary surfactant use (as a manifestation of severity of baseline respiratory distress syndrome) were associated with BPD in the univariate analysis.

Over the past decade, "classical BPD", described over 40 years ago,<sup>25</sup> has been progressively replaced by milder forms of chronic lung injury called "new BPD."<sup>3,10,24</sup> The main characteristics of this new BPD include its developing in more immature infants with a lower BW, a lower number of alveoli and capillaries, and less aggressive mechanical ventilation with a lower oxygen requirement.<sup>3,10,24</sup> This presentation has a better prognosis and less long-term sequelae, although its incidence has not decreased.<sup>1,3,10</sup> The population of patients with moderate/severe BPD analyzed in our study shares the characteristics of immaturity, which are reflected in mean GA and BW. Although more than 80% of patients in this group required

TABLE 3. Multivariate analysis. Moderate/severe bronchopulmonary dysplasia. N= 203

Outcome measure	aOR (95% CI)	P value
BW	0.994 (0.991-0.997)	0.001
Female sex	0.63 (0.15-2.58)	0.52
AMV requirement	0.85 (0.11-6.26)	0.87
Surfactant requirement	1.85 (0.31-11.08)	0.49
Length of AMV	1.08 (1.01-1.15)	0.02
PDA	0.63 (0.13-3.01)	0.57
Late-onset sepsis	0.59 (0.14-2.53)	0.48

BW: birth weight; AMV: assisted mechanical ventilation; PDA: patent ductus arteriosus.

AMV and pulmonary surfactant administration, it is worth noting that these two factors did not show an independent association with BPD whereas the length of mechanical ventilation did. Based on our data, it may be established that the length of AMV probably plays a relevant role and takes part in the pathogenesis of BPD. Our findings are consistent with those of Gagliardi et al., who analyzed 1260 NBIs with a birth weight of less than 1500 grams and found that the rate of baseline intubation was not associated with BPD and that long-term AMV was a risk factor associated with BPD.<sup>26</sup> These findings encourage us to proactively advocate for early extubation, and to consider it since the very moment each preterm infant is put on mechanical ventilation.

The bibliography includes references to studies on drugs for the prevention of chronic pulmonary disease in preterm NBIs.<sup>6</sup> A well-known study randomized more than 2000 preterm infants to receive caffeine or placebo and found that failure to administer caffeine when indicated increased the risk of BPD.<sup>27</sup> As a conclusion, it is commonly said that caffeine should be administered to all preterm NBIs to prevent BPD, but this is a misinterpretation of the above-mentioned study. In our cohort, a significant association was observed between caffeine use and moderate / severe BPD; however, this finding should be interpreted with the utmost caution because of our study's retrospective design. It is reasonable to consider that such association was the result of caffeine prescription in extremely preterm infants, who are at a higher risk of developing BPD.

Our study poses certain limitations and strengths. The availability of plenty bibliography on this topic may question the usefulness of this study. In any case, the incidence and risk factors of BPD and the management of these patients changes over time. A recent study even refutes present BPD definitions and proposes changing them to one that correlates with respiratory morbidity during infancy.<sup>28</sup> So it seems necessary to conduct studies like this one to search for risk factors, either new or already known, to develop new prevention strategies, such as early extubation, to thus avoid unnecessary AMV use and reduce potential progression to chronic pulmonary disease. Given the study's retrospective and observational design, it is not possible to establish the causality between studied risk factors and BPD. However, the fact that the study used a secondary database with prospective data collection ensures a high level of

data reliability and the inclusion of almost 100% of patients who met inclusion criteria. Therefore, a high level of veracity may be assumed at the time of weighting results. Taking into account that sometimes a prolonged use of assisted ventilation is required for the management of chronic pulmonary disease, the interpretation of our results may be hindered. However, considering the mean GA (27 weeks) and the interquartile range of AMV requirement (7-39 days) in our patients with BPD, it is more likely that such period has occurred before diagnosis, not after it.

To conclude, we established the incidence of BPD in our Neonatal Unit, and an association with several risk factors has been observed. A lower BW and the length of mechanical ventilation are independent risk factors for the development of moderate / severe BPD. Among infants born at less than 32 weeks of GA, the presence of IUGR is an additional outcome measure for risk. ■

## REFERENCES

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314(10):1039-51.
2. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez M, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(5):405-12.
3. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009;80(3):213-24.
4. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr* 2013;79(4):262.e1-6.
5. Greenough A, Ahmed N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med* 2013;41(1):119-26.
6. Beam KS, Aliaga S, Ahlfeld SK, et al. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol* 2014;34(9):705-10.
7. Payne N, Finkelstein M, Liu M, et al. NICU Practices and Outcomes Associated With 9 Years of Quality Improvement Collaboratives. *Pediatrics* 2010;125(3):437-46.
8. Latini G, De Felice C, Giannuzzi R, et al. Survival rate and prevalence of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2013;89(Suppl 1):S69-73.
9. Gursoy T, Hayran M, Derin H, et al. A Clinical Scoring System to Predict the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol* 2015;32(7):659-66.
10. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8(1):63-71.
11. Speer C. Chorioamnionitis, Postnatal Factors and Proinflammatory Response in the Pathogenetic Sequence of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* 2009;95(4):353-61.
12. Grupo Colaborativo Neocosur. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002;22(1):2-7.

13. Hirata K, Nishihara M, Shiraiishi J, et al. Perinatal factors associated with long term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(4):F314-9.
14. Marshall G, Tapia J, D' Apremont I, et al. A New Score for Predicting Neonatal Very Low Birth Weight Mortality Risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinatol* 2005;25(9):577-82.
15. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
16. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, et al. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269(1):40-4.
17. Eriksson L, Haglund B, Odland V, et al. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2015;104(3):259-63.
18. Lal M, Manketlow B, Draper E, et al. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2003;111(3):483-7.
19. Ericson JE, Laughon MM. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin Perinatol* 2015;42(1):155-65.
20. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia and oxidative stress: are we closer to an understanding of the pathogenesis of BPD? *Acta Paediatr* 1997;86(12):1277-82.
21. Davis JM. Role of oxidant injury in the pathogenesis of neonatal lung disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(437):23-5.
22. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002;7(5):353-60.
23. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1959-69.
24. Jobe A. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):167-72.
25. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276(7):357-68.
26. Gagliardi L, Bellù R, Lista G, et al. Do differences in delivery room intubation explain different rates of bronchopulmonary dysplasia between hospitals? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(1):F30-5.
27. Schmidt B, Roberts R, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112-21.
28. Poindexter B, Feng R, Schmidt B, et al. Comparisons and limitations of current definitions of Bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(12):1822-30.



## Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos

*B-type natriuretic peptide: Usefulness in the management of critically-ill neonates*

Dra. Gisela L. Salas<sup>a</sup>, Dra. Mariela Jozefkowicz<sup>a</sup>, Dr. Gustavo S. Goldsmit<sup>a</sup>, Bq. Gabriela Disa<sup>b</sup>, Bq. Alejandra Rodiño<sup>b</sup>, Dra. Susana Rodríguez<sup>c</sup> y Dra. Diana Fariña<sup>d</sup>

### RESUMEN

El péptido natriurético B (PNB) es un péptido responsable de los cambios durante la organogénesis del corazón y en la transición a la vida extrauterina. En la primera semana de vida, los niveles de PNB son altos y se normalizan con el descenso fisiológico del peso. Valores elevados de PNB se han asociado a diferentes patologías.

**Objetivo.** Establecer la relación entre los niveles de PNB y la criticidad y evolución a corto plazo en pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

**Método.** Estudio observacional analítico de una cohorte prospectiva. Se definió criticidad como requerimientos de asistencia respiratoria con fracción inspirada de oxígeno mayor del 50% y/o inotrópicos. Se extrajeron 2 muestras de sangre con 72 h de diferencia.

**Resultados.** Ingresaron 73 pacientes. Según la evolución al séptimo día del ingreso, se los dividió en 2 grupos: pacientes con buena evolución o con evolución grave persistente. La mediana del PNB inicial fue similar en ambos grupos (p: 0,15). La mediana de PNB a las 72 h fue mayor en los pacientes con evolución grave persistente (p: 0,005). Se calculó la diferencia entre ambos valores de PNB ( $\Delta$ PNB: valor de PNB a las 72 h – valor de PNB a la hora cero). El  $\Delta$ PNB presentó valores positivos en los pacientes con evolución grave persistente (X= 1260 pg/ml; rango: 426-2094) y valores negativos en el grupo con buena evolución (X= -967 pg/ml; rango: -1656/-278) (p: 0,0002); sensibilidad: 87%; especificidad: 86%; valor predictivo positivo: 74%; y valor predictivo negativo: 93%.

**Conclusión.** En este grupo de pacientes, el delta de PNB reflejó la evolución a corto plazo.

**Palabras clave:** péptido natriurético B, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.483>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.483>

**Cómo citar:** Salas G, Jozefkowicz M, Goldsmit GS, et al. Péptido natriurético tipo B: utilidad en el manejo de recién nacidos críticamente enfermos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):483-489.

- Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Área de Laboratorio del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Dirección Asociada de Docencia e Investigación del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dra. Gisela L. Salas:  
[gsalaseator@gmail.com](mailto:gsalaseator@gmail.com)

**Financiamiento:**  
Beca de Investigación de la Fundación del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

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

Recibido: 20-10-2016  
Aceptado: 30-3-2017

### INTRODUCCIÓN

El péptido natriurético B (PNB) es un péptido cardíaco liberado por los ventrículos en respuesta a los cambios de presión y/o de volumen ventricular.<sup>1,2</sup>

El PNB es un péptido de 32 aminoácidos, de forma circular, cuyo mecanismo de acción está mediado por el aumento de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Tiene efecto diurético y vasodilatador pulmonar. Tiene un rol importante en la organogénesis cardíaca fetal y en el período de transición del recién nacido (RN).<sup>3,4</sup>

En la primera semana de vida, los niveles están normalmente elevados con valores 12 veces más altos que los maternos, ya que no atraviesa la placenta. Este valor elevado encontrado en RN sanos durante los primeros días de vida tiende a normalizarse en forma conjunta con el descenso fisiológico de peso y alcanza valores similares a los observados en adultos.<sup>5-7</sup>

En la población neonatal, existe una amplia variabilidad en los dosajes de PNB. Varios estudios reportan valores de PNB de entre 200 y 6000 pg/mL. Luego de la primera semana, los valores tienden a normalizarse y llegan a ser menores de 300 pg/mL.<sup>8</sup>

Existen evidencias en adultos de que el aumento del PNB y la fracción terminal del PNB (NT-pro-PNB por sus siglas en inglés) se ha asociado con insuficiencia cardíaca<sup>9,10</sup> y aumento de la mortalidad en sepsis grave y shock séptico.<sup>11</sup>

En la población pediátrica, un aumento drástico de los valores del PNB y NT-pro-PNB se ha asociado a cuadros de compromiso hemodinámico, a la presencia de malformaciones cardíacas congénitas, como así también a su evolución clínica desfavorable.<sup>12-14</sup>

En pacientes con cuadros de hipertensión pulmonar (HTP), el PNB ha demostrado ser útil como marcador pronóstico. Los cambios en los niveles de PNB en el seguimiento longitudinal del paciente parecerían ser más importantes que el valor aislado, aunque este fuera elevado.<sup>15</sup>

En RN prematuros, los valores aumentados de PNB y NT-pro-PNB se han asociado a la presencia de ductus arterioso persistente (DAP)<sup>16,17</sup> y al grado de compromiso hemodinámico.<sup>18,19</sup> Su aumento también se correlaciona con la medida del DAP y el aumento del flujo pulmonar.<sup>20,21</sup>

Hasta el momento, no hay reportes que hayan evaluado el rol de este marcador como predictor de la evolución de los neonatos enfermos o si existe asociación entre los valores de PNB y/o el aumento de este con la falta de estabilización en neonatos que presentan una afección crítica.

La hipótesis de nuestro estudio era que los valores de PNB son más elevados en RN críticamente enfermos y que el descenso de dichos valores se relaciona con buena evolución (BE) y respuesta al tratamiento. La medición de PNB podría ayudar a la decisión del traslado oportuno en este subgrupo a los centros de nivel III, anticipando la necesidad de soporte terapéutico de mayor complejidad.

El objetivo de este estudio fue establecer si existe relación entre los niveles y/o variaciones de PNB y la criticidad y la evolución a corto plazo en pacientes con inestabilidad cardiorrespiratoria internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico de una cohorte prospectiva. Se incluyeron, en el estudio, todos los neonatos que ingresaron a la UCIN, en forma consecutiva y por única vez, que cumplieran con los criterios de inestabilidad hemodinámica.

El estudio se realizó en el Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", hospital de nivel III B de complejidad, durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2013 y el 30 de junio de 2014.

Los criterios de inclusión fueron pacientes

con inestabilidad hemodinámica, definida como requerimientos de asistencia respiratoria mecánica (ARM) con fracción inspirada de oxígeno (FIO<sub>2</sub>) mayor del 50% o requerimientos de ARM, con cualquier FIO<sub>2</sub> más inotrópicos.

Se excluyeron los RN menores de 35 semanas de edad gestacional, pacientes con malformaciones incompatibles con la vida o falta del consentimiento informado.

Se eliminaron todos los pacientes fallecidos antes de las 72 horas.

En todos los casos incluidos, se tomaron 2 muestras de sangre: la primera, en el momento de inclusión al estudio, y la segunda, 72 h después.

Las muestras extraídas consistían en 1,3 ml de sangre recolectadas en tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y fueron centrifugadas en forma inmediata para el dosaje de PNB en plasma. La medición se realizó por enzimoimmunoensayo de micropartículas (equipo AXSYM. Lab. ABOTT) y los valores se reportaron en pg/ml.

Adicionalmente, se recolectaron los datos clínicos basales y de evolución durante los siguientes 7 días desde el ingreso al estudio.

Las variables de estudio incluidas fueron edad en días, sexo, edad gestacional, peso al nacer, puntaje de Apgar, vía de nacimiento, necesidad de derivación, diagnóstico, puntaje de SNAPPE (Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension)- en el ingreso. Para determinar la criticidad y evolución de esta, se midieron requerimiento de ARM, presión media en la vía aérea (mean airway pressure; MAP, por sus siglas en inglés), FIO<sub>2</sub>, índice de oxigenación (IO), uso de inotrópicos, índice inotrópico-vasoactivo (IIV)<sup>22</sup> (dosis: dopamina + dobutamina + 100 x epinefrina + 10 x milrinona + 10000 x vasopresina + 100 x norepinefrina), uso de óxido nítrico inhalado (ONi), requerimiento de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), disfunción hepática y/o renal, presencia de disfunción múltiple de órganos (DMO) y muerte.

Según la condición clínica al séptimo día, se los dividió en 2 grupos a los fines de medir el resultado primario: pacientes con BE o pacientes con evolución grave persistente (EGP), definida como la persistencia de inestabilidad cardiorrespiratoria a pesar del tratamiento (requerimientos de ARM e inotrópicos igual o mayor que en el ingreso al estudio, requerimientos de ECMO o muerte).

Para analizar el rol de las variaciones del

marcador, se midió  $\Delta$ PNB, calculado como la diferencia entre el valor de PNB a las 72 h menos el valor del ingreso en cada uno de los pacientes.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Revisor y el Comité de Ética de Investigación del Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Se solicitó el consentimiento informado a las familias para la participación en el estudio.

### Análisis estadístico

Todas las variables fueron resumidas mediante estadísticos descriptivos de tendencia central, posición y dispersión.

Se realizó el cálculo del tamaño muestral para estimar una diferencia de 500 pg con una variabilidad de más-menos 500 pg; considerando un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,10, se requirieron 22 niños en cada rama (pacientes con BE y EGP).

Los valores de PNB al inicio y a las 72 horas se expresaron como mediana y rango intercuartilo.

A los fines de medir la variación del marcador, se definió el  $\Delta$ PNB como la diferencia entre el segundo valor del PNB menos el primer valor de cada paciente.

La comparación entre valores de PNB,  $\Delta$ PNB y la evolución clínica de los pacientes (BE vs. EGP) se realizó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de  $p < 0,05$ . Para la comparación de variables categóricas, se utilizó el test de  $\chi^2$ .

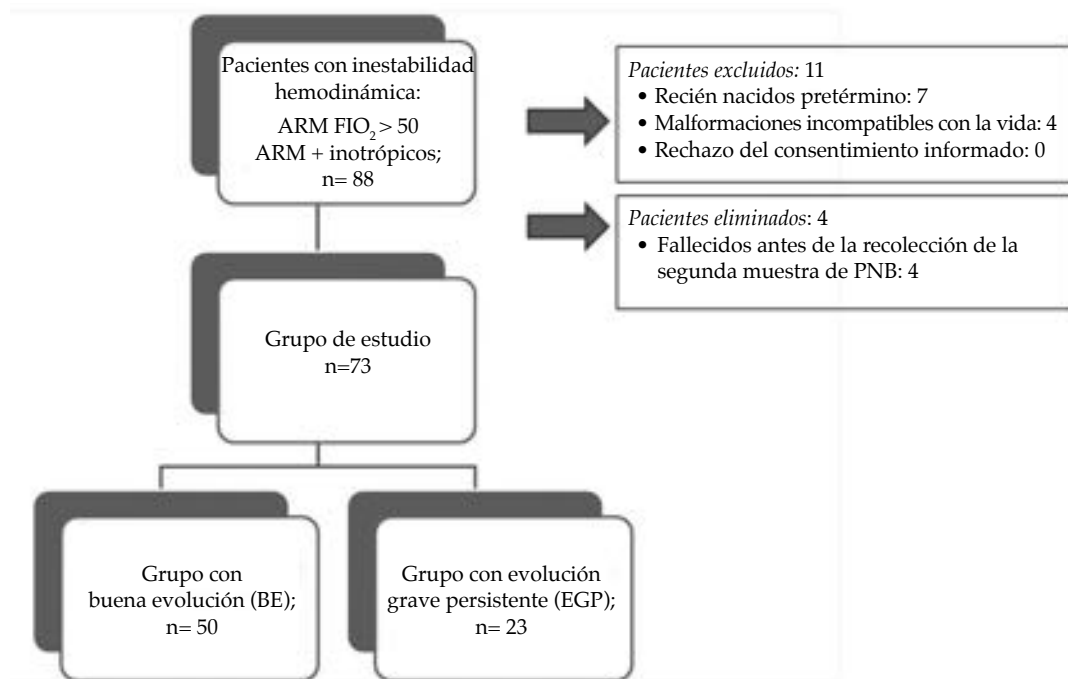
Se construyó una curva de características operativas del receptor (COR) no paramétrica para determinar el punto de corte del marcador en el que se alcanzaba la sensibilidad y especificidad más alta y para evaluar su capacidad discriminativa como test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar casos con BE y EGP. Se estimó el área bajo la curva e IC 95%, así como los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para dicho valor de corte, el cual fue seleccionado de acuerdo con el criterio de Youden.

El análisis estadístico se realizó con el software STATA SE 12.0, StataCorp LP (USA).

### RESULTADOS

Ingresaron al estudio 73 pacientes críticamente enfermos (Figura 1).

FIGURA 1. Flujograma de estudio



ARM: asistencia respiratoria mecánica; FIO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; PNB: péptido natriurético B.

Las características generales de los pacientes se resumen en la *Tabla 1*.

TABLA 1. Características de los pacientes ingresados al estudio

	N= 73
Edad en días*	3 (1-14)
Edad gestacional en semanas*	37 (35-38)
Sexo masculino	64%
Peso de nacimiento*	2880 g (2120-3500)
Cesárea	63%
APGAR al min 5	9 (7-9)
Derivados de otros centros	73%
Diagnósticos	Respiratoria (65%) Cardiológicas (8%) Sepsis (19%) Otras (8%)

\* Valores expresados en mediana, con sus respectivos rangos intercuartiles.

En la *Tabla 2*, se puede observar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas y demográficas en el ingreso al estudio entre los grupos (BE y EGP).

Al séptimo día del ingreso al protocolo, 23 de los 73 pacientes (31%) presentaron EGP. De ellos, el 73% presentaba requerimientos de ARM con  $\text{FIO}_2 > 50\%$ , con una media de IO de 13 (desvío estándar  $-\text{DE}- \pm 13$ ); el 83% requería inotrópicos con una media de IIV de 24 ( $\text{DE } 24 \pm 38$ ); el 11% se encontraba con ECMO y el 86% cumplía con los criterios de DMO.

La mortalidad global fue del 7% (5/73). Fallecieron, luego de las 72 horas del ingreso al protocolo, 5 pacientes en el grupo con EGP. Cuatro pacientes fallecieron antes de las 72 horas de haber ingresado al protocolo y fueron eliminados de él.

TABLA 2. Comparación de la población en el ingreso, según la evolución

	Buena evolución N: 50	EGP a los 7 días N: 23	P
Edad (días)			
M (RIQ)	3 (13)	6 (17)	0,09
Peso (g)			
$\bar{X}$ (DE)	2818 (836)	2487 (1101)	0,16
Edad gestacional (semanas)			
M (RIQ)	37 (2)	38 (1,5)	0,09
Sexo masculino			
n (%)	32 (64%)	15 (65%)	0,92
HTP*			
n (%)	22 (44%)	9 (39%)	0,69
APGAR al min 5			
X (DE)	8,2 (1,8)	7,6 (0,7)	0,09
SNAPPE			
X (DE)	30 (22)	29 (19)	0,99
Ácido láctico (mmol/L)			
X (DE)	3,5 (3,7)	3,5 (4,1)	0,76
$\text{FIO}_2 > 50\%$			
n (%)	39 (78%)	17 (74%)	0,70
Índice de oxigenación			
X (DE)	12 (9)	12 (11)	0,59
Inotrópicos			
n (%)	39 (78%)	16 (70%)	0,43
Índice de inotrópicos			
X (DE)	25 (38)	27 (65)	0,18
Vasodilatadores pulmonares			
n (%)	17 (34%)	9 (39%)	0,21
Óxido nítrico (ONi)			
n (%)	13 (26%)	3 (13%)	0,21
Disfunción renal			
n (%)	6 (12%)	3 (13%)	0,9
Disfunción hepática			
n (%)	11 (22%)	5 (21%)	0,98
Disfunción múltiple de órganos			
n (%)	44 (88%)	18 (78%)	0,28

Los valores se expresan en promedio ( $\bar{X}$ ) con desvío estándar (DE) o mediana (M) con rango intercuartilo (RIQ).

\* HTP: hipertensión pulmonar. \*\*  $\text{FIO}_2$ : fracción inspirada de oxígeno. EGP: evolución grave persistente.

SNAPPE: Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension.

Con respecto a los valores iniciales de PNB, la mediana del valor inicial fue similar entre los pacientes que tuvieron BE y EGP (p: 0,15). Sin embargo, la mediana de PNB a las 72 h fue mayor en los pacientes que presentaron EGP en relación con los que presentaron BE (p: 0,005) (Tabla 3).

En todos los pacientes del grupo con EGP, el ΔPNB presentó valores positivos, o sea, el valor del PNB a las 72 h fue mayor que al inicio. Por el contrario, en aquellos RN que tuvieron BE, el ΔPNB presentó valores negativos. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (p: 0,0002) (Tablas 3 y 4).

El mejor valor de corte del ΔPNB fue de +11 con una sensibilidad de 0,87 y una especificidad de 0,86 (VPP: 0,74; VPN: 0,93) (Tabla 5).

En la Figura 2, se grafica la curva COR para el ΔPNB en relación con la evolución de los pacientes al séptimo día y se observa un área bajo la curva de 0,86 (0,76-0,97).

## DISCUSIÓN

El PNB modula procesos biológicos a través de la activación del receptor A (RNP-A); es un marcador rápido y muy sensible de disfunción miocárdica.<sup>23</sup> La producción de PNB y NT-pro-PNB, su precursor inactivo, es 1:1, por lo

cual ambos tendrían la misma utilidad clínica y podrían ser utilizados de acuerdo con la disponibilidad de cada institución.<sup>24</sup>

En nuestro estudio, se mostró la utilidad del dosaje de PNB en RN críticamente enfermos para predecir la evolución a corto plazo.

Si bien el valor inicial de PNB en el ingreso no mostró asociación con el pronóstico de los pacientes, los valores secuenciales demostraron que el descenso del PNB en la segunda muestra se correlacionaba con BE y su aumento, con mala evolución a corto plazo.

La poca capacidad discriminativa del dosaje de PNB en el ingreso, como valor aislado, también fue observada por otros autores,<sup>34</sup> quienes reportaron que el valor de NT-pro-PNB en forma seriada era mejor predictor de pronóstico que una única muestra aislada. En cambio, otros autores reportaron buena correlación entre el dosaje de PNB el primer día de vida de niños con hernia diafragmática y su evolución.<sup>35</sup>

La amplia dispersión de los valores de PNB, hallada en la primera semana de vida, muestra el importante rol del PNB durante la transición a la vida extrauteriana.<sup>7</sup> En nuestro estudio, el valor aislado de PNB inicial también mostró una amplia dispersión entre los pacientes.

TABLA 3. Comparación de los valores de péptido natriurético B a la hora 0, 72 y el delta péptido natriurético B en los paciente según su evolución grave persistente

	*TOTAL n= 73	**BE n= 50	***EGP n= 23	p
PNB 0 h	459 (185/1555)	498 (196/2297)	378 (92/1238)	0,15
PNB 72 h	360 (91/1165)	271 (68/737)	1386 (136/3760)	0,005
ΔPNB	-265 (DE 2494)	-967 (-1656/-278)	1260 (426/2094)	0,0002

Los valores de PNB se expresan en pg/mL. Los valores están expresados en mediana (IQ 25-75).

Los valores de ΔPNB se expresan en media (DE). \* Total: corresponde a la totalidad de los pacientes ingresados al estudio.

\*\* BE: buena evolución. \*\*\* EGP: evolución grave persistente.

TABLA 4. Resultado de las variaciones del péptido natriurético B en los pacientes estudiados y su relación con la evolución

	<sup>1</sup> EGP n= 23	<sup>2</sup> BE n= 50	Total n= 73
* ΔPNB +	20	7	27
** ΔPNB -	3	43	46

\* Delta PNB +: pacientes con aumento del valor de PNB en la segunda muestra respecto de la primera muestra.

\*\* Delta PNB -: pacientes con disminución del valor de PNB en la segunda muestra respecto de la primera muestra.

<sup>1</sup> EGP: evolución grave persistente.

<sup>2</sup> BE: buena evolución.

TABLA 5. Resultados de las variaciones de péptido natriurético B en los pacientes y su capacidad de predecir evolución

		IC 95%
Sensibilidad	87,0%	De 67,9 a 95,5%
Especificidad	86,0%	De 73,8 a 93,0%
Valor predictivo positivo	74,1%	De 55,3 a 86,8%
Valor predictivo negativo	93,5%	De 82,5 a 97,8%
Proporción de falsos positivos	14,0%	De 7,0 a 26,2%
Proporción de falsos negativos	13,0%	De 4,5 a 32,1%
Exactitud	86,3%	De 76,6 a 92,4%
Índice J de Youden	0,7	

IC: intervalo de confianza.

El PNB ha sido ampliamente estudiado en pacientes con cardiopatías congénitas, y se mostró que el PNB estaba más elevado en esta población que en los controles, aun en aquellos pacientes clínicamente estables.<sup>12,13,25</sup> También es una herramienta útil para identificar precozmente a aquellos pacientes que, luego de la cirugía correctora de malformaciones cardíacas, desarrollarán insuficiencia cardíaca, como así también para marcar el momento oportuno de la intervención.<sup>26,27</sup>

La medición de PNB en RN prematuros mostró una fuerte correlación entre el aumento de PNB y la presencia de ductus arterioso hemodinámicamente significativo.<sup>20</sup>

Existen reportes en relación con la capacidad del PNB para diferenciar el síndrome de dificultad respiratoria del RN de aquellos pacientes con HTP, es decir que el dosaje de PNB podría discriminar a aquellos pacientes con patología respiratoria pura de aquellos con compromiso hemodinámico o cardíaco.<sup>28</sup> En RN con HTP, se ha observado una fuerte correlación entre el valor de PNB, la gravedad del cuadro clínico<sup>29,30</sup> y la respuesta a la terapéutica instituida.<sup>31</sup>

Baptista y col.,<sup>32</sup> estudiaron los valores de PNB en pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC) y observaron una asociación entre los valores del PNB con el grado de HTP y la mortalidad en esta población. Otros autores reportaron que la medición seriada de PNB en RN con HDC predecía la gravedad de la HTP y el requerimiento de ECMO,<sup>33</sup> lo que coincidió con los resultados de nuestro trabajo.

A partir de los hallazgos obtenidos en nuestro estudio, se podría afirmar que el aumento del PNB en 2 muestras consecutivas con 72 h de diferencia permite predecir la EGP y su disminución a BE, a corto plazo. Del mismo modo, se puede establecer que esta diferencia puede ser utilizada como una herramienta de pronóstico a corto plazo.

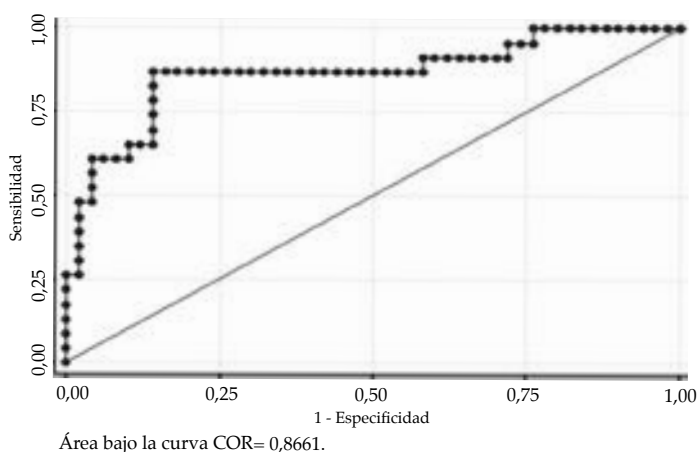
El aumento del PNB dosado en forma secuencial en pacientes críticos internados en la UCIN podría predecir cambios hemodinámicos, pronóstico y/o respuesta al tratamiento médico instituido.

Entre las debilidades de nuestro estudio, se podría mencionar que no se efectuó una correlación entre el valor de PNB y el estudio ecocardiográfico de los pacientes, como se ha reportado en otros estudios.<sup>34,35</sup> De igual manera, se debería evaluar si estos resultados son reproducibles en otros centros.

Se necesitan más estudios que avalen la utilidad del dosaje de PNB como predictor de evolución en RN críticos.

En conclusión, el dosaje de PNB en una población de RN con inestabilidad cardiorrespiratoria, según nuestros resultados, podría predecir evolución a corto plazo. Es un estudio sensible, fácil de realizar y disponible en muchos centros, destinado, especialmente, a aquellas instituciones que no cuentan con Terapia Intensiva Neonatal de alta complejidad, ya que permitiría anticipar la necesidad del traslado del paciente a un centro de mayor complejidad. ■

FIGURA 2. Curva de características operativas del receptor de  $\Delta$ PNB



Curva COR: curva de características operativas del receptor.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los padres de los pacientes que aceptaron contribuir a la construcción del conocimiento científico, como así también a los médicos y enfermeros del Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, quienes mostraron una enorme dedicación para el desarrollo del proyecto.

## REFERENCIAS

- Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, et al. N-terminal pro-B type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood and newborns. *Clin Chem* 2005;51(5):926-7.
- Bakker J, Gies I, Slavenburg B, et al. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem* 2004;50(12):2465.
- Fortunato G, Carandente Giarrusso P, Martinelli P, et al. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chim Lab Med* 2006;44(7):834-6.
- El-Khuffash A, Molloy E. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F320-4.
- Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310(2):193-7.
- Vijlbrief, Manon J, Hans K, et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr Res* 2012;72(4):337-43.
- Hammerer-Lercher A, Mair J, Tews G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of newborns than in their mothers. *Clin Chem* 2005;51(5):913-5.
- Johns M, Stephenson C. Amino-Terminal Pro B type Natriuretic Peptide testing in Neonatal and Pediatric patients. *Am J Cardiol* 2008;101(3A):A76-81.
- Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93(5):603-7.
- Cohen S, Springer C, Avital A, et al. Amino Terminal pro brain natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics* 2005;115(5):1347-50.
- Wang F, Wu y, Tang L, et al. Brain Natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(3):R74.
- Nasser N, Perles Z, Rein AJ, et al. NT-pro BNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006;27(1):87-90.
- Dodge-Khatami A, Büchel EV, Knirsch W, et al. Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular dilatation. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):983-8.
- Tulevski H, Groenink M, van Der Wall EE, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001;86(1):27-30.
- Bernus A, Wagner BD, Accurso F, et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135(9):745-51.
- Choi BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(3):e255-61.
- Flynn P, Da Graca R, Auld P, et al. The use of bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147(1):38-42.
- Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol* 2010;30(12):780-5.
- Hsu JH, Yang SN, Chen HL, et al. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2010;157(1):79-84.
- Lu KS, Guo XL, Lv JF, et al. Value of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictive marker of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17(11):1160-4.
- El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(6):F407-12.
- Gaies M, Jeffries H, Niebler R, et al. Vasoactive-Inotropic Score is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(6):529-37.
- Calzetta L, Orlandi A, Page C, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker. *Int J Cardiol* 2016;221:1031-8.
- Holmström H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90(2):184-91.
- Cowley GC, Bradley JD, Shaddy RE. B-type Natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25(4):336-40.
- Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of Fallot is due to biventricular dysfunction as determined by myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97(9):1377-82.
- Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal Pro-B natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26(10):1023-30.
- Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, et al. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114(5):1297-304.
- Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, et al. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2012;160(1):111-5.e1.
- Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-type natriuretic peptide: biomarker of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Am J Perinatol* 2015;32(11):1045-9.
- Treggani M, Bendyeld K, Yanez D, et al. Atrial and brain natriuretic peptide concentrations and the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2010;25(1):23-9.
- Baptista M, Rocha G, Clemente F, et al. N-Terminal-pro-B Type Natriuretic Peptide as a Useful Tool to Evaluate Pulmonary Hypertension and Cardiac Function in CDH Infants. *Neonatology* 2008;94(1):22-30.
- Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, et al. Brain-type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2015;50(2):263-6.
- Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J* 2010;160(4):776-83.
- Steurer M, Moon-Grady A, Fineman J, et al. B-type natriuretic peptide: a prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 2014;76(6):549-54.

## B-type natriuretic peptide: Usefulness in the management of critically-ill neonates

Gisela L. Salas, M.D.<sup>a</sup>, Mariela Jozefkovicz, M.D.<sup>a</sup>, Gustavo S. Goldsmit, M.D.<sup>a</sup>, Gabriela Disa, Biochemist<sup>b</sup>, Alejandra Rodiño, Biochemist<sup>b</sup>, Susana Rodríguez, M.D.<sup>c</sup> and Diana Fariña, M.D.<sup>a</sup>

### ABSTRACT

B-type natriuretic peptide (BNP) is responsible for changes in the heart organogenesis and is associated with transition to extrauterine life. In the first week of life, BNP levels are high and return to normal with the physiological loss in weight. High BNP levels are associated with different conditions.

**Objective.** To establish the relationship between BNP levels and criticality and the short-term clinical course among patients hospitalized in the neonatal intensive care unit.

**Method.** Observational and analytical study conducted in a prospective cohort. Criticality was defined as a requirement for assisted mechanical ventilation with a fraction of inspired oxygen of more than 50% and/or inotropes. Two blood samples were collected 72 hours apart.

**Results.** Seventy-three patients were included in the study. Depending on their clinical course on day 7, they were divided into 2 groups: patients with a good clinical course or a persistent, severe clinical course. The median baseline BNP level was similar in both groups ( $p: 0.15$ ). The median BNP level at 72 hours was higher among patients with a persistent, severe clinical course ( $p: 0.005$ ). The difference between both BNP values was calculated ( $\Delta$ BNP: BNP level at 72 hours – BNP level at 0 hours). The  $\Delta$ BNP was positive among patients with a persistent, severe clinical course ( $X = 1260$  pg/mL; range: 426-2094) and negative in the group with a good clinical course ( $X = -967$  pg/mL; range: -1656/-278) ( $p: 0.0002$ ); sensitivity: 87%; specificity: 86%; positive predictive value: 74%; and negative predictive value: 93%.

**Conclusion.** In this group of patients, the delta-BNP value reflected the short-term clinical course.

**Key words:** B-type natriuretic peptide, neonates.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.483>

- Neonatal Intensive Care Unit, Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Laboratory of Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- Associated Direction of Research and Teaching of Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

### E-mail address:

Gisela L. Salas, M.D.:  
gsalaseator@gmail.com

### Funding:

Research fellowship granted by Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

### Conflict of interest:

None.

Received: 10-20-2016

Accepted: 3-30-2017

**To cite:** Salas G, Jozefkovicz M, Goldsmit GS, et al. B-type natriuretic peptide: Usefulness in the management of critically-ill neonates. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):483-489.

### INTRODUCTION

B-type natriuretic peptide (BNP) is a cardiac peptide released by the heart ventricles in response to changes in the ventricular pressure and/or volume.<sup>1,2</sup>

BNP is a peptide made up of 32 amino acids with a ring structure; its mechanism of action is mediated by the increase in cyclic guanosine monophosphate (cGMP). It has a diuretic and pulmonary vasodilatory effect. BNP plays a major role in the organogenesis of the fetal heart and during the transition of newborn infants (NBIs) to extrauterine life.<sup>3,4</sup>

In the first week of life, BNP levels are normally high, up to 12 times higher than maternal levels, since it does not cross the placental barrier. Such high value observed among healthy NBIs in the first days of life tends to return to normal with physiological loss in weight reaching a level similar to that observed in adults.<sup>5-7</sup>

In the neonatal population, BNP measurements vary widely. Several studies have reported BNP levels ranging from 200 to 6000 pg/mL. Following the first week, BNP levels tend to normalize and can even be lower than 300 pg/mL.<sup>8</sup>

In the adult population, there is evidence that an increase in BNP and its N-terminal fraction (NT-proBNP) is associated with heart failure<sup>9,10</sup> and an increase in mortality due to severe sepsis and septic shock.<sup>11</sup>

In the pediatric population, a dramatic rise in BNP and NT-proBNP levels has been associated with hemodynamic compromise, congenital heart malformations, and a poor clinical course.<sup>12-14</sup>



For patients with pulmonary hypertension (PHT), BNP has demonstrated to be a useful prognostic marker. Changes in BNP levels during the longitudinal follow-up of a patient appear to be more important than an isolated measurement, even if it was high.<sup>15</sup>

Among preterm NBIs, elevated BNP and NT-proBNP levels have been associated with the presence of patent ductus arteriosus (PDA)<sup>16,17</sup> and the severity of hemodynamic compromise.<sup>18,19</sup> Such high levels correlate with the size of the PDA and the increase in pulmonary blood flow.<sup>20,21</sup>

To date, no reports have been published on the assessment of this marker as a predictor of clinical course among sick neonates or on whether there is an association between BNP levels and/or an increase in BNP levels and the lack of stabilization among critically-ill NBIs.

The hypothesis posed by this study was that BNP levels were higher among critically-ill NBIs and that a decrease in BNP levels was related to a good clinical course (GCC) and treatment response. BNP measurement may help to make decisions regarding the timely transfer of patients in this subgroup to tertiary care (level III) hospitals, in advance of their need for more complex therapeutic support.

The objective of this study was to establish whether there is a relationship between BNP levels and/or variations and criticality and the short-term clinical course among patients with cardiorespiratory instability hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU).

## METHOD

This was an observational and analytical study conducted in a prospective cohort. All neonates who met the criteria for hemodynamic instability and admitted to the NICU were included in the study consecutively and only once.

The study was conducted in the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", a tertiary care (level IIIB) hospital, in the period between July 1<sup>st</sup>, 2013 and June 30<sup>th</sup>, 2014.

Inclusion criteria were as follows: patients with hemodynamic instability, defined as requiring assisted mechanical ventilation (AMV) with a fraction of inspired oxygen (FIO<sub>2</sub>) of more than 50% or as requiring AMV, with any level of FIO<sub>2</sub>, plus inotropes.

Neonates born at less than 35 weeks' gestation, patients with malformations incompatible with life, and those for whom informed consent was not obtained were excluded.

All patients who died before 72 hours of life were removed.

Two blood samples were obtained from all patients: the first one at inclusion in the study and the second one, 72 hours later.

Samples consisted in 1.3 mL of blood collected in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes, which were centrifuged immediately for plasma BNP measurement. Measurements were made by microparticle enzyme immunoassay (AXSYM system, ABBOTT laboratory) and values were reported as pg/mL.

Additionally, baseline and clinical course data were collected over 7 days after inclusion in the study.

Study outcome measures were age in days, sex, gestational age, birth weight, Apgar score, delivery mode, referral requirement, diagnosis, Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension (SNAPPE) on admission. Criticality and clinical course were established based on AMV requirement, mean airway pressure (MAP), FIO<sub>2</sub>, oxygenation index (OI), inotrope use, vasoactive-inotropic score (VIS)<sup>22</sup> (dose: dopamine + dobutamine + 100 x epinephrine + 10 x milrinone + 10 000 x vasopressin + 100 x norepinephrine), inhaled nitric oxide (iNO) use, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) requirement, impairment of liver and/or kidney function, multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and death.

Based on their clinical condition on day 7, patients were divided into 2 groups to establish the primary outcome measure: patients with a good clinical course or patients with a persistent severe clinical course (PSCC), defined as cardiorespiratory instability in spite of treatment (AMV and inotrope requirement that is the same or higher than at study inclusion, ECMO requirement or death).

The  $\Delta$ BNP was measured to analyze the role of marker variations. It was calculated as the difference between the BNP level at 72 hours minus the BNP level at admission, for each patient.

The protocol was assessed and approved by the Review Committee and the Ethics Committee of Hospital Nacional de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". An informed consent for study participation was obtained from patients families.

## Statistical analysis

All outcome measures were summarized using descriptive statistics of central tendency,

position, and dispersion.

The sample size was estimated to establish a 500 pg difference with a more/less 500 pg variability; considering an 0.05 alpha error and an 0.10 beta error, 22 children were required in each arm (patients with GCC and PSCC).

BNP levels at baseline and at 72 hours were described as median and interquartile range.

To measure marker variations, the  $\Delta$ BNP was defined as the difference between the second BNP value minus the first BNP value for each patient.

Patients' BNP levels,  $\Delta$ BNP, and clinical course (GCC versus PSCC) were compared using a Wilcoxon non-parametric test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Categorical outcome measures were compared using the  $\chi^2$  test.

A non-parametric receiver operating characteristic (ROC) curve was developed to establish the cut-off point at which the highest sensitivity and specificity were achieved and to assess its discrimination power as diagnostic test, i.e., its capability to differentiate GCC from PSCC. The area under the curve and the 95% confidence interval (CI), as well as sensitivity, specificity,

positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV), were estimated for said cut-off value, which was selected based on the Youden index.

The statistical analysis was performed with the STATA SE 12.0 software (StataCorp LP, USA).

## RESULTS

Seventy-three critically-ill patients were included in the study (Figure 1).

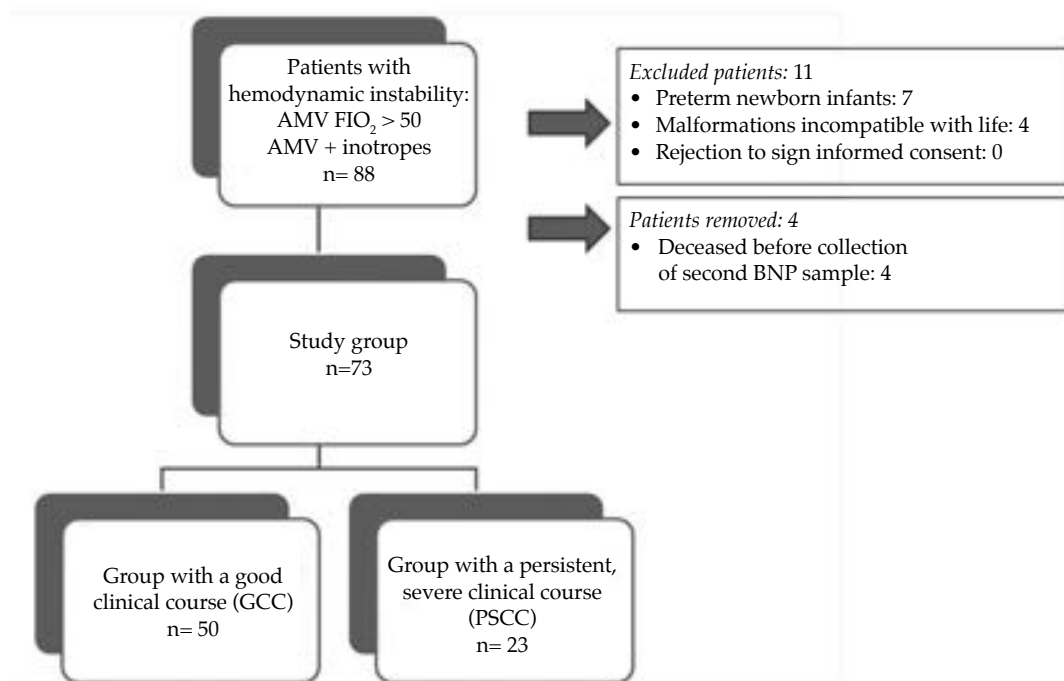
The general characteristics of patients are summarized in Table 1.

As shown in Table 2, no statistically significant differences were observed in clinical and demographic outcome measures between both groups (GCC and PSCC) upon study inclusion.

On day 7 after inclusion in the study, 23 out of 73 patients (31%) had a GCC. Of these, 73% required AMV and had a  $FIO_2 > 50\%$ , and a mean OI of 13 (standard deviation [SD]:  $\pm 13$ ); 83% required inotropes and had a mean VIS of 24 (SD:  $24 \pm 38$ ); 11% required ECMO, and 86% met the criteria for MODS.

The overall mortality was 7% (5/73). After 72 hours of study inclusion, 5 patients in the group

FIGURE 1. Flowchart of the study



AMV: assisted mechanical ventilation; FIO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen; BNP: B-type natriuretic peptide.

with a PSCC had died. Four died within the 72 hours of protocol initiation and were removed.

TABLE 1. Characteristics of patients included in the study

	N= 73
Age in days*	3 (1-14)
Gestational age in weeks*	37 (35-38)
Male sex	64%
Birth weight*	2880 g (2120-3500)
C-section	63%
Apgar score at 5 min	9 (7-9)
Referred from other healthcare facilities	73%
Diagnoses	Respiratory condition (65%) Heart condition (8%) Sepsis (19%) Other (8%)

\* Values expressed as median with its corresponding interquartile range.

The median baseline BNP level was similar among patients from both groups (GCC and PSCC) ( $p$ : 0.15). However, the median BNP level at 72 hours was higher among patients with a PSCC compared to those with a GCC ( $p$ : 0.005) (Table 3).

Among all patients in the group with PSCC, the  $\Delta$ BNP was positive, i.e., the BNP level at 72 hours was higher than at baseline. On the contrary, NBIs with a GCC showed a negative  $\Delta$ BNP. Such differences were statistically significant ( $p$ : 0.0002) (Tables 3 and 4).

The best cut-off point for  $\Delta$ BNP was +11 with a sensitivity of 0.87 and a specificity of 0.86 (PPV: 0.74; NPV: 0.93) (Table 5).

Figure 2 shows the ROC curve for  $\Delta$ BNP relative to patients' clinical course on day 7; the area under the curve was 0.86 (0.76-0.97).

TABLE 2. Comparison of population upon admission, by clinical course

	Good clinical course N: 50	PSCC at 7 days N: 23	P
Age (days)			
M (IQR)	3 (13)	6 (17)	0.09
Weight (g)			
$\bar{X}$ (SD)	2818 (836)	2487 (1101)	0.16
Gestational age (weeks)			
M (IQR)	37 (2)	38 (1.5)	0.09
Male sex			
n (%)	32 (64%)	15 (65%)	0.92
PHT*			
n (%)	22 (44%)	9 (39%)	0.69
Apgar score at 5 min			
$\bar{X}$ (SD)	8.2 (1.8)	7.6 (0.7)	0.09
SNAPPE			
$\bar{X}$ (SD)	30 (22)	29 (19)	0.99
Lactic acid (mmol/L)			
$\bar{X}$ (SD)	3.5 (3.7)	3.5 (4.1)	0.76
$\text{FIO}_2^{**} > 50\%$			
n (%)	39 (78%)	17 (74%)	0.70
Oxygenation index			
$\bar{X}$ (SD)	12 (9)	12 (11)	0.59
Inotropes			
n (%)	39 (78%)	16 (70%)	0.43
Inotropic index			
$\bar{X}$ (SD)	25 (38)	27 (65)	0.18
Pulmonary vasodilators			
n (%)	17 (34%)	9 (39%)	0.21
Nitric oxide (iNO)			
n (%)	13 (26%)	3 (13%)	0.21
Impairment of renal function			
n (%)	6 (12%)	3 (13%)	0.9
Impairment of liver function			
n (%)	11 (22%)	5 (21%)	0.98
Multiple organ dysfunction syndrome			
n (%)	44 (88%)	18 (78%)	0.28

Values are expressed as average ( $\bar{X}$ ) and standard deviation (SD) or as median (M) and interquartile range (IQR).

\* PHT: pulmonary hypertension. \*\*  $\text{FIO}_2$ : fraction of inspired oxygen. PSCC: persistent, severe clinical course. SNAPPE: Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension.

**DISCUSSION**

BNP modulates biological processes through the activation of natriuretic peptide receptor-A (NPR-A), and is a fast and highly sensitive marker of myocardial dysfunction.<sup>23</sup> The production ratio of BNP and NT-proBNP, its inactive precursor, is 1:1, so they may be equally useful and can be used based on their availability in each facility.<sup>24</sup>

Our study demonstrated the usefulness of measuring BNP in critically-ill NBIs to predict their clinical course in the short term.

Although the baseline BNP level on admission was not associated with the patient’s prognosis, sequential determinations showed that a reduced BNP level in the second sample correlated with GCC whereas an increased BNP level was related to an unfavorable clinical course in the short term.

The low discrimination power of BNP measurement on admission, as an isolated value, had also been observed by other authors,<sup>34</sup> who reported that serial determinations of NT-proBNP were better prognostic predictors than an isolated measurement. However, other authors have reported an adequate correlation between the measurement of BNP on the first day of life of NBIs with diaphragmatic hernia and their clinical course.<sup>35</sup>

The wide dispersion of BNP levels observed in the first week of life shows the important role played by BNP during transition to extrauterine life.<sup>7</sup> In our study, the isolated baseline BNP value also exhibited a wide dispersion among patients.

BNP has been extensively studied in patients with congenital heart disease; it has been demonstrated that BNP was higher in this population than in control individuals, including clinically stable patients.<sup>12,13,25</sup>

It is also a useful tool to identify in advance patients who, following a corrective surgery for heart malformations, will develop heart failure, and also as an indicator of the right time for the procedure.<sup>26,27</sup>

BNP measurements in preterm NBIs showed a strong correlation between an increased BNP and the presence of hemodynamically significant ductus arteriosus.<sup>20</sup>

There are reports about the capability of BNP to differentiate respiratory distress syndrome from PHT in NBIs; this means that BNP measurement may tell the difference between patients with a purely respiratory condition and those with hemodynamic or cardiac compromise.<sup>28</sup> A strong correlation has been observed, in NBIs with PHT, among BNP,

TABLE 3. Comparison of B-type natriuretic peptide levels at 0 and 72 hours and delta B-type natriuretic peptide value as per the patients’ clinical course

	*TOTAL n= 73	**GCC n= 50	***PSCC n= 23	p
BNP 0 h	459 (185/1555)	498 (196/2297)	378 (92/1238)	0.15
BNP 72 h	360 (91/1165)	271 (68/737)	1386 (136/3760)	0.005
ΔBNP	-265 (DE 2494)	-967 (-1656/-278)	1260 (426/2094)	0.0002

BNP values are expressed as pg/mL. Values are expressed as median (IQR: 25-75).

ΔBNP values are expressed as median (SD). \* Total: all patients included in the study.

\*\* GCC: good clinical course. \*\*\* PSCC: persistent, severe clinical course.

TABLE 4. Result of variations in B-type natriuretic peptide among studied patients and its relationship to their clinical course

	<sup>1</sup> GCC n= 23	<sup>2</sup> PSCC n= 50	Total n= 73
* ΔBNP +	20	7	27
** ΔBNP -	3	43	46

\* Delta-BNP +: patients with an increased BNP level in their second sample compared to the first.

\*\* Delta-BNP -: patients with a reduced BNP level in their second sample compared to the first.

<sup>1</sup> PSCC: persistent, severe clinical course.

<sup>2</sup> GCC: good clinical course.

TABLE 5. Result of variations in B-type natriuretic peptide among patients and its capability to predict their clinical course

	95% CI	
Sensitivity	87.0%	67.9-95.5%
Specificity	86.0%	73.8-93.0%
Positive predictive value	74.1%	55.3-86.8%
Negative predictive value	93.5%	82.5-97.8%
False positive ratio	14.0%	7.0-26.2%
False negative ratio	13.0%	4.5-32.1%
Accuracy	86.3%	76.6-92.4%
Youden index (J)	0.7	

CI: confidence interval.

clinical severity,<sup>29,30</sup> and treatment response.<sup>31</sup>

Baptista et al.<sup>32</sup> studied BNP levels in patients with congenital diaphragmatic hernia (CDH) and observed an association among BNP levels, the severity of PHT, and mortality in this population. Other authors have reported that serial measurements of BNP levels among NBIs with CDH predicted the severity of PHT and ECMO requirement,<sup>33</sup> which was consistent with our findings.

Based on them, it may be stated that an increase in BNP levels obtained from 2 consecutive samples collected 72 hours apart predicts PSCC whereas a reduction predicts GCC in the short term. Likewise, it may be stated that such difference can be useful as a short-term prognostic tool.

An increase in BNP levels measured sequentially in critically-ill patients hospitalized in the NICU may predict hemodynamic changes, prognosis and/or response to treatment.

One of the limitations of our study is that no correlation was established between patients' BNP levels and echocardiograms, as reported in other studies.<sup>34,35</sup> Likewise, it is necessary to study whether these outcomes are reproducible in other facilities.

Further studies are required to support the usefulness of BNP measurements as a predictor of clinical course among critically-ill NBIs.

To conclude, BNP measurements in a population of NBIs with cardiorespiratory instability, as per our results, can predict their clinical course in the short term. It is a sensitive,

readily available test that can be easily performed in many healthcare facilities, and is especially aimed for those sites where there is not a tertiary care neonatal intensive care unit because it makes it possible to know, in advance, whether it is necessary to transfer a patient to a facility with a higher level of care. ■

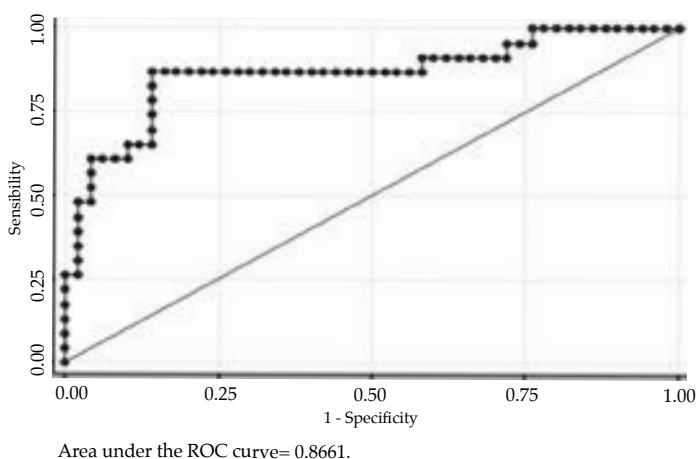
### Acknowledgments

The authors would like to thank the parents of patients who agreed to help develop scientific knowledge, and the physicians and nurses from the neonatal intensive care unit of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" for their significant dedication to the development of this project.

### REFERENCES

1. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, et al. N-terminal pro-B type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood and newborns. *Clin Chem* 2005;51(5):926-7.
2. Bakker J, Gies I, Slavenburg B, et al. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem* 2004;50(12):2465.
3. Fortunato G, Carandente Giarrusso P, Martinelli P, et al. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(7):834-6.
4. El-Khuffash A, Molloy E. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F320-4.
5. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, et al. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 2001;310(2):193-7.

FIGURE 2. Receiver operating characteristic curve for delta B-type natriuretic peptide



ROC curve: receiver operating characteristic curve.

6. Vijlbrief, Manon J, Hans K, et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr Res* 2012;72(4):337-43.
7. Hammerer-Lercher A, Mair J, Tews G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of newborns than in their mothers. *Clin Chem* 2005;51(5):913-5.
8. Johns M, Stephenson C. Amino-Terminal Pro B type Natriuretic Peptide testing in Neonatal and Pediatric patients. *Am J Cardiol* 2008;101(3A):A76-81.
9. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, et al. N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93(5):603-7.
10. Cohen S, Springer C, Avital A, et al. Amino Terminal pro brain natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *Pediatrics* 2005;115(5):1347-50.
11. Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain Natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16(3):R74.
12. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, et al. NT-pro BNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2006;27(1):87-90.
13. Dodge-Khatami A, Büchel EV, Knirsch W, et al. Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular dilatation. *Ann Thorac Surg* 2006;82(3):983-8.
14. Tulevski H, Groenink M, van Der Wall EE, et al. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001;86(1):27-30.
15. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, et al. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;135(9):745-51.
16. Choi BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(3):e255-61.
17. Flynn P, Da Graca R, Auld P, et al. The use of bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147(1):38-42.
18. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol* 2010;30(12):780-5.
19. Hsu JH, Yang SN, Chen HL, et al. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2010;157(1):79-84.
20. Lu KS, Guo XL, Lv JF, et al. Value of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictive marker of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2015;17(11):1160-4.
21. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, et al. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(6):F407-12.
22. Gaies M, Jeffries H, Niebler R, et al. Vasoactive-Inotropic Score is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(6):529-37.
23. Calzetta L, Orlandi A, Page C, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker. *Int J Cardiol* 2016;221:1031-8.
24. Holmström H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90(2):184-91.
25. Cowley GC, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004;25(4):336-40.
26. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of Fallot is due to biventricular dysfunction as determined by myocardial performance index. *Am J Cardiol* 2006;97(9):1377-82.
27. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal Pro-B natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26(10):1023-30.
28. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, et al. Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004;114(5):1297-304.
29. Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, et al. B-type natriuretic peptide and rebound during treatment for persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2012;160(1):111-5.e1.
30. Shah N, Natarajan G, Aggarwal S. B-type natriuretic peptide: biomarker of persistent pulmonary hypertension of the newborn? *Am J Perinatol* 2015;32(11):1045-9.
31. Treggani M, Bendyeld K, Yanez D, et al. Atrial and brain natriuretic peptide concentrations and the response to inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2010;25(1):23-9.
32. Baptista M, Rocha G, Clemente F, et al. N-Terminal-pro-B Type Natriuretic Peptide as a Useful Tool to Evaluate Pulmonary Hypertension and Cardiac Function in CDH Infants. *Neonatology* 2008;94(1):22-30.
33. Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, et al. Brain-type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2015;50(2):263-6.
34. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *Am Heart J* 2010;160(4):776-83.
35. Steurer M, Moon-Grady A, Fineman J, et al. B-type natriuretic peptide: a prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res* 2014;76(6):549-54.

## ¿Cuál es el valor de la autopsia neonatal? Correlación anatomoclínica en 135 casos

*What is the value of neonatal autopsy? Pathological and clinical correlation in 135 cases*

*Dra. Fernanda Tamanaha<sup>a</sup>, Dra. Rosa Fuksman<sup>a</sup>, Dra. Ana Pedraza<sup>a</sup> y Dr. Luis Prudent<sup>a</sup>*

### RESUMEN

**Introducción.** La autopsia neonatal es un valioso método diagnóstico y esencial para el asesoramiento familiar sobre futuros embarazos.

**Población y métodos.** Estudio retrospectivo que incluyó todas las autopsias de neonatos fallecidos en la Clínica y Maternidad Suizo Argentina desde enero de 1998 a diciembre de 2006. Se determinó la tasa de autopsias y se compararon los diagnósticos obtenidos de las historias clínicas con los resultados de estas.

**Resultados.** Sobre el total de 227 niños fallecidos, se realizaron 135 autopsias (tasa de 59,5%). En el 25%, la concordancia fue completa. En el 26%, se halló nueva información con significativa implicancia para el asesoramiento genético.

**Conclusiones.** La tasa de autopsias fue del 59,5%. La correlación anatomoclínica y sus insospechados hallazgos con implicancia para el asesoramiento genético muestran la importancia de la práctica sistemática de la autopsia neonatal.

**Palabras clave:** autopsia, recién nacido, tasa, correlación anatomoclínica, asesoramiento genético.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.490>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.490>

**Cómo citar:** Tamanaha F, Fuksman R, Pedraza A, et al. ¿Cuál es el valor de la autopsia neonatal? Correlación anatomoclínica en 135 casos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):490-493.

### INTRODUCCIÓN

La autopsia, utilizada como método de diagnóstico desde el siglo XV, ha tenido un papel fundamental en el progreso del conocimiento médico. En el período neonatal es particularmente valiosa, pues además de brindar información objetiva sobre las causas de la muerte, permite,

en muchos casos de hallazgos inesperados, un correcto asesoramiento con directa implicancia para el futuro planeamiento familiar.

A pesar de la innegable importancia de la autopsia, su realización comenzó a disminuir considerablemente en el mundo a partir de la década del setenta,<sup>1,2</sup> tanto en neonatos como en niños y adultos. En Argentina, las cifras publicadas sobre autopsias en recién nacidos confirman esta marcada declinación.<sup>3,4</sup>

### OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de autopsias y analizar la correlación entre los diagnósticos clínicos y los hallazgos anatomopatológicos.

### POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y observacional que incluyó el total de autopsias de recién nacidos fallecidos en el Servicio de Neonatología de la Clínica y Maternidad Suizo Argentina, durante un período de 9 años (enero de 1998 - diciembre de 2006). El estudio fue realizado con la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Institución.

El pedido de la autopsia a los padres fue realizado en todos los casos por médicos de planta, coordinadores o jefes del Servicio de Neonatología. En ese acto, se explicó la importancia del estudio, en qué consistía el procedimiento y el plazo en que sería completado para que pudieran planear la inhumación. Se obtuvo, asimismo, un consentimiento informado firmado por los padres.

Todas las autopsias fueron realizadas por la misma patóloga perinatal y su equipo. Se obtuvieron cariotipo, radiografías de cuerpo entero y fotografías externas en todos los casos.

El examen externo, la antropometría y la evisceración se realizaron dentro de las 48 horas del óbito y se estudiaron macro- y microscópicamente todos los órganos internos. Se realizaron ateneos anatomoclínicos en 101/135 (75%) casos.

El resultado de las autopsias fue comunicado en todos los casos a los padres a través de

a. Servicio de Neonatología, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Ciudad de Buenos Aires.

#### Correspondencia:

Dra. Fernanda Tamanaha: fernanda.tamanaha@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 5-7-2016

Aceptado: 22-3-2017

reuniones con los neonatólogos tratantes dentro de los dos meses del óbito del niño.

Se compararon los diagnósticos obtenidos de las historias clínicas con los hallazgos de las autopsias empleando para ello la clasificación de Goldman y colaboradores modificada por Kumar<sup>5,6</sup> (Tabla 1).

La categorización inicial estuvo a cargo de uno de los autores (FT), quien consultó los casos que presentaban dudas (27) con otros dos médicos neonatólogos del Servicio. La interpretación de los informes anatomopatológicos que dieron lugar a dudas se hizo en forma conjunta con la anatomopatóloga (RF).

La tasa de autopsias se calculó tomando como referencia el total de defunciones durante el período de estudio.

## RESULTADOS

Se realizaron 135 autopsias sobre 227 recién nacidos fallecidos durante el período estudiado, lo que representó una tasa del 59,5%. En la Figura 1, se presentan las tasas de autopsias discriminadas por año durante el período 1998-2006. El análisis de los resultados de la correlación anatomoclínica mostró lo siguiente:

- En el 25% de los casos, la concordancia fue completa (34/135) (clase V) y, en el 75%, fue parcial (101/135) (clases I, II, III, IV).
- En el 26%, los diagnósticos aportados por la autopsia contribuyeron al correcto asesoramiento genético (clase I.B).
- En el 24,4%, el diagnóstico anatomopatológico no hubiera determinado un cambio en el tratamiento de haber sido detectado en vida (clase II).

- En un 15% de los casos, los hallazgos anatomopatológicos no habían sido diagnosticados, pero su detección en vida del niño no hubiera modificado la evolución, ya que se trataba de problemas sin solución terapéutica posible (clase III).
- En el 6,6%, los hallazgos de la necropsia indicaron que su diagnóstico en vida del niño hubiera cambiado el enfoque terapéutico y, quizás, su evolución (clase I.A).
- En el 3% de los casos, los diagnósticos no tuvieron relación con la evolución clínica, por lo que resulta incierto determinar su influencia en el desenlace eventual del paciente (clase IV).

Las patologías susceptibles de otra conducta terapéutica pertenecientes al grupo I.A fueron casos de candidiasis pulmonar y de enterocolitis necrotizante perforada en prematuros.

Entre los casos de hallazgos anatomopatológicos no sospechados clínicamente con significativa implicancia para el asesoramiento genético (clase I.B), se encontraron hemocromatosis congénita, miopatía visceral, osteocondrodisplasia y síndrome de Beckwith-Wiedemann.

En aquellos en los que el hallazgo de la autopsia no hubiera determinado un cambio en el tratamiento (clase II), se encontraron hemorragias intracerebrales leves o moderadas, kernicterus, pioventriculitis (asociada a sepsis con otras localizaciones) y traqueobronquitis necrotizante leve.

En el grupo en el que el diagnóstico, relacionado o no con la enfermedad principal, contribuyó a la muerte (clase III), se encontraron hemorragia pulmonar, traqueobronquitis necrotizante grave, infarto de miocardio,

TABLA 1. Clasificación de Goldman y col. modificada por Kumar y col.

I. A	Si los diagnósticos aportados se hubieran detectado antes de la muerte, probablemente, hubiera determinado un cambio en el tratamiento con resultado en la curación o supervivencia.
I. B	Los diagnósticos aportados por la autopsia tuvieron significativa implicancia para el asesoramiento genético.
II	Si los diagnósticos aportados se hubieran detectado antes de la muerte, no hubieran determinado un cambio en el tratamiento con resultado en la curación o supervivencia por lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- no se disponía del tratamiento adecuado en ese momento.</li> <li>- se brindó el tratamiento adecuado a pesar de desconocer el diagnóstico.</li> <li>- el paciente tuvo un paro cardiorrespiratorio que fue tratado adecuadamente, pero no sobrevivió para el tratamiento definitivo.</li> <li>- el paciente no se recuperó del paro cardiorrespiratorio.</li> </ul>
III	Los diagnósticos aportados por la autopsia contribuyeron a la causa de muerte, relacionados o no con la enfermedad principal.
IV	Diagnósticos no relacionados con la evolución y que pudieron haber afectado o no el pronóstico eventual del paciente.
V	Concordancia completa entre el diagnóstico clínico y los hallazgos de la autopsia.



hemorragia intracerebral grado 4 y un caso de invaginación intestinal con peritonitis aguda.

## DISCUSIÓN

La tasa de autopsias en los 9 años analizados fue del 59,5%. La comunicada en publicaciones de países desarrollados se sitúa entre el 52% y el 67%<sup>1,2,6</sup> y las de la Argentina muestran cifras inferiores al 15%.<sup>3,4</sup>

Existe amplio consenso acerca de los aportes de la autopsia neonatal en la confirmación de los diagnósticos clínicos, en identificar afecciones y malformaciones congénitas<sup>7-9</sup> en su contribución a la educación médica,<sup>10</sup> así como también sobre su valor desde el punto de vista médico-legal.

Dhar y col.,<sup>11</sup> y Faye-Petersen y col.,<sup>12</sup> analizaron su influencia en el asesoramiento a los padres y hallaron que, en el 26%, había sido diferente al que se hubiera provisto si solo hubieran contado con los datos clínicos.

Nuestros resultados son comparables a los de estos trabajos, ya que, también en el 26% de los casos, los diagnósticos aportados por la autopsia contribuyeron al asesoramiento para futuros embarazos.

En relación con la concordancia entre los diagnósticos clínicos y los de la autopsia, los datos del presente estudio son similares a los publicados por Cohen<sup>3</sup> en Argentina, que utilizó la misma clasificación en 100 autopsias (36 en neonatos y 64 en lactantes). Mientras que, en nuestra serie, hubo concordancia completa en un 25% de los casos (clase V) y el 75% aportó nueva información, en el trabajo de Cohen, la concordancia fue completa en el 32% y el 68% reveló nueva información.

Una reciente revisión sistemática mostró que, sobre 1757 autopsias neonatales y pediátricas, el error diagnóstico (clase I) fue del 4,5% y, en nuestra población, fue del 6,6%.<sup>13</sup>

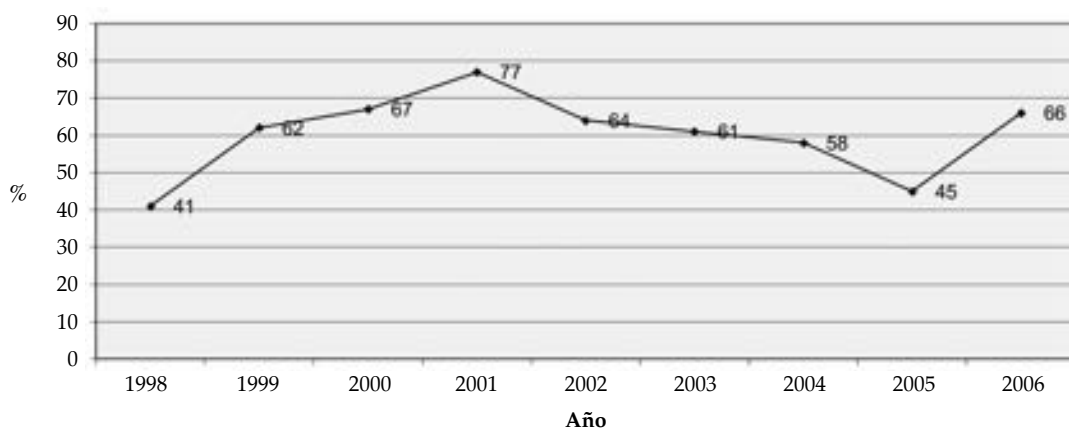
Es motivo de preocupación la marcada declinación de su práctica en el mundo y, particularmente, en nuestro país. Publicaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría reflejan la magnitud del problema en artículos y editoriales con títulos tales como "Volver a la autopsia o seguir ignorando la verdad".<sup>14</sup> Una publicación más reciente del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires comunica una situación similar y manifiesta la preocupación por el problema y su incierto futuro.<sup>4</sup>

En el mismo sentido y ante la evidencia de su declinación y de un modo premonitorio, el Dr. Florencio Escardó,<sup>15</sup> en una publicación pediátrica de la década del ochenta titulada "Sentido ético de la autopsia", sostenía: "Hay que procurar sistemáticamente una autopsia, no solo como deber hacia el conocimiento, sino como una obligación hacia el enfermo y su familia".

La alta motivación de los médicos neonatólogos, la disponibilidad de patólogos con experiencia en condiciones de realizar el procedimiento en tiempo y forma de manera que permitiera la inhumación del niño en un plazo razonable, la cobertura de sus costos por parte de los financiadores de salud, así como las características de la población de nuestra Institución, podrían explicar la alta tasa de autopsias en este estudio.

En cuanto a las limitaciones del trabajo, incluyen las de un estudio retrospectivo que se basó en la información registrada en las historias clínicas.

FIGURA 1. Tasa anual de autopsias



## CONCLUSIÓN

La tasa de autopsias fue 59,5%. Los resultados de la correlación anatomoclínica, su influencia en el asesoramiento a la familia para futuros embarazos y su contribución al conocimiento médico corroboran la importancia de la sistemática realización de autopsias en neonatología. ■

## REFERENCIAS

1. Brodli M, Laing IA, Keeling JW, et al. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002;324(7340):761-3.
2. Khong TY. Falling neonatal autopsy rates. *BMJ* 2002;324(7340):749-50.
3. Cohen M, Drut R. La autopsia en pediatría. Diagnóstico de situación en un hospital de pediatría de referencia. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(3):166-70.
4. Fariás S. La autopsia: presente...¿y futuro? Análisis estadístico de las autopsias realizadas en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", entre enero 1980 y diciembre 2009. *Rev Hosp Niños BAires* 2012;54(244):4-14.
5. Goldman L, Sayson R, Robbins S, et al. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med* 1983;308(17):1000-5.
6. Kumar P, Angst DB, Taxy J, et al. Neonatal autopsies: a 10-year experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):38-42.
7. Swinton CH, Weiner J, Okah FA. The neonatal autopsy: can it be revived? *Am J Perinatol* 2013;30(9):739-44.
8. Hickey L, Murphy A, Devaney D, et al. The value of neonatal autopsy. *Neonatology* 2012;101(1):68-73.
9. Rose C, Evans M, Tooley J. Falling rates of perinatal postmortem examination: are we to blame?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(6):F465.
10. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet* 2007;369(9571):1471-80.
11. Dhar V, Perlman M, Vilela MI, et al. Autopsy in a neonatal intensive care unit: utilization patterns and associations of clinicopathologic discordances. *J Pediatr* 1998;132(1):75-9.
12. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):915-20.
13. Custer JW, Winters BD, Goode V, et al. Diagnostic errors in the Pediatrics and Neonatal ICU: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(1):29-36.
14. Schnitzler E. Volver a la autopsia o seguir ignorando la verdad. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(3):163-4.
15. Escardó F. Sentido ético de la autopsia. *Boletín de la II Cátedra de Pediatría* 1964;2.

---

## Concentración sérica de prolactina en la dermatitis atópica y su relación con la gravedad de la enfermedad

### *Serum prolactin levels in atopic dermatitis and the relationship with disease severity*

Dra. Burcu Tuğrul Ayanoğlu<sup>a</sup>, Dra. Özgül Muştu Koryürek<sup>a</sup> y Dra. Songül Yıldırım Başkara<sup>b</sup>

#### RESUMEN

**Antecedentes.** La prolactina actúa como modulador neuroendocrino de la proliferación de las células epiteliales de la piel y del sistema inmunitario cutáneo.

**Objetivo.** Evaluar la concentración sérica de prolactina en los pacientes con dermatitis atópica y su relación con gravedad de la enfermedad.

**Métodos.** El estudio se llevó a cabo en 46 pacientes con dermatitis atópica y 100 controles sanos de entre 0,5 y 19,5 años. El diagnóstico de dermatitis atópica se basó en las manifestaciones clínicas y se documentó la gravedad de la enfermedad. Se tomaron muestras de sangre venosa para medir la concentración de prolactina.

**Resultados.** La concentración de prolactina no difirió entre los pacientes con dermatitis atópica y los controles, y no se estableció una relación entre la gravedad de la dermatitis atópica y la concentración sérica de prolactina. La prolactina no participa en la patogenia de la dermatitis atópica. Se necesitan otros estudios con tamaños muestrales más grandes y la medición de la concentración de prolactina en la piel para comprender la función de la prolactina en la patogenia de la dermatitis atópica.

**Palabras clave:** dermatitis atópica, prolactina, índice SCORAD, niño.

- 
- a. Aksaray Üniversitesi, Hospital de Formación e Investigación de Aksaray, Departamento de Dermatología y Venereología. Aksaray, Turquía.
  - b. Aksaray Üniversitesi, Hospital de Formación e Investigación de Aksaray, Departamento de Pediatría. Aksaray, Turquía.

#### Correspondencia:

Dra. Burcu Tuğrul Ayanoğlu: burcutugrul@yahoo.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 20-12-2016

Aceptado: 16-5-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.493>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.493>

**Cómo citar:** Tuğrul Ayanoğlu B, Muştu Koryürek O, Yıldırım Başkara S. Concentración sérica de prolactina en la dermatitis atópica y su relación con la gravedad de la enfermedad. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):493-496.

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una dermatopatía inflamatoria crónicamente recidivante asociada con interacciones complejas entre genes sensibles, el entorno del huésped, los defectos de la barrera cutánea y las respuestas sistémicas e inmunitarias locales. Esta enfermedad se caracteriza por lesiones eczematosas y prurito intenso que suele aparecer durante la primera infancia pero que también puede comenzar o continuar durante la adultez.<sup>1</sup> Se han desarrollado sistemas de puntuación para su uso en ensayos clínicos.<sup>2</sup>

La prolactina (PRL) es un neuropéptido conformado por péptidos múltiples producida por lactotrofos en el lóbulo anterior de la hipófisis, conocida por sus efectos lactogénicos y mamotrópicos. Se ha planteado como hipótesis que la formación de un "circuito de prolactina" entre el sistema nervioso central y la piel permite que la prolactina actúe como modulador neuroendocrino de las células epiteliales de la piel y del sistema inmunitario cutáneo.<sup>3</sup> La prolactina tiene una función importante en las reacciones inmunitarias y ejerce un efecto proliferativo sobre los queratinocitos mediante la unión de sitios específicos.<sup>4</sup> En estudios previos, se evaluó la asociación entre la concentración de prolactina y la psoriasis como una dermatopatía hiperproliferativa de etiología multifactorial; sin embargo, los resultados parecen contradictorios.<sup>5-7</sup> Hasta el momento, no se cuenta con conocimientos cabales sobre la hiperproliferación epidérmica presente en la psoriasis y la dermatitis atópica y sus mecanismos subyacentes.<sup>8</sup>

Solo se dispone de información aislada acerca de la concentración de prolactina en los niños con dermatitis atópica. En este estudio, se midió la concentración sérica de prolactina en los pacientes con dermatitis atópica y se analizó la correlación entre la actividad de la enfermedad y la prolactina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Selección de pacientes:

Estudio de casos y controles prospectivo y analítico llevado a cabo en el Hospital de Formación e Investigación de Aksaray entre marzo de 2014 y enero de 2015. El comité de ética local aprobó el protocolo del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente y sus padres. Se estudió a 46 pacientes con dermatitis atópica exacerbada

y a 100 pacientes que coincidieran en sexo y edad ingresados a los consultorios externos de pediatría y dermatología por afecciones diferentes a la dermatitis atópica en el mismo período. Se seleccionó al grupo del estudio entre los pacientes que ya se hubieran realizado análisis de sangre como parte de la rutina. Los siguientes fueron los criterios de exclusión: negativa a participar en el estudio, afecciones médicas o uso de fármacos que podrían alterar la concentración de prolactina, p. ej., trastornos tiroideos, insuficiencia renal o hepática, embarazo, trastornos autoinmunitarios o inflamatorios que podrían ser concurrentes con la dermatitis atópica. El diagnóstico de dermatitis atópica se basó en las manifestaciones clínicas y los antecedentes de la enfermedad. Todos los pacientes y sus padres completaron un cuestionario, que incluía sus datos demográficos y antecedentes médicos (edad, sexo, duración de la enfermedad, cantidad de recidivas). Se documentó la gravedad de la enfermedad según el índice SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), que es el sistema de puntuación de la dermatitis atópica con mejor valoración. Para medir el alcance de la dermatitis atópica con el índice SCORAD, se aplica la "regla de los nueve" a una imagen de las lesiones inflamatorias del paciente de frente y de espalda. El resultado sobre el alcance va de 0 a 100. La gravedad según el índice SCORAD consta de seis elementos: eritema, pápulas/edema, excoriación, liquenización, exudación/costras y xerosis. Cada elemento se puntúa de 0 a 3. Los elementos subjetivos incluyen la valoración diaria de prurito e insomnio. La siguiente es la fórmula del índice SCORAD:  $A/5 + 7B/2 + C$ . En esta fórmula, A representa el alcance (de 0 a 100), B es la gravedad (de 0 a 18) y C, los síntomas subjetivos (de 0 a 20).<sup>2</sup> Un dermatólogo consultor estuvo a cargo de la información clínica, el diagnóstico y la evaluación según el índice SCORAD.

### Medición bioquímica

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron de cada participante (pacientes con dermatitis atópica exacerbada y los controles) entre las 8 y las 9 de la mañana, una sola vez. Se midió la concentración sérica de prolactina mediante quimioluminiscencia (Abbott, EE. UU.). A continuación se detallan los valores normales: de 5,30 a 63,3 ng/ml para los lactantes de 2 a 12 meses de edad; de 4,40 a 29,7 ng/ml para los niños de 2 a

3 años; de 2,63 a 21 ng/ml para los niños de 4 a 11 años; de 2,84 a 24 ng/ml para los varones de 14 a 18 años y de 2,52 a 16,9 ng/ml para las mujeres de 14 a 18 años. En el caso de los mayores de 18 años, los valores normales fueron de 2,5 a 18 ng/ml para los hombres y de 1,2 a 30 ng/ml para las mujeres.

### Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.0, con la prueba U de Mann-Whitney y la correlación de Spearman para la evaluación estadística. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró significativo.

### RESULTADOS

En este estudio se incluyó a 46 pacientes con dermatitis atópica (30 de sexo masculino y 16 de sexo femenino), de entre 0,5 y 19,5 años de edad (media:  $5,95 \pm 4,71$  años) y a 100 controles (60 de sexo masculino y 40 de sexo femenino), de entre 0,16 y 16 años de edad (media:  $6,46 \pm 4,27$  años).

La mediana de duración de la dermatitis atópica fue 1 año (intervalo: de 0,08 a 16,25 años) y la mediana de recidivas era de 2 por año (intervalo: de 1 a 24). La mediana del puntaje SCORAD fue de 31 (de 9 a 64).

Ninguno de los pacientes o los controles presentó hiperprolactinemia. La mediana (el intervalo) de la concentración sérica de prolactina fue de 10,54 ng/ml (de 3,92 a 30,24) en los pacientes con dermatitis atópica y de 11,47 (de 3,13 a 48,84) en los controles;  $p: 0,267$ . No se observaron diferencias significativas en la concentración de prolactina de ambos grupos ( $p > 0,05$ ).

No se estableció una correlación significativa entre la concentración de prolactina y el sexo, la duración, la cantidad de recidivas y el puntaje de dermatitis atópica ( $p > 0,05$ , correlación de Spearman).

### DISCUSIÓN

En este estudio, la concentración sérica de prolactina de los pacientes con dermatitis atópica no fue mayor que la de los individuos sin atopía. Además, no se estableció una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la concentración sérica de prolactina. Se publicaron algunos informes sobre la concentración de prolactina en la dermatitis atópica. En un estudio similar al nuestro, Handjani y col. informaron que no observaron diferencias significativas entre la concentración de prolactina de los pacientes

con psoriasis y dermatitis atópica y el grupo de referencia.<sup>9</sup> En el estudio de Kasperska-Zajac y col., se midió la concentración sérica de prolactina de 13 pacientes de sexo femenino con síndrome de dermatitis/eccema atópico y se la comparó con la de 14 participantes sanos. El estudio no logró detectar diferencias significativas en la concentración sérica basal de prolactina de las pacientes y los participantes sanos, como en nuestro estudio.<sup>10</sup> Giasuddin y col. determinaron la concentración sérica de prolactina de 12 pacientes con psoriasis vulgar y hallaron que era significativamente más alta que en los 9 pacientes con dermatitis atópica y los 20 controles, aunque no observaron diferencias significativas entre los pacientes con dermatitis atópica y los controles.<sup>7</sup>

Girolomoni y col. demostraron que la prolactina en una concentración fisiológica es capaz de estimular y mantener la proliferación de queratinocitos, lo que podría ser relevante en condiciones de hiperproliferación epidérmica, como la psoriasis y la dermatitis atópica.<sup>4</sup>

La hiperproliferación epidérmica constituye una observación clínica importante en la dermatitis atópica y, además de participar en la respuesta inmunitaria, los queratinocitos contribuyen a la patología de la dermatitis atópica debido a un cambio en sus características de desarrollo.<sup>8</sup> Jensen y col. informaron que la proliferación de la epidermis es 5 veces mayor en las lesiones de los pacientes con dermatitis atópica en comparación con los individuos sanos.<sup>11</sup>

Se publicaron algunos informes sobre la concentración de prolactina en la psoriasis, donde la hiperproliferación de queratinocitos es el sello distintivo de la enfermedad, de manera similar a la dermatitis atópica.<sup>7</sup> Según los informes de algunos estudios, la concentración de prolactina es más alta en los pacientes con psoriasis,<sup>6,7</sup> mientras que otros estudios no establecieron ninguna diferencia significativa.<sup>5,12</sup>

Aún no se han dilucidado enteramente los mecanismos subyacentes de la hiperproliferación de queratinocitos observada en las dermatopatías inflamatorias como la dermatitis atópica y la psoriasis, aunque se sabe que, especialmente, los factores de crecimiento y las citocinas, como el TNF- $\alpha$ , el IFN- $\gamma$  y la IL-1, participan en el desarrollo de los queratinocitos.<sup>13</sup>

Conforme a los estudios, la prolactina es parte de la etiopatogenia de la psoriasis.<sup>12,14</sup> Sin embargo, tal vez la prolactina no cumpla ninguna

función en la etiopatogenia de la dermatitis atópica. La hiperplasia epidérmica observada en la dermatitis atópica y la psoriasis podrían ser provocadas por mecanismos diferentes. Por ejemplo, se demostró que la IL-21 y la IL-23 inducen la hiperplasia epidérmica solo en la psoriasis.<sup>13</sup> La histamina puede aumentar la proliferación de queratinocitos humanos en los pacientes con dermatitis atópica de manera diferente a los casos de psoriasis.<sup>8</sup>

En un estudio realizado por El-Khateeb y col., se observó que la concentración de prolactina era significativamente más alta en las lesiones cutáneas que en la piel con psoriasis y sin lesiones y que en el suero. Los autores informaron que el aumento significativo de la concentración de prolactina en las lesiones cutáneas en comparación con el suero en la psoriasis había direccionado la suposición de un aumento en la producción de prolactina a nivel local en las lesiones cutáneas de la psoriasis.<sup>15</sup> La ausencia de diferencias en la concentración de prolactina observada en nuestro estudio y en estudios previos podría deberse a la producción local de prolactina en las lesiones atópicas de manera similar a lo que ocurre en la psoriasis.

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que se midió la concentración de prolactina solamente una vez y solo durante la exacerbación. Los pacientes con dermatitis atópica no suelen ingresar a los consultorios externos cuando están en remisión. Otra limitación del estudio fue el tamaño pequeño de la muestra en comparación con los individuos sin atopía. El pequeño tamaño muestral podría ser otro factor contribuyente a la falta de diferencias en la concentración de prolactina.

A modo de conclusión, nuestros resultados no respaldan el aumento de la secreción de prolactina en la dermatitis atópica ni la relación con los procesos inflamatorios inmunitarios asociados con la dermatitis atópica. No obstante, podrían

realizarse estudios futuros con tamaños muestrales más grandes para medir la concentración de prolactina en la piel y determinar la asociación posible con la gravedad de la enfermedad. ■

## REFERENCIAS

1. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113(5):651-7.
2. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186(1):23-31.
3. Paus R. Does prolactin play a role in skin biology and pathology? *Med Hypotheses* 1991;36(1):33-42.
4. Girolomoni G, Phillips JT, Bergstresser PR. Prolactin stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1993;101(3):275-9.
5. Gorpelioglu C, Gungor E, Alli N. Is prolactin involved in etiopathogenesis of psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(9):1135-6.
6. Dilmé-Carreras E, Martín-Ezquerro G, Sánchez-Regaña M, et al. Serum prolactin levels in psoriasis and correlation with cutaneous disease activity. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(1):29-32.
7. Giasuddin AS, El-Sherif AI, El-Ojali SI. Prolactin: does it have a role in the pathogenesis of psoriasis? *Dermatology* 1992;197(2):119-22.
8. Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, et al. Histamine induces proliferation in keratinocytes from atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1358-67.
9. Handjani F, Saki N, Ahrari I, et al. Serum prolactin levels in psoriasis vulgaris. *ISRN Dermatology* 2014;2014:586049.
10. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Serum prolactin concentration in patients suffering from severe atopic eczema/dermatitis syndrome. *Centr Eur J Immunol* 2008;33(2):54-5.
11. Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;122(6):1423-31.
12. Robati RM, Toossi P, Rahmati-Roodsari M, et al. Association of Psoriasis Severity with Serum Prolactin, Thyroid Hormones, and Cortisol before and after Treatment. *Scientific World Journal* 2013;9:21819.
13. Keen MA, Hassan I. Serum Prolactin Levels in Psoriasis and its Association with Disease Activity: A Case-Control Study. *Indian J Dermatol* 2014;59(6):562-6.
14. Roman II, Constantin AM, Marina ME, et al. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med* 2016;89(1):11-8.
15. El-Khateeb EA, Zuel-Fakkar NM, Eid SM, et al. Prolactin level is significantly elevated in lesional skin of patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2011;50(6):693-6.

# Asociación entre trastornos respiratorios del sueño y rendimiento académico en niños de Concepción, Chile

*Association between sleep-related breathing disorders and academic performance among children from Concepción, Chile*

Klgo. Darwin Gatica<sup>a,b,c,h</sup>, Klgo. Iván Rodríguez-Núñez<sup>d,h</sup>, Dr. Daniel Zenteno<sup>e</sup>, Dra. María J. Elsof, Klgo. Juan J. Montesinos<sup>e</sup> y Dr. Carlos Manterola<sup>e,8</sup>

## RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación del rendimiento académico en áreas de Matemática, Lenguaje y Ciencias con la existencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS) en escolares sanos de la ciudad de Concepción, Chile. Se consideraron niños sanos sin enfermedades concomitantes. Como variables de interés, se analizó el rendimiento académico en las áreas de Matemática, Ciencias y Lenguaje, y la existencia de un TRS, evaluado a través del cuestionario de sueño pediátrico.

Al estudio ingresaron 256 niños (59,8% de varones). En la muestra estudiada, la prevalencia de TRS fue del 24,6%. Hubo una asociación significativa entre los TRS y la existencia de un bajo rendimiento en Matemática (OR 3,1; 1,5-6,8), Lenguaje (OR 2,5; 1,1-5,5) y Ciencias (OR 4,2; 1,7-10,0).

En conclusión, en la muestra estudiada, la existencia de un TRS se asoció con un bajo rendimiento académico en las áreas de Lenguaje, Matemática y Ciencias.

**Palabras clave:** *apnea del sueño obstructiva, niño, ronquido, trastorno neurocognitivo, encuestas y cuestionarios.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.497>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.497>

**Cómo citar:** Gatica D, Rodríguez-Núñez I, Zenteno D, et al. Asociación entre trastornos respiratorios del sueño y rendimiento académico en niños de Concepción, Chile. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):497-500.

- a. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Concepción, Chile.
- b. Laboratorio de Sueño, Clínica Universitaria de San Pedro de la Paz, Chile.
- c. Programa de Magíster en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.
- d. Laboratorio de Biología del Ejercicio, Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- e. Departamento de Pediatría, Universidad de Concepción. Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- f. Departamento de Especialidades, Universidad de Concepción. Servicio de Neurología, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- g. Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile.
- h. Grupo de Investigación en Salud Cardiovascular y Respiratoria IDEAS-CVR, Concepción, Chile.

*Correspondencia:*

Klgo. Iván Rodríguez Núñez: [ivan.rodriguez@uss.cl](mailto:ivan.rodriguez@uss.cl)

*Financiamiento:* Ninguno.

*Conflicto de intereses:* Ninguno que declarar.

Recibido: 21-11-2016

Aceptado: 20-4-2017

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son un conjunto de enfermedades que van desde el roncador primario hasta el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).<sup>1</sup> Este último se caracteriza por la obstrucción intermitente, parcial o completa de la vía aérea superior,<sup>2</sup> cuya prevalencia alcanza el 4% en niños a nivel mundial y es causa de hasta un 18% de ronquido habitual en niños y adolescentes chilenos.<sup>3,4</sup> Considerando que el método estándar para el diagnóstico de los TRS es la polisomnografía, examen de alto costo para los sistemas de salud, se han desarrollado métodos indirectos para su detección. Entre estos, se encuentra el cuestionario de sueño pediátrico (*Pediatric Sleep Questionnaire*; PSQ, por sus siglas en inglés), desarrollado por Chervin y cols.,<sup>5</sup> que ha sido validado al español por Vila y cols.,<sup>6</sup> y utilizado en Chile sin tener adaptación transcultural, aunque con una sensibilidad de 0,714, una especificidad de 0,521, un valor predictivo positivo de 0,521 y negativo de 0,714.<sup>7</sup>

Los TRS han sido relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en población pediátrica.<sup>8,9</sup> Adicionalmente, hay evidencia de asociación entre la existencia de síntomas de un TRS y alteraciones neurocognitivas, lo que sugiere que su presencia podría ser una potencial causa de mal rendimiento académico en la población escolar.<sup>10,12</sup> Sin embargo, en nuestro medio, los estudios dirigidos a determinar la asociación entre el riesgo de desarrollar un TRS y el rendimiento académico son escasos.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación del rendimiento en áreas de Matemática, Lenguaje y Ciencias con un TRS, evaluado a través del PSQ, en niños escolares de la ciudad de Concepción, Chile.

## MATERIAL Y MÉTODO

**Diseño:** Estudio de corte transversal.

**Participantes:** Sobre un universo de 60 colegios, fueron seleccionados, mediante un

muestreo por conveniencia, escolares de entre 6 y 14 años procedentes de 4 colegios, 1 colegio público, 2 privados y 1 particular subvencionado de la ciudad de Concepción, Chile. Se incluyeron niños de ambos géneros, cuyos padres aceptaran participar en el estudio. Se excluyeron niños con enfermedades crónicas reportadas por los padres, tales como enfermedades cardiovasculares, respiratorias y/o neuromusculares crónicas, enfermedades cognitivas y enfermedades agudas dentro del último mes. También fueron excluidos aquellos individuos con datos incompletos en el PSQ. El estudio fue realizado entre marzo y agosto del año 2012.

**Variabes:** Cada padre o cuidador informó en un cuestionario la edad, sexo, peso, estatura y existencia de enfermedades concomitantes. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado de acuerdo con la fórmula  $\text{peso}/(\text{estatura})^2$  y fue expresado en puntaje Z de acuerdo con la edad, considerando valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Como variables de interés, se analizaron el rendimiento académico y la existencia de TRS. El rendimiento académico fue considerado como el promedio de notas cuantificado entre 1 y 7, en las áreas de Matemática, Ciencias y Lenguaje. Las notas fueron extraídas directamente de los registros del colegio por un investigador enmascarado. Por su parte, los síntomas relacionados con los TRS fueron evaluados a través de la versión abreviada del PSQ (véase el Anexo en formato electrónico). Antes de iniciar el estudio, fue verificada la comprensión de los ítems de este instrumento en una muestra de individuos similar a los padres o cuidadores de los niños estudiados.

El cuestionario fue contestado por los padres o cuidador legal de cada niño en su domicilio. En el momento en que se entregó el instrumento, los padres recibieron orientación básica para su resolución.<sup>6</sup> Finalmente, los cuestionarios contestados fueron devueltos al profesor jefe de cada curso, quien envió directamente los instrumentos a los investigadores.

El PSQ cuenta con tres dimensiones: la primera contiene 8 ítems relacionados con la conducta del niño durante la noche y mientras duerme; la segunda posee 7 ítems y considera la conducta durante el día y otros problemas posibles, como la detención en el crecimiento u obesidad; y la tercera abarca las preguntas de déficit atencional e hiperactividad tomadas del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* en su cuarta edición (DSM-IV). Las

categorías de respuesta en la primera y segunda dimensión son "sí", "no" o "no sabe". Para la tercera, las categorías de respuesta son "nunca", "a veces", "a menudo" y "casi siempre". Sin embargo, para el desarrollo del análisis, las respuestas "a menudo" y "casi siempre" fueron categorizadas como "sí", y las respuestas "nunca" y "a veces" fueron categorizadas como "no". Para el cálculo del puntaje final, se sumaron todas las respuestas "sí" divididas por el total de respuestas contestadas como "sí" y "no". Así, un puntaje superior a 0,33 indicó la existencia de TRS de acuerdo con lo publicado por Bertrán y cols.<sup>6</sup>

**Análisis estadístico:** Se realizó una evaluación de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, fue realizada estadística descriptiva mediante el cálculo de promedio y desviación estándar en las variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.

Para determinar la asociación entre el puntaje del PSQ y el rendimiento académico, fue calculado el coeficiente de correlación parcial ajustada de acuerdo con los años de escolaridad, IMC y enfermedades coexistentes. Adicionalmente, fue utilizada la prueba *t* de Student para muestras independientes con el fin de comparar el rendimiento académico entre aquellos niños con y sin TRS.

Finalmente, fue realizado un análisis de regresión logística, mediante el cálculo del OR de Mantel-Haenszel, ajustado según escolaridad y enfermedades coexistentes, y fue verificada la homogeneidad de la razón de ventajas mediante el test de Breslow-Day. Los OR se expresaron en valores absolutos y 95% de intervalo de confianza (IC). Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.

**Principios éticos:** Cada niño firmó un asentimiento informado y los padres un consentimiento informado para autorizar al niño a ingresar al estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional.

## RESULTADOS

Al estudio ingresaron 256 niños (59,8% de varones), que equivalió a una tasa de respuesta del 51,4%. La media de peso y estatura fue de  $37,4 \pm 12,7$  kg y  $1,4 \pm 0,2$  m. Por su parte, el puntaje Z del IMC fue de  $1,1 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup> (rango intercuartílico de 0,35-1,86). Un bajo porcentaje de la muestra presentó algún tipo de comorbilidad; entre ellas, la más prevalente fue rinitis (13,3%), seguida de asma (9,4%) y trastorno de actividad y atención (2,3%).

TABLA 1. Características biodemográficas, resultado del cuestionario de sueño pediátrico y rendimiento académico general de la muestra de 256 niños

Características biodemográficas	Promedio ± DE/proporción (%)
Edad (años)	9,23 ± 2,3
Sexo (V/M)	153 (59,8%)/103 (40,2%)
Peso (kg)	37,4 ± 12,7
Estatura (m)	1,4 ± 0,2
Asma	24 (9,4%)
Rinitis	34 (13,3%)
Trastornos de actividad y atención	6 (2,3%)
PSQ (puntaje)	0,22 ± 0,19
Riesgo de TRS	63 (24,6%)
<b>Años de escolaridad</b>	
1	45 (17,6%)
2	49 (19,1%)
3	43 (16,8%)
4	22 (8,6%)
5	21 (8,2%)
6	33 (12,9%)
7	12 (4,7%)
8	31 (12,1%)
Promedio general de notas	6,3 ± 2,7
Promedio de Matemática	5,8 ± 0,9
Promedio de Lenguaje	5,7 ± 0,9
Promedio de Ciencias	5,9 ± 0,8

DE: desvío estándar; V: varón; M: mujer; PSQ: cuestionario de sueño pediátrico; TRS: trastornos respiratorios del sueño. Los resultados de la edad, peso, estatura, el PSQ y promedio de notas se muestran en promedio ± DE.

Los resultados del sexo, enfermedades concomitantes, riesgo de TRS y los años de escolaridad se muestran en valor absoluto y porcentaje.

Además, el puntaje promedio del PSQ fue de  $0,22 \pm 0,19$  y la prevalencia de niños con TRS fue del 24,6% (IC 95%: 30,6-18,6). Las características biodemográficas y los antecedentes académicos de la muestra se detallan en la *Tabla 1*.

Los niños con riesgo de TRS presentaron un menor rendimiento académico en comparación con los niños que no presentaron riesgo de TRS (*Figura 1*). Adicionalmente, el puntaje del PSQ mostró una correlación negativa significativa con el rendimiento académico en Matemática, Lenguaje y Ciencias (*Tabla 2*).

Además, el análisis de regresión logística arrojó la existencia de asociación entre el puntaje del PSQ y el rendimiento académico en las áreas estudiadas (*Tabla 3*).

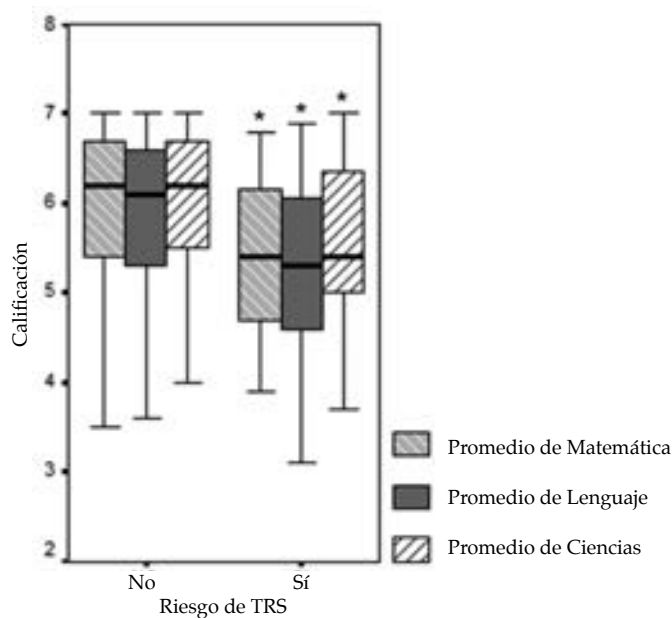
Finalmente, no existió diferencia significativa en la magnitud del OR entre los establecimientos públicos y privados.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio revelaron que la presencia de un TRS, evaluado a través del PSQ, afectaba negativamente la capacidad neurocognitiva de niños escolares, evidenciado a través del rendimiento académico en las áreas de Lenguaje, Matemática y Ciencias.

Nuestros resultados concuerdan con lo observado en estudios previos. En este contexto, Galland y cols., recientemente demostraron, mediante un abordaje metaanalítico, que los TRS se asociaban con un pobre rendimiento

FIGURA 1. Rendimiento académico en el área de Matemática, Lenguaje y Ciencias en los niños con (N: 63) y sin riesgo (N: 193) de trastornos respiratorios del sueño



\*  $p < 0,0001$ ; TRS: trastorno respiratorio del sueño.



académico en áreas de Lenguaje, Matemática y Ciencias, así como también con dificultad para el progreso del aprendizaje.<sup>13</sup> Adicionalmente, en Chile, Brockmann y cols., observaron una fuerte asociación entre TRS y un bajo rendimiento académico en las áreas de Lenguaje y Educación Física; sin embargo, no fue posible establecer esta asociación con las áreas de Matemática y Ciencias.<sup>4</sup>

En la muestra de estudio, la prevalencia de TRS fue de 24,6%, lo cual es superior a lo observado en investigaciones previas realizadas en otras ciudades de Chile (18%).<sup>4</sup> Esto sugiere que la asociación entre TRS y rendimiento académico sería independiente de la prevalencia de TRS en la población de estudio.<sup>4</sup>

Algunos estudios han mostrado una mayor prevalencia de TRS en establecimientos educacionales de niveles socioeconómicos más bajos.<sup>6,12-14</sup> Sin embargo, nuestros resultados no arrojaron diferencias significativas ni en la prevalencia de TRS ni en la asociación entre TRS y rendimiento académico entre establecimientos públicos y privados.

Recientemente, se ha observado la asociación entre gravedad del TRS y alteraciones neurocognitivas, lo que sugiere que la existencia de un TRS impacta sobre la capacidad neurocognitiva de los niños, mediante una relación de dosis-respuesta.<sup>15</sup>

En nuestro estudio, fue empleado el cuestionario PSQ, en su versión abreviada, que solo permitió evaluar síntomas relacionados con TRS; sin embargo, no permitió determinar

la gravedad de estos.<sup>5</sup> Por lo tanto, no es posible establecer esta asociación en nuestras observaciones, lo cual debería ser abordado en investigaciones futuras.

Como debilidades de este estudio, es posible considerar que la determinación de los criterios de exclusión de la muestra fue realizada por los padres, lo cual no permitió descartar la existencia de sesgo de selección. Además, el PSQ, pese a haber sido previamente empleado en Chile, no ha sido transculturalmente adaptado a población chilena, lo cual podría constituir un potencial sesgo de medición.

Finalmente, es posible concluir que, en la muestra estudiada, la existencia de un TRS se asoció con un bajo rendimiento académico en las áreas de Lenguaje, Matemática y Ciencias. Futuros estudios deberían ser desarrollados para establecer la relación gravedad-efecto. ■

## REFERENCIAS

- Zenteno D, Salinas P, Vera R, et al. Enfoque Pediátrico para el Estudio de los Trastornos Respiratorios del Sueño. *Rev Chil Pediatr* 2010;81(5):445-55.
- Elso MJ, Brockmann P, Zenteno D. Consecuencias del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Rev Chil Pediatr* 2013;84(2):128-37.
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):242-52.
- Brockmann PE, Bertrand P, Pardo T, et al. Prevalence of habitual snoring and associated neurocognitive consequences among Chilean school aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(9):1327-31.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, et al. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1(1):21-32.
- Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(2):121-8.
- Bertran K, Mesa T, Rosso K, et al. Diagnostic accuracy of the Spanish version of the Pediatric Sleep Questionnaire for screening of obstructive sleep apnea in habitually snoring children. *Sleep Med* 2015;16(5):631-6.
- Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med* 2009;10(Suppl 1):S12-6.
- Quist JS, Sjödin A, Chaput JP, et al. Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2016; 29:76-100.
- De Carvalho LB, Do Prado LB, Ferreira V, et al. Symptoms of sleep disorders and objective academic performance. *Sleep Med* 2013;14(9):872-6.
- Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):616-20.
- Chervin RD, Clarke D, Huffman J, et al. School performance, race, and other correlates of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med* 2003;4(1):21-7.
- Galland B, Spruyt K, Dawes P, et al. Sleep disordered breathing and academic performance: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136(4):e934-46.
- Friberg D, Lundkvist K, Li X, et al. Parental poverty and occupation as risk factors for pediatric sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2015;16(9):1169-75.
- Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, et al. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):739-47.

TABLA 2. Correlaciones parciales entre rendimiento académico y puntaje en el cuestionario de sueño pediátrico

	PSQ (puntaje)	Valor de P
Matemática	-0,35	< 0,0001
Lenguaje	-0,36	< 0,0001
Ciencias	-0,34	< 0,0001
Promedio general	-0,02	0,638

PSQ: cuestionario de sueño pediátrico.

Las correlaciones parciales fueron ajustadas según años de escolaridad y enfermedades concomitantes.

TABLA 3. Análisis de regresión logística representado en función de la asociación entre el riesgo de trastornos respiratorios del sueño y bajo rendimiento académico

	OR (IC 95%)	Valor de P
Bajo rendimiento en Matemática	3,1 (1,5-6,8)	0,003
Bajo rendimiento en Lenguaje	2,5 (1,1-5,5)	0,023
Bajo rendimiento en Ciencias	4,2 (1,7-10,0)	0,002

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Los resultados son presentados en valor absoluto y 95% de intervalo de confianza (IC). Los OR corresponden al OR ajustado de Mantel-Haenszel según escolaridad y comorbilidades.



# What is the value of neonatal autopsy? Pathological and clinical correlation in 135 cases

Fernanda Tamanaha, M.D.<sup>a</sup>, Rosa Fuksman, M.D.<sup>a</sup>, Ana Pedraza, M.D.<sup>a</sup> and Luis Prudent, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Neonatal autopsy is a valuable, critical diagnostic method to provide genetic counseling for future pregnancies. **Population and methods.** Retrospective study including all neonatal autopsies performed on deceased neonates at Clínica y Maternidad Suizo Argentina between January 1998 and December 2006. The rate of autopsies was established; the diagnosis indicated in the medical record was compared to autopsy findings.

**Results.** Out of 227 deceased infants, 135 autopsies were performed (rate: 59.5%). Concordance was complete in 25% of autopsies. New information was found in 26%, which had significant implications for genetic counseling.

**Conclusions.** The rate of autopsies was 59.5%. Pathological and clinical correlation and unsuspected findings with implications for genetic counseling demonstrate the relevance of performing neonatal autopsies systematically.

**Key words:** autopsy, newborn infant, rate, pathological and clinical correlation, genetic counseling.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.490>

**To cite:** Tamanaha F, Fuksman R, Pedraza A, et al. What is the value of neonatal autopsy? Pathological and clinical correlation in 135 cases. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):490-493.

## INTRODUCTION

Autopsy has been used as a diagnostic method since the 15<sup>th</sup> century and has played a critical role in medical advances. It is particularly valuable in the neonatal period because in addition to providing objective information on the cause of death, it allows –in the face of many unexpected findings– to provide adequate counseling with direct implications for future family planning.

a. Division of Neonatology, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Autonomous City of Buenos Aires.

*E-mail address:*

Fernanda Tamanaha, M.D.: fernanda.tamanaha@gmail.com

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 7-5-2016

Accepted: 3-22-2017

In spite of their undeniable relevance, the use of autopsies started to decline considerably worldwide as of the 1970s,<sup>1,2</sup> either on newborn infants, children, or adults. In Argentina, publications on the number of autopsies performed on newborn infants confirm such marked decline.<sup>3,4</sup>

## OBJECTIVES

To establish the prevalence of autopsies and analyze the correlation between clinical diagnosis and anatomopathological findings.

## POPULATION AND METHODS

This was a retrospective and observational study including all autopsies performed on deceased newborn infants at the Division of Neonatology of Clínica y Maternidad Suizo Argentina over a 9-year period (January 1998 to December 2006). The study was approved by the hospital's Research Ethics Committee.

Parents were asked to authorize the autopsy by staff physicians, coordinators or heads of the Division of Neonatology. They explained the study relevance, what the procedure included, and how long it would take so that parents could make burial arrangements. In addition, parents were asked to sign an informed consent.

All autopsies were performed by the same perinatal pathologist and her team. A karyotype test was done, and whole body X-ray images and external photos were taken in all cases.

External examination, anthropometric profile, and evisceration were done within 48 hours of death, and macro- and microscopic examinations were done on all organs. Grand rounds were conducted to discuss pathological and clinical findings of 101 / 135 (75%) cases.

Autopsy results were reported to the parents during meetings with the treating neonatologists in the two months following their child's death.

The diagnosis obtained from the medical record was compared to that made during the autopsy using Goldman's classification as modified by Kumar<sup>5,6</sup> (Table 1).

The initial categorization was made by one of the authors (FT), who discussed the diagnosis with two other neonatologists in case of doubts

(27 cases). When doubts were raised in relation to the interpretation of anatomopathological reports, these were discussed with the pathologist (RF).

The rate of autopsies was estimated based on the total number of deaths occurred over the study period.

## RESULTS

A total of 135 autopsies were performed out of 227 neonatal deaths occurred in the study period, resulting in a rate of 59.5%. *Figure 1* shows the rates of autopsy by year in the 1998-2006 period. The analysis of pathological and clinical correlation showed the following:

- Concordance was complete in 25% of cases (34/135) (class V), and partial in 75% of cases (101/135) (classes I, II, III, IV).
- Diagnosis made based on the autopsy helped to provide an adequate genetic counseling in 26% of cases (class I.B).
- An anatomopathological diagnosis would not have modified treatment if detected in life in 24.4% of cases (class II).
- Anatomopathological findings had not been diagnosed in 15% of cases, although detection in life would not have modified the disease process because it was a condition that could not be cured (class III).
- Autopsy findings in 6.6% of cases indicated that diagnosis in life would have modified the child's therapeutic approach and, probably, disease course (class I.A).
- Diagnosis was not related to the clinical process in 3% of cases, making it uncertain to establish if it may or may not have affected the eventual outcome of the patient (class IV). Pathologies

that could have been managed with a different therapeutic approach in class I.A included pulmonary candidiasis and perforated necrotizing enterocolitis in preterm infants.

The cases with anatomopathological findings which were not clinically suspected and had a significant implication for genetic counseling (class I.B) included congenital hemochromatosis, visceral myopathy, osteochondrodysplasia, and Beckwith-Wiedemann syndrome.

The cases whose autopsy findings would not have modified management (class II) included mild to moderate intracerebral hemorrhage, kernicterus, pyoventriculitis (associated with sepsis in other sites), and mild necrotizing tracheobronchitis.

In the group of patients whose diagnosis, whether related or not to the main disease process, was a contributory cause of death (class III) included pulmonary hemorrhage, severe necrotizing tracheobronchitis, myocardial infarction, grade IV intracerebral hemorrhage, and a case of intussusception with acute peritonitis.

## DISCUSSION

The rate of autopsies in the 9-year period was 59.5%. The rate published in different developed countries ranges between 52% and 67%<sup>1,2,6</sup> whereas that in Argentina is below 15%.<sup>3,4</sup>

There is wide consensus regarding the contributions made by neonatal autopsy to confirm clinical diagnosis and identify diseases and congenital malformations,<sup>7-9</sup> as well as its addition to medical education,<sup>10</sup> and its medical legal worth.

TABLE 1. Classification developed by Goldman et al. as modified by Kumar et al.

I. A	A diagnosis that had it been detected before death, would probably have led to a change in management resulting in cure or survival.
I. B	A diagnosis made based on the autopsy with significant implications for genetic counseling.
II	A diagnosis that had it been detected before death, would probably not have led to a change in management resulting in cure or survival for the following reasons: <ul style="list-style-type: none"> <li>- No appropriate therapy was available at the time.</li> <li>- Appropriate therapy was given even though the diagnosis was unknown at the time.</li> <li>- The patient suffered an acute cardiopulmonary arrest that was appropriately managed but did not survive for definite management.</li> <li>- The patient did not recover from cardiopulmonary arrest.</li> </ul>
III	A diagnosis that was a contributory cause of death and that may or may not have been related to the main disease process.
IV	A diagnosis unrelated to disease course and that may or may not have affected the eventual prognosis of the patient.
V	Complete concordance between clinical diagnosis and autopsy findings.

Dhar et al.<sup>11</sup> and Faye-Petersen et al.<sup>12</sup> analyzed the influence of autopsy to counsel parents and established that counseling would have been different to that provided in 26% of cases if only clinical data had been available.

Our results are consistent with those of these studies given that, also in 26% of cases, autopsy findings contributed to provide counseling for future pregnancies.

As to concordance between the clinical diagnosis and autopsy findings, data from this study are similar to those published by Cohen<sup>3</sup> in Argentina, who used the same classification in 100 autopsies (36 neonates and 64 infants). Whereas in our study concordance was complete in 25% of cases (class V) and autopsies provided new information in 75%, the study conducted by Cohen showed a 32% complete concordance and new information was revealed in 68% of cases.

A recent systematic review showed that out of 1757 neonatal and pediatric autopsies, diagnostic errors (class I) accounted for 4.5% of cases whereas in our study it was 6.6%.<sup>13</sup>

The marked decline in autopsies worldwide is a cause for concern, especially in Argentina. Publications of the Argentine Society of Pediatrics reflect the size of this problem in an editorial comment titled *Going back to autopsy or continuing to ignore the truth*.<sup>14</sup> A recent publication by Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires) reports a similar situation and expresses concern on this situation and its uncertain future.<sup>4</sup>

In this regard, and facing the decline in the rate of autopsies, Florencio Escardó, M.D.,<sup>15</sup> predicted in a pediatric publication from the 1980s titled *The ethical sense of autopsies*: "Autopsies should be performed systematically, not only as a duty

to knowledge but also as an obligation towards patients and their families."

Highly motivated neonatologists, the availability of pathologists experienced in the performance of autopsies in a timely manner to allow for reasonable burial planning, the fact that costs were covered by health insurance companies, and the characteristics of the population of our hospital may account for the high rate of autopsies observed in this study.

This study poses certain limitations, for example, its retrospective nature and data collection based on medical records.

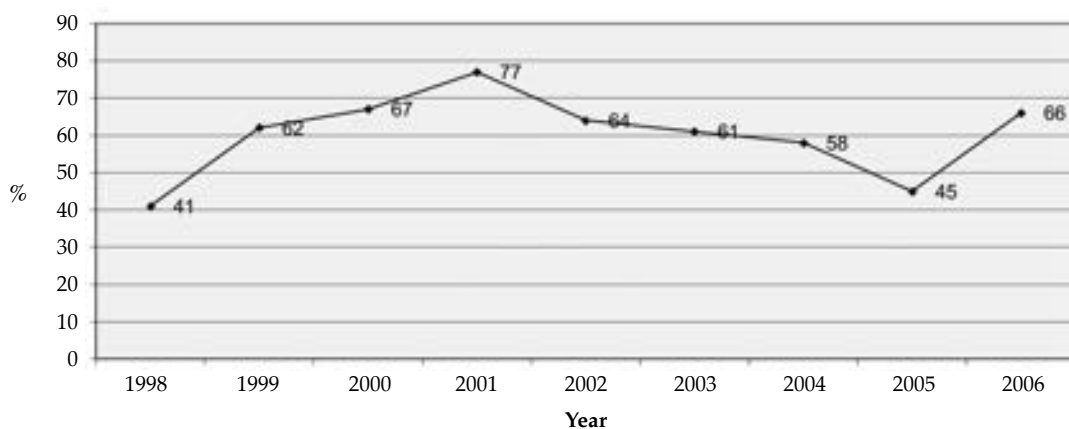
## CONCLUSION

The rate of autopsies was 59.5%. Results of pathological and clinical correlation, its influence on family counseling regarding future pregnancies, and autopsy contributions to medical knowledge confirm the relevance of performing autopsies systematically in the field of neonatology. ■

## REFERENCES

1. Brodli M, Laing IA, Keeling JW, et al. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002;324(7340):761-3.
2. Khong TY. Falling neonatal autopsy rates. *BMJ* 2002;324(7340):749-50.
3. Cohen M, Drut R. La autopsia en pediatría. Diagnóstico de situación en un hospital de pediatría de referencia. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(3):166-70.
4. Farías S. La autopsia: presente...¿y futuro? Análisis estadístico de las autopsias realizadas en el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", entre enero 1980 y diciembre 2009. *Rev Hosp Niños B Aires* 2012;54(244):4-14.
5. Goldman L, Sayson R, Robbins S, et al. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med* 1983;308(17):1000-5.

FIGURE 1. Annual autopsy rate



6. Kumar P, Angst DB, Taxy J, et al. Neonatal autopsies: a 10-year experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):38-42.
7. Swinton CH, Weiner J, Okah FA. The neonatal autopsy: can it be revived? *Am J Perinatol* 2013;30(9):739-44.
8. Hickey L, Murphy A, Devaney D, et al. The value of neonatal autopsy. *Neonatology* 2012;101(1):68-73.
9. Rose C, Evans M, Tooley J. Falling rates of perinatal postmortem examination: are we to blame? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(6):F465.
10. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet* 2007;369(9571):1471-80.
11. Dhar V, Perlman M, Vilela MI, et al. Autopsy in a neonatal intensive care unit: utilization patterns and associations of clinicopathologic discordances. *J Pediatr* 1998;132(1):75-9.
12. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):915-20.
13. Custer JW, Winters BD, Goode V, et al. Diagnostic errors in the Pediatrics and Neonatal ICU: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(1):29-36.
14. Schnitzler E. Volver a la autopsia o seguir ignorando la verdad. *Arch Argent Pediatr* 2003;101(3):163-4.
15. Escardó F. Sentido ético de la autopsia. *Boletín de la II Cátedra de Pediatría* 1964;2.

## Serum prolactin levels in atopic dermatitis and the relationship with disease severity

Burcu Tuğrul Ayanoğlu, M.D.<sup>a</sup>, Özgül Muştu Koryürek, M.D.<sup>a</sup>, Songül Yıldırım Başkara, M.D.<sup>b</sup>

### ABSTRACT

**Background.** Prolactin performs as a neuroendocrine modulator of skin epithelial cell proliferation and the skin immune system.

**Objective.** The aim was to assess the serum prolactin levels in patients with atopic dermatitis and the relationship with disease severity.

**Methods.** The study was performed on 46 patients with atopic dermatitis and 100 healthy controls aged between 0.5 years and 19.5 years. The diagnosis of atopic dermatitis was based on clinical findings and the severity of the disease was documented. Venous blood sampling was performed in order to measure prolactin levels.

**Results.** Prolactin levels in atopic dermatitis were not different from controls and there was no relationship between the severity of atopic dermatitis and serum prolactin levels. Prolactin may not have a role in the pathogenesis of atopic dermatitis. Further studies with larger sample sizes and measurement of prolactin levels in the skin may help to understand the role of prolactin in the pathogenesis of atopic dermatitis.

**Keywords:** Atopic dermatitis, prolactin, SCORAD index, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.493>

**To cite:** Tuğrul Ayanoğlu B, Muştu Koryürek Ö, Yıldırım Başkara S. Serum prolactin levels in atopic dermatitis and the relationship with disease severity. *Argent Pediatr* 2017;115(5):493-496.

a. Aksaray University, Aksaray Training and Research Hospital, Department of Dermatology and Venereology. Aksaray, Turkey.

b. Aksaray University, Aksaray Training and Research Hospital, Department of Pediatrics. Aksaray, Turkey.

*E-mail address:*

Burcu Tuğrul Ayanoğlu, M.D.: burcutugrul@yahoo.com

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 12-20-2016

Accepted: 5-16-2017

### INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a chronically relapsing inflammatory skin disease associated with complex interactions among susceptibility genes, the host's environment, defects in skin barrier function and systemic and local immunologic responses. The disease is characterized by eczematous skin lesions and intense pruritus that often occur in early childhood but can also start or persist in adulthood.<sup>1</sup> Scoring systems have been developed for use in trials.<sup>2</sup>

Prolactin (PRL) is a polypeptidic neuropeptide produced by lactotroph cells in the anterior pituitary gland and is well known for its lactogenic and mammatrophic effects. It has been hypothesized that forming a 'prolactin-circuit' between the central nervous system and the skin, prolactin performs as a neuroendocrine modulator of skin epithelial cell proliferation and of the skin immune system.<sup>3</sup> PRL plays an important role in the immune reactions and exerts a proliferative effect on human keratinocytes by binding specific sites.<sup>4</sup> Previous studies have assessed the association of PRL levels with psoriasis as a hyperproliferative cutaneous disease of multifactorial etiology;<sup>5,7</sup> however, the results seem contradictory. Epidermal hyperproliferation that is observed in both psoriasis and atopic dermatitis and its underlying mechanisms are not completely understood by now.<sup>8</sup>

Only some rare information is available on the

PRL levels in children with AD. In the present study, we measured serum PRL levels in patients with AD and studied the correlation between clinical disease activity and PRL.

## MATERIALS AND METHODS

### Patient selection

This prospective analytic case-control study was conducted at the Aksaray Training and Research Hospital, between March 2014 and January 2015. The study protocol was approved by the local ethics committee, written informed consent was obtained from each patient and their parents. We studied 46 atopic patients in exacerbation periods and 100 sex and age matched patients who were admitted to the Dermatology and Pediatrics Outpatient Clinics other than atopic dermatitis at the same time interval. The study group was selected from the patients that would have already given routine blood tests. Exclusion criterias were defined as refusal to participate in the study, having medical conditions or using drugs which could alter the levels of prolactin such as thyroid disorders, renal and/or hepatic failure, having pregnancy and other autoimmune or inflammatory disorders that could coexist with atopic dermatitis. The diagnosis of atopic dermatitis was based on clinical findings and history of the disease. All the patients and the parents filled out the questionnaire which included their demographic data and medical history (age, sex, duration of the disease, number of relapses). Severity of disease was documented by using the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index which is the best validated scoring system in AD. In SCORAD index, to measure the extent of AD, the rule of nines is applied on a front/back drawing of the patient's inflammatory lesions. The extent can be graded from 0 to 100. The intensity part of the SCORAD consists of 6 items: erythema,

edema/papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts and dryness. Each item can be graded on a scale from 0 to 3. The subjective items include daily pruritus and sleeplessness. The SCORAD Index formula is:  $A/5 + 7B/2 + C$ . In this formula A is defined as the extent (0-100), B is defined as the intensity (0-18) and C is defined as the subjective symptoms (0-20).<sup>2</sup> Clinical information, diagnosis and SCORAD assessment were conducted by a consulted dermatologist.

### Biochemical measurement

The venous blood samples were taken in the morning hours, between 08:00 and 09:00 am from each patient (atopics who were in exacerbation periods and the controls) at one time. Serum prolactin levels were measured with chemiluminescence (Abbott, USA) method. Normal values were 5.30-63.3 ng/mL for 2-12 months old; 4.40-29.7 ng/mL for 2-3 years old; 2.63-21 ng/mL 4-11 years old; 2.84-24 ng/mL for 14-18 years old males and 2.52-16.9 ng/mL for 14-18 years old females. Normal values for older than 18 years old were 2.5-18 ng/mL for men and 1.2-30 ng/mL for women.

### Statistical analysis

All data were analyzed by SPSS software 20.0 version using Mann-Whitney U-test and Spearman correlation analysis for statistical evaluation. A  $p$  value  $\leq 0.05$  was considered significant.

## RESULTS

This study included 46 patients with atopic dermatitis of whom 30 were males and 16 females, aged 0.5 to 19.5 years (mean,  $5.95 \pm 4.71$  years) and 100 controls, of whom 60 were males and 40 females, aged 0.16 to 16 years (mean,  $6.46 \pm 4.27$  years).

TABLE 1. The clinical features of the patients

Number of patients with atopic dermatitis/Number of non-atopic controls	46/100
Age, years (mean $\pm$ SD)	0.5 to 19.5 ( $5.95 \pm 4.71$ )
Sex	30 male (65.2%) 16 female (34.8%)
Duration of disorder, years (median range)	1 (0.08-16.25)
Number of relapses, per year (median range)	2 (1-24)
SCORAD (median range)	31 (9-64)

SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.

The median duration of atopic dermatitis was 1 year (range: 0.08-16.25 years) and the median of the relapses was 2 per year (range: 1-24). The median value of SCORAD was 31 (9-64) (Table 1).

Neither patients nor the controls had hyperprolactinemia. Median (range) serum prolactin concentration was 10.54 ng/ml (3.92-30.24) for atopic dermatitis patients and 11.47 (3.13-48.84) for controls;  $p$ : 0.267. No significant difference was found in prolactin levels in both groups ( $p > 0.05$ ).

No significant correlation was found between prolactin levels and sex, duration, number of relapses and scores of atopic dermatitis ( $p > 0.05$ , Spearman correlation analysis).

## DISCUSSION

In our study, serum levels of prolactin in patients with atopic dermatitis were not higher than non-atopic individuals. Besides, there was no correlation between disease severity and serum levels of PRL. There are few reports about serum levels of PRL in atopic dermatitis. Similar to our study, Handjani et al. reported no significant difference in the serum prolactin levels between patients with psoriasis and atopic dermatitis and the control group.<sup>9</sup> In the study of Kasperska-Zajac et al., serum concentration of prolactin was measured in 13 female patients with severe intensity of atopic eczema/dermatitis syndrome and compared next with 14 healthy subjects. The study failed to detect any significant differences in serum basal concentration of prolactin among patients and the healthy subjects as our results.<sup>10</sup> Giasuddin et al. measured serum PRL levels in 12 patients with psoriasis vulgaris, and found that they were significantly higher than those of 9 patients with atopic dermatitis and 20 controls whereas there was no significant difference between atopic patients and controls.<sup>7</sup>

Girolomoni et al., showed that PRL at physiological concentrations has an ability to stimulate and maintain proliferation of keratinocytes which may be relevant in hyperproliferation conditions of the epidermis such as psoriasis and atopic dermatitis.<sup>4</sup>

Epidermal hyperproliferation is an important clinical observation in atopic dermatitis and apart from the involvement in the immunological response, keratinocytes contribute to the pathology of atopic dermatitis by a change in their growth characteristics.<sup>8</sup> Jensen et al. reported that the epidermal proliferation is 5-fold increased

in lesional skin of atopic dermatitis patients compared with healthy individuals.<sup>11</sup>

There are some reports about PRL levels in psoriasis where hyperproliferation of keratinocytes is the hallmark of the disease similar to atopic dermatitis.<sup>7</sup> PRL levels have been reported to be higher in psoriasis patients in some studies<sup>6,7</sup>, while some other studies claimed no significant difference.<sup>5,12</sup>

The mechanisms underlying the keratinocyte hyperproliferation which is observed in inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis and psoriasis are not fully understood yet, although especially growth factors and cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-1 are involved in the growth of keratinocytes.<sup>13</sup>

According to the studies, PRL is involved in the psoriasis etiopathogenesis.<sup>12,14</sup> Whereas, PRL may not have a role in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. The epidermal hyperplasia in atopic dermatitis and psoriasis might be triggered by different mechanisms. For example, IL-21 and IL-23 were shown to induce epidermal hyperplasia only in psoriasis.<sup>13</sup> Histamine can increase the proliferation of human keratinocytes from atopic dermatitis patients differently from psoriasis.<sup>8</sup>

In a study by El-Khateeb et al., PRL levels were found significantly higher in lesional skin than in non-lesional psoriasis skin and serum. Authors reported that the significant increase in prolactin level in lesional skin compared with serum in psoriasis had addressed assumption of a local increase in prolactin production in lesional skin in psoriasis.<sup>15</sup> The lack of difference in PRL levels in our and previous studies, might be due to the local production of PRL in atopic lesions similar to psoriasis.

One limitation to our study was that levels of prolactin were measured only once and only in exacerbation periods. Patients with atopic dermatitis frequently admit to the outpatient clinic when they are not in remission period. Another limitation was the smaller sample size comparing non-atopic individuals. The small sample size may be another factor for lack of difference in PRL levels.

As a conclusion, our results do not support the increased secretion of prolactin in AD and the relationship between the immune-inflammatory processes associated with AD. However, future studies with larger sample sizes might measure PRL levels in the skin and determine possible association with disease severity. ■



## REFERENCES

1. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113(5):651-7.
  2. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186(1):23-31.
  3. Paus R. Does prolactin play a role in skin biology and pathology? *Med Hypotheses* 1991;36(1):33-42.
  4. Girolomoni G, Philips JT, Bergstresser PR. Prolactin stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1993;101(3):275-9.
  5. Gorpelioglu C, Gungor E, Alli N. Is prolactin involved in etiopathogenesis of psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(9):1135-6.
  6. Dilmé-Carreras E, Martín-Ezquerria G, Sánchez-Regaña M, et al. Serum prolactin levels in psoriasis and correlation with cutaneous disease activity. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(1):29-32.
  7. Giasuddin AS, El-Sherif AI, El-Ojali SI. Prolactin: does it have a role in the pathogenesis of psoriasis? *Dermatology* 1992;197(2):119-22.
  8. Glatzer F, Gschwandtner M, Ehling S, et al. Histamine induces proliferation in keratinocytes from atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1358-67.
  9. Handjani F, Saki N, Ahrari I, et al. Serum prolactin levels in psoriasis vulgaris. *ISRN Dermatology* 2014;2014:586049.
  10. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Serum prolactin concentration in patients suffering from severe atopic eczema/dermatitis syndrome. *Centr Eur J Immunol* 2008;33(2):54-5.
  11. Jensen JM, Fölster-Holst R, Baranowsky A, et al. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;122(6):1423-31.
  12. Robati RM, Toossi P, Rahmati-Roodsari M, et al. Association of Psoriasis Severity with Serum Prolactin, Thyroid Hormones, and Cortisol before and after Treatment. *Scientific World Journal* 2013;921819.
  13. Keen MA, Hassan I. Serum Prolactin Levels in Psoriasis and its Association with Disease Activity: A Case-Control Study. *Indian J Dermatol* 2014;59(6):562-6.
  14. Roman II, Constantin AM, Marina ME, et al. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med* 2016;89(1):11-8.
  15. El-Khateeb EA, Zuel-Fakkar NM, Eid SM, et al. Prolactin level is significantly elevated in lesional skin of patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2011;50(6):693-6.
-

# Association between sleep-related breathing disorders and academic performance among children from Concepción, Chile

Darwin Gatica, Kinesiologist<sup>a,b,c</sup>; Iván Rodríguez-Núñez, Kinesiologist<sup>d,h</sup>, Daniel Zenteno, M.D.<sup>e</sup>, María J. Elso, M.D.<sup>f</sup>, Juan J. Montesinos, Kinesiologist<sup>e</sup> and Carlos Manterola, M.D.<sup>c,g</sup>

## ABSTRACT

The objective of this study was to establish an association between academic performance in Math, Language Arts, and Science and the presence of sleep-related breathing disorders (SRBDs) among healthy schoolchildren from the city of Concepción, Chile. Healthy children were defined as those without comorbidities. Outcome measures of interest included the analysis of academic performance in Math, Language Arts, and Science and the presence of SRBD assessed using the Pediatric Sleep Questionnaire.

Two-hundred and fifty-six children were included in the study (59.8% were boys). In the studied sample, SRBD prevalence was 24.6%. A significant association was observed between SRBD and a low performance in Math (odds ratio [OR]: 3.1, 1.5-6.8), Language Arts (OR:2.5, 1.1-5.5), and Science (OR: 4.2, 1.7-10.0). To conclude, in the studied sample, the presence of SRBD was associated with a low academic performance in Language Arts, Math, and Science.

**Key words:** obstructive sleep apnea, child, snoring, neurocognitive disorder, surveys and questionnaires.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.497>

**To cite:** Gatica D, Rodríguez-Núñez I, Zenteno D, et al. Association between sleep-related breathing disorders and academic performance among children from Concepción, Chile. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):497-500.

- a. School of Kinesiology, School of Health, Universidad Santo Tomás, Concepción, Chile.
- b. Sleep Center, Clínica Universitaria de San Pedro de la Paz, Chile.
- c. Doctoral Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.
- d. Exercise Biology Lab, School of Kinesiology, School of Health Sciences, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile.
- e. Department of Pediatrics, Universidad de Concepción. Division of Pediatrics, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- f. Department of Medical Specialties, Universidad de Concepción. Division of Neurology, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- g. Biomedical Sciences Research Center, Universidad Autónoma de Chile.
- h. Research Task Force in Cardiovascular and Respiratory Health IDEAS-CVR, Concepción, Chile.

*E-mail address:*

Iván Rodríguez Núñez, Kinesiologist: [ivan.rodriguez@uss.cl](mailto:ivan.rodriguez@uss.cl)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 11-21-2016

Accepted: 4-20-2017

## INTRODUCTION

Sleep-related breathing disorders (SRBDs) describe a group of conditions, from simple snoring (primary snoring) to obstructive sleep apnea (OSA).<sup>1</sup> OSA is characterized by intermittent, partial or complete upper airway obstruction,<sup>2</sup> with a worldwide prevalence of up to 4% among children, and it is the cause of up to 18% of habitual snoring among Chilean children and adolescents.<sup>3,4</sup> Considering that the standard method for SRBD diagnosis is a polysomnography, which results in a high economic burden on the health system, indirect methods have been developed to detect OSA. One of these indirect methods is the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ), developed by Chervin et al.<sup>5</sup> The PSQ has been validated into Spanish by Vila et al.,<sup>6</sup> and used in Chile as is, without a cross-cultural adaptation, although it offers a sensitivity of 0.714, a specificity of 0.521, a positive predictive value of 0.521, and a negative predictive value of 0.714.<sup>7</sup>

SRBD has been related to the development of cardiovascular and metabolic diseases in the pediatric population.<sup>8,9</sup> In addition, there is evidence of an association between SRBD symptoms and neurocognitive disorders, which suggests that SRBD may be a potential cause of low academic performance in the student population.<sup>10,12</sup> However, in our setting, studies aimed at establishing an association between the risk for SRBD and academic performance are scarce.

The objective of this study was to establish an association between performance in Math, Language Arts, and Science and SRBD using the PSQ among schoolchildren from the city of Concepción, Chile.

## MATERIAL AND METHOD

**Design:** Cross-sectional study.

**Participants:** Among 60 schools, schoolchildren aged 6-14 years were selected by convenience sampling from 4 schools: 1 public school, 2 private schools, and 1 state-subsidized institution from the city of Concepción, Chile. Male and female children whose parents agreed to

TABLE 1. *Biodemographic characteristics, results of the pediatric sleep questionnaire and overall academic performance of the 256 children included in the sample*

Biodemographic characteristics	Average ± SD/ratio (%)
Age (years old)	9.23 ± 2.3
Sex (M/F)	153 (59.8%)/103 (40.2%)
Weight (kg)	37.4 ± 12.7
Height (m)	1.4 ± 0.2
Asthma	24 (9.4%)
Rhinitis	34 (13.3%)
Attention deficit hyperactivity disorder	6 (2.3%)
PSQ (score)	0.22 ± 0.19
Risk for SRBD	63 (24.6%)
<b>Years of education</b>	
1	45 (17.6%)
2	49 (19.1%)
3	43 (16.8%)
4	22 (8.6%)
5	21 (8.2%)
6	33 (12.9%)
7	12 (4.7%)
8	31 (12.1%)
General average grade	6.3 ± 2.7
Math average grade	5.8 ± 0.9
Language Arts average grade	5.7 ± 0.9
Science average grade	5.9 ± 0.8

SD: standard deviation; M: male; F: female; PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire; SRBD: sleep-related breathing disorder. Age, weight, height, PSQ, and average grades are shown as average ± SD. Sex, comorbidities, risk for SRBD, and years of education are shown as absolute value and percentage.

participate in the study were included. Children with chronic diseases reported by their parents, such as chronic cardiovascular, respiratory and/

TABLE 2. *Partial correlations between academic performance and the Pediatric Sleep Questionnaire score*

	PSQ (score)	P value
Math	-0.35	< 0.0001
Language Arts	-0.36	< 0.0001
Science	-0.34	< 0.0001
General average	-0.02	0.638

PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire.

Partial correlations were adjusted by years of education and comorbidities.

TABLE 3. *Logistic regression analysis based on the association between the risk for sleep-related breathing disorders and low academic performance*

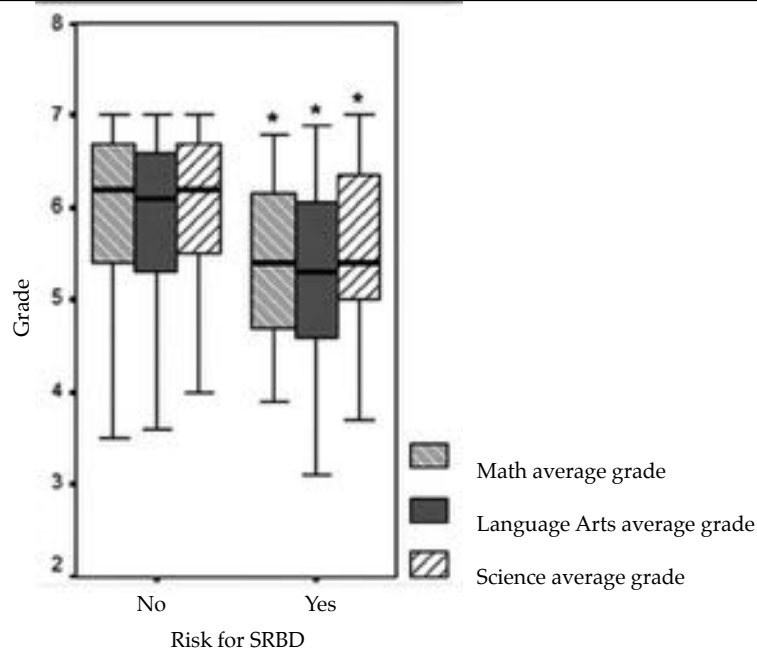
	OR (95% CI)	P value
Low performance in Math	3.1 (1.5-6.8)	0.003
Low performance in Language Arts	2.5 (1.1-5.5)	0.023
Low performance in Science	4.2 (1.7-10.0)	0.002

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

Results are described as absolute value and 95% CI.

ORs correspond to the Mantel-Haenszel adjusted OR by years of education and comorbidities.

FIGURE 1. *Academic performance in Math, Language Arts, and Science among children at risk for sleep-related breathing disorder (N: 63) and without a risk for sleep-disordered breathing (N: 193)*



\* p < 0.0001; SRBD: sleep-related breathing disorder.

or neuromuscular disease, cognitive disorders, and acute conditions in the past month were excluded. Children with incomplete data in the PSQ were also excluded. The study was conducted between March and August 2012.

**Outcome measures:** Each parent or caregiver completed a questionnaire with their child's age, sex, weight, height, and comorbidities. Body mass index (BMI) was estimated based on the weight/(height)<sup>2</sup> formula and described as Z score for age based on the World Health Organization's reference values.

Academic performance and the presence of SRBD were the outcome measures of interest. Academic performance was considered as the average grade from 1 to 7 in Math, Science, and Language Arts. Grades were obtained directly from academic records by a blinded investigator. In addition, symptoms related to SRBD were assessed using the abridged version of the PSQ (*see Annex*). Before starting the study, the understanding of questionnaire items was assessed in a sample of individuals that matched the parents or caregivers of the studied children.

The questionnaire was completed by the children's parents or caregivers at home. Parents received the questionnaire together with basic instructions on how to complete it.<sup>6</sup> Finally, completed questionnaires were returned to the teachers of each class, who sent them directly to investigators.

The PSQ covers 3 domains: the first domain includes 8 items related to the child's behavior during the night and while sleeping; the second one has 7 items regarding the child's behavior during the day and other potential problems, such as delayed growth and obesity; and the third one includes questions related to the attention deficit hyperactivity disorder from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). For the first and second domains, the response format was yes/no/don't know. For the third domain, answer categories were never/sometimes/often/almost always. However, for analysis purposes, often/almost always were categorized as "yes" whereas never/sometimes were categorized as "no." To estimate the final score, the sum of all yes answers was divided into the total number of yes/no answers. Thus, a score above 0.33 indicated the presence of SRBD in accordance with what was published by Bertrán et al.<sup>6</sup>

**Statistical analysis:** Normality was measured using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive

statistics were established subsequently using average and standard deviation for quantitative outcome measures and percentages, for qualitative outcome measures.

To establish the association between the PSQ score and academic performance, a partially-adjusted correlation coefficient was estimated based on years of education, BMI, and comorbidities. In addition, Student's t test was used for independent samples to compare academic performance between children with and without SRBD.

Finally, a logistic regression analysis was done using the odds ratio (OR) computed with the Mantel-Haenszel method, adjusted by years of education and comorbidities; homogeneity of the OR was estimated using the Breslow-Day test. ORs were described as absolute value and 95% confidence interval (CI). A *p* value of <0.05 was considered significant.

**Ethical principles:** Every child signed an informed assent, and parents signed an informed consent to authorize their children's participation in the study. The study was approved by the Institutional Ethics Committee.

## RESULTS

Two-hundred and fifty-six children were included in the study (59.8% were boys), which accounted for a response rate of 51.4%. Their mean weight and height were 37.4 ± 12.7 kg and 1.4 ± 0.2 m. Their BMI Z score was 1.1 ± 1.2 kg/m<sup>2</sup> (interquartile range: 0.35-1.86). A low percentage of the sample had some comorbidities; the most common comorbidity was rhinitis (13.3%), followed by asthma (9.4%), and attention deficit hyperactivity disorder (2.3%). The average PSQ score was 0.22 ± 0.19 and the prevalence of children with SRBD was 24.6% (95% CI: 30.6-18.6). Biodemographic characteristics and academic history of the sample population are detailed in *Table 1*.

Children at risk for SRBD had a lower academic performance compared to children without risk for SRBD (*Figure 1*). In addition, the PSQ score showed a significantly negative correlation with academic performance in Math, Language Arts, and Science (*Table 2*).

The logistic regression analysis showed an association between the PSQ score and academic performance in the studied areas (*Table 3*).

Lastly, no significant difference was observed in the size of the OR between public and private schools.

## DISCUSSION

The results of this study indicated that the presence of SRBD, as assessed using the PSQ, had a negative impact on the neurocognitive ability of schoolchildren, which is evidenced in their academic performance in Language Arts, Math, and Science.

Our findings are consistent with those observed in previous studies. In this context, Galland et al. have recently demonstrated, using a meta-analysis approach, that SRBD was associated with poor academic performance in Language Arts, Math, and Science and learning difficulties.<sup>13</sup> In addition, in Chile, Brockmann et al. observed a strong association between SRBD and a low academic performance in Language Arts and Physical Education; however, it was not possible to determine such association with Math and Science.<sup>4</sup>

In the study sample, SRBD prevalence was 24.6%, which was higher than what had been observed in previous studies conducted in other Chilean cities (18%).<sup>4</sup> This suggests that the association between SRBD and academic performance may be independent from SRBD prevalence in the study population.<sup>4</sup>

Some studies have shown a higher SRBD prevalence in schools located in lower socioeconomic settings.<sup>6,12-14</sup> Notwithstanding this, our findings did not show significant differences in SRBD prevalence or in the association between SRBD and academic performance between public and private schools.

More recently, an association has been observed between SRBD severity and neurocognitive disorders, which suggests that having a SRBD has an impact on children's neurocognitive ability by means of a dose-response relationship.<sup>15</sup>

In our study, the abridged version of the PSQ was used, which assessed SRBD-related symptoms only; however, it was not possible to establish their severity.<sup>5</sup> Therefore, in our findings it is not possible to establish such association, which should be addressed in future research.

A weakness of this study is that the determination of sample exclusion criteria was the responsibility of parents, which makes it impossible to rule out a selection bias. In addition, although the PSQ has been used in Chile before,

it has not been cross-culturally adapted to the Chilean population, which may result in a potential measurement bias.

Finally, it is possible to conclude that, in the studied sample, the presence of SRBD was associated with a low academic performance in Language Arts, Math, and Science. Future studies are required to establish the relationship between severity and effect. ■

## REFERENCES

- Zenteno D, Salinas P, Vera R, et al. Enfoque Pediátrico para el Estudio de los Trastornos Respiratorios del Sueño. *Rev Chil Pediatr* 2010;81(5):445-55.
- Elso MJ, Brockmann P, Zenteno D. Consecuencias del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Rev Chil Pediatr* 2013;84(2):128-37.
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):242-52.
- Brockmann PE, Bertrand P, Pardo T, et al. Prevalence of habitual snoring and associated neurocognitive consequences among Chilean school aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(9):1327-31.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, et al. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000;1(1):21-32.
- Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(2):121-8.
- Bertran K, Mesa T, Rosso K, et al. Diagnostic accuracy of the Spanish version of the Pediatric Sleep Questionnaire for screening of obstructive sleep apnea in habitually snoring children. *Sleep Med* 2015;16(5):631-6.
- Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med* 2009;10(Suppl 1):S12-6.
- Quist JS, Sjödin A, Chaput JP, et al. Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2016; 29:76-100.
- De Carvalho LB, Do Prado LB, Ferreira V, et al. Symptoms of sleep disorders and objective academic performance. *Sleep Med* 2013;14(9):872-6.
- Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):616-20.
- Chervin RD, Clarke D, Huffman J, et al. School performance, race, and other correlates of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med* 2003;4(1):21-7.
- Galland B, Spruyt K, Dawes P, et al. Sleep disordered breathing and academic performance: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136(4):e934-46.
- Friberg D, Lundkvist K, Li X, et al. Parental poverty and occupation as risk factors for pediatric sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2015;16(9):1169-75.
- Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, et al. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):739-47.

**ANNEX**  
**Abridged version of the Pediatric Sleep Questionnaire**

<b>A. Behavior during the night and while sleeping:</b>		<i>Do not fill in this box</i>	
<b>While sleeping, does your child...</b>			
Snore more than half the time?	Y	N	DK
Always snore?	Y	N	DK
Snore loudly?	Y	N	DK
Have "heavy" or loud breathing?	Y	N	DK
Have trouble breathing, or struggle to breathe?	Y	N	DK
<b>Have you ever...</b>			
Seen your child stop breathing during the night?	Y	N	DK
<b>Does your child...</b>			
Tend to breathe through the mouth during the day?	Y	N	DK
Have a dry mouth on waking up in the morning?	Y	N	DK
Occasionally wet the bed?	Y	N	DK
<b>B. Behavior during the day and other potential problems:</b>			
<b>Does your child...</b>			
Wake up feeling unrefreshed in the morning?	Y	N	DK
Have a problem with sleepiness during the day?	Y	N	DK
Has a teacher or other supervisor commented that your child appears sleepy during the day?	Y	N	DK
Is it hard to wake your child up in the morning?	Y	N	DK
Does your child wake up with headaches in the morning?	Y	N	DK
Did your child stop growing at a normal rate at any time since birth?	Y	N	DK
Is your child overweight (weights more than normal for his/her age)?	Y	N	DK
<b>C. Please, mark with an "X" the corresponding box:</b>			
Does not seem to listen when spoken to.	[ ]	[ ]	[ ]
Has difficulty organizing tasks and activities.	[ ]	[ ]	[ ]
Is easily distracted by extraneous stimuli.	[ ]	[ ]	[ ]
Fidgets with hands or feet, or squirms in seat.	[ ]	[ ]	[ ]
Is "on the go" or often acts as if "driven by a motor".	[ ]	[ ]	[ ]
Interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations or games).	[ ]	[ ]	[ ]

Y: yes; N: no; DK: don't know.

## Conflictos de interés: claros y oscuros entre los principios y el fin

*Conflict of interest: Nuances between principles and the aim*

Dra. María E. Serra<sup>a</sup>

### RESUMEN

El conflicto de interés surge cuando el interés primario de un profesional de la salud está *en riesgo de ser sesgado* por un interés secundario que ocasionaría un daño. Esto atañe a los diferentes campos de la práctica profesional.

A partir de un suplemento publicado por *Journal of the American Medical Association (JAMA)* sobre los conflictos de interés, que invita a analizar la situación bajo el principio ético de *no dañar*, se recorren distintos escenarios que muestran la complejidad y controversias del tema.

No siempre es posible la eliminación del conflicto y existe consenso respecto de que las interacciones basadas en la ciencia entre los entes privados y los profesionales e instituciones de salud pueden ser beneficiosas para los pacientes. Sin embargo, es claro que esa interacción requiere normativas transparentes tanto para el manejo de los conflictos de interés como para la minimización del sesgo.

**Palabras clave:** *conflicto de intereses, industria farmacéutica, declaración, financiación.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.501>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.501>

**Cómo citar:** Serra ME. Conflictos de interés: claros y oscuros entre los principios y el fin. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):501-504.

### INTRODUCCIÓN

Recientemente, *Journal of the American Medical Association (JAMA)* dedicó un suplemento especial al histórico pero vigente tema de los conflictos de interés.<sup>1</sup> Se trata de una serie de artículos en los que diferentes autores abordan las diversas situaciones posibles mostrando la complejidad del tópico y delineando estrategias para su adecuado manejo y control.

El conflicto de interés surge cuando el interés primario de un profesional de la salud, que es el bienestar de los pacientes, ya sea a través de su atención directa o de otras actividades que generen y difundan conocimiento para mejorar esa atención, está en

riesgo de ser sesgado por un interés secundario que ocasionaría un daño. No siempre la existencia de conflicto implica que se altere una conducta o una decisión ni que ello resulte en un daño.<sup>2</sup> Estos conceptos son fundamentales, ya que, con certeza, todas las personas tienen intereses diversos que pueden, eventualmente, condicionar sus formas de actuar.

Si bien es habitual que se enfatizen los intereses de tipo económico, hay otros intereses inherentes al ser humano, tales como la filiación, posición política, amistades, conocimiento sobre determinado tema o experiencias previas, que pueden tener impacto sobre las decisiones que se toman.

Así, esta serie invita a abordar el tema bajo un principio ético, el de no dañar, y considerando, por tanto, que la gravedad está dada no por la existencia del conflicto *per se* ni tampoco por si es percibido o no por un tercero, sino por su posibilidad de sesgo y por la eventual magnitud del daño.

Surge de la lectura que la existencia de conflicto de interés no constituye, o no debiera constituir, una acusación de un actuar deshonesto.

Estas definiciones dejan en claro, además, que, aunque a primera vista y ateniéndose a lo socialmente esperado, los esfuerzos se hayan dirigido a señalar la existencia de conflicto, lo verdaderamente importante y posible debiera ser disminuir el sesgo y evitar el daño.

Las áreas o actividades en las que se genera el conflicto de interés son relevantes, ya que la magnitud del daño potencial depende de ellas. Así, el/los conflicto/s de interés de un médico en particular puede/n afectar a un grupo determinado de pacientes, mientras que

- a. Archivos Argentinos de Pediatría.
- b. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).

**Correspondencia:**  
Dra. María E. Serra:  
[serra.maria.elina@gmail.com](mailto:serra.maria.elina@gmail.com)

**Financiamiento:**  
Ninguno.

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

Recibido: 22-5-2017  
Aceptado: 22-5-2017

el mismo conflicto para un profesional involucrado en la redacción de guías de práctica clínica o que asesora para la generación de políticas públicas tiene un impacto mucho mayor.

La serie incluye un análisis de los diferentes roles y escenarios de la vida médica: el del profesional que asiste a pacientes, que es muy frecuentemente receptor de beneficios económicos de parte de empresas de productos médicos (comidas o becas, por ejemplo), el investigador que ejecuta estudios diseñados por la industria farmacéutica o que desarrolla estudios propios financiados por un tercero (la industria farmacéutica, otras empresas o el Estado), el experto que es consultado por una empresa o contratado por ella para actividades científicas, el especialista que participa en la generación de guías de práctica clínica, las universidades, entidades académicas o sociedades científicas que reciben financiación para llevar adelante actividades docentes o para el sustento de las instituciones y los editores de revistas científicas que deben decidir acerca de la publicación de trabajos sobre los que, eventualmente, tienen conflictos de interés.

Por tradición, se consideraba que existía un conflicto cuando determinadas circunstancias podían, según un estándar personal, afectar el juicio o las decisiones que se tomaban. Pero el "estándar personal" es un factor subjetivo.<sup>3</sup> Sin embargo, no es sencillo establecer un punto de corte objetivo respecto de, por ejemplo, cuál es el monto a partir del cual se genera un conflicto, ya que ha sido demostrado que aún pequeños obsequios podrían generar sesgo.<sup>4</sup> Por ello, el grado en el que una relación financiera implica un inaceptable riesgo de influencia indebida y sesgo aún no ha podido ser definido.

Bero aclara que hay diferencias entre los conflictos de interés económico y los de otro tipo, como el de mejora académica. Mientras que el segundo podría ser prácticamente universal, un interés económico dado no suele serlo. Sin embargo, un interés económico dado podría ocasionar un riesgo de sesgo más allá de un profesional individual, mientras que el resto de los intereses difícilmente se combinen del mismo modo en las diferentes personas.<sup>5</sup> Esto tiene implicancias no solo en las consideraciones respecto de cuáles conflictos es necesario limitar o manejar, sino también sobre cuáles son los modos más efectivos para ello.

Para sumar a la complejidad del tema, muchas actividades del campo profesional requieren

de financiación. La relación con el financiador, sin importar si este corresponde a la industria farmacéutica, otro tipo de empresas u organismo gubernamental, podría generar un sesgo. De este modo, la eliminación del conflicto de interés, que sería lo políticamente correcto, no siempre es posible. Se destaca también, en estos artículos, que el intentar la identificación y eliminación de los conflictos solo distrae de trabajar con la prevención del sesgo. Además, suponiendo que esto pudiera funcionar para los intereses económicos, no puede aplicarse a los intereses personales.<sup>5</sup>

Durante los últimos años, se han hecho esfuerzos por limitar los conflictos relevantes,<sup>6,7</sup> incluso en nuestro país,<sup>8,9</sup> que incluyen que los fondos para fines educativos provengan de una área separada de la de marketing, lo que prohíbe que los oficiales de entidades científicas y editores de revistas reciban compensaciones por parte de la industria farmacéutica y separa el contenido educativo de lo comercial e intenta registros de declaración de relaciones económicas más detallados, entre algunas alternativas.

En pos de mayor transparencia, el Congreso de Estados Unidos de América aprobó la *Physician Payments Sunshine Act*, una normativa que obliga a las compañías comerciales a declarar los pagos que se hagan a profesionales (en vigencia desde 2013).<sup>10</sup> Así, se provee a la sociedad de un dato objetivo, aunque nada se informa respecto del sesgo.

Otras iniciativas en la misma línea son el sitio web *Dollars for Docs*, que permite la búsqueda por profesional receptor de algún incentivo económico por parte de siete compañías farmacéuticas,<sup>11</sup> *Prescriber Checkup*,<sup>12</sup> un sistema que compara prescripciones para determinar lo que es "normal" y sus desviaciones.<sup>13</sup>

La estrategia de control del conflicto de interés más extendida es su declaración. Sin embargo, no reduce ni elimina el sesgo. Más aún, esto puede tener varios efectos. Si bien alerta al observador, que se vuelve crítico y pide más explicaciones, también puede "liberar" al profesional de su responsabilidad de ser imparcial.<sup>14</sup> Por ello, se la considera una herramienta para el manejo de los conflictos, pero no la única.

Uno de los ámbitos en los que el conflicto de interés y el consecuente sesgo pueden tener un mayor impacto es el de la investigación. Los resultados de un estudio sesgado pueden poner en riesgo a una gran cantidad de personas, crear bases no válidas para futuros estudios y malgastar recursos. McKinney expone que,



aun cuando la investigación es uno de los campos de trabajo de la salud más estrictamente regulado, la interpretación de resultados de un estudio requiere del juicio y criterio personal, lo que podría potenciar el sesgo.<sup>14</sup> Existen procedimientos metodológicos (criterios de selección de sujetos, aleatorización, ciego, registro de estudios en ejecución, etc.) que apuntan a reducirlo. Pero tanto estos procedimientos como las herramientas de evaluación del riesgo de sesgo (por ejemplo, la de Cochrane) focalizan en lo referente al diseño y ejecución, sin considerar las fuentes de financiación.

Sin embargo, uno de los paradigmas de la validez y transparencia de un estudio es la posibilidad de ser reproducido. No hay evidencia de que la fuente de financiación afecte la reproducibilidad de un estudio.<sup>15</sup> Entonces, los mecanismos que permitan fortalecer los aspectos metodológicos (por ejemplo, la revisión del protocolo del estudio por expertos ajenos al equipo de investigación) y la atención sobre la integridad y veracidad de lo que se publica podrían ser la mejor estrategia de mitigación del sesgo en investigación.

Otro escenario en el que los conflictos de interés tienen gran impacto es el de las publicaciones científicas. Los editores ejercen un control sustancial de la literatura médica y eso influye en lo que finalmente reciben los pacientes. El *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) establece que quien toma la decisión final no debe tener conflictos de interés económicos ni de otro tipo, por lo que se sugiere que cada revista planifique las medidas necesarias para ello. Estas consisten, en general, en criterios de recusación para asegurar la mayor independencia de juicio y objetividad de quien evalúa y decide sobre la publicación de un artículo.<sup>16</sup>

La serie también presenta el caso de la financiación de las asociaciones profesionales y muestra las dificultades para conciliar el objetivo de reducir el aporte de la industria en sus ingresos mientras se solventa el costo de sus actividades.<sup>17</sup>

Una mención especial merece el papel de la industria alimentaria en las investigaciones sobre nutrición, un tópico históricamente controvertido.<sup>18</sup> Se exponen recomendaciones adaptadas del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) y de la iniciativa *Child Obesity 180*, en las que se sugiere, especialmente, estimar los beneficios del proyecto por sobre los riesgos de los conflictos de interés reales o percibidos,

dado que este tema recibe gran atención por parte de los medios y la opinión pública.<sup>19</sup> Aún así, el CDC, en un documento dirigido también a delinear el marco de la colaboración público-privada, concluye que la colaboración con una empresa puede ser útil al bien público.<sup>20</sup>

Pizzo y sus colaboradores, como autoridades de entidades académicas universitarias, dan cuenta de que la colaboración entre la Universidad y la industria puede ser beneficiosa para las partes y los pacientes, cuando esta se basa en la ciencia. Aluden también a las mayores posibilidades del sector privado en cuanto al descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas y a la necesidad de la interacción con expertos para ello.<sup>21</sup>

También otros autores invocan la necesidad de financiación para la educación continua, que requiere de aportes externos al no poder ser cubierta por fondos propios.<sup>22</sup> Pero todos acuerdan en la necesidad del desarrollo institucional de políticas estrictas para mitigar el sesgo. En términos prácticos, todos coinciden en que la normativa debe ser específica para los diferentes roles en cada institución, pública y fácilmente comprensible.

Así, también las normativas deben ser pasibles de aplicar, acordes a las circunstancias reales. A esto debieran sumarse mecanismos extra institucionales (sociales, gubernamentales, etc.) que facilitarían la detección de la falta de integridad profesional. Esto permitiría dar espacio a una interacción productiva, transparente y beneficiosa para los profesionales, los financiadores y los pacientes.

Se trata de un problema generalizado y multidimensional. No hay una respuesta única ni definitiva porque representa un dilema ético: la necesidad de financiación para mejorar lo que se brinda a los pacientes (profesionales formados y actualizados, evidencia científica para la toma de conductas, etc.) frente al riesgo de que esa financiación condicione las decisiones y conductas en detrimento de los pacientes. Se trata también de un tema que despierta debates guiados por convicciones e intereses personales.

Este suplemento de *JAMA* aporta algunos conceptos y reflexiones que pueden ser el primer paso para un análisis objetivo e integral del que surjan medidas prácticas para un manejo honesto y racional de estas situaciones. ■

## REFERENCIAS

1. Conflict of Interest Theme Issue. *JAMA* 2017;317(17):1705-812.
2. McCoy MS, Emanuel EJ. Why there are no "potential" conflicts of interest. *JAMA* 2017;317(17):1721-2.

3. Fineberg HV. Conflict of interest: why does it matter? *JAMA* 2017;317(17):1717-8.
4. Lo B, Grady D. Payments to physicians: does the amount of money make a difference? *JAMA* 2017;317(17):1719-20.
5. Bero L. Addressing bias and conflict of interest among biomedical researchers. *JAMA* 2017;317(17):1723-4.
6. Reports of the Council on Ethical and Judicial Affairs. 2012 Annual Meeting American Medical Association. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: [https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/hod/a12-ceja-reports\\_0.pdf](https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/hod/a12-ceja-reports_0.pdf).
7. Council of Medical Specialties Societies. Code for Interactions with Companies. Chicago: Council of Medical Specialty Societies; 2015. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://cmss.org/wp-content/uploads/2016/02/CMSS-Code-for-Interactions-with-Companies-Approved-Revised-Version-4.13.15-with-Annotations.pdf>.
8. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales. Código de Buenas Prácticas de Promoción de Especialidades Medicinales e Interrelación con los Profesionales de la Salud. Buenos Aires: CAEME; 2016. [Acceso: 16 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.caeme.org.ar/images/caeme-codigo-de-etica-vigencia-15-de-diciembre-2016.pdf>.
9. Resolución Ministerio Salud N.º 627/2007 (con la modificación de la Res. MS N.º 1061/2007). Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta. Buenos Aires, 31 de mayo de 2007. [Acceso: 16 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/resolucion-627-2007.pdf>.
10. Health Policy Brief. The Physician Payments Sunshine Act. HealthAffairs; 2014. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://www.healthaffairs.org/healthpolicybriefs/brief.php?brief\\_id=127](http://www.healthaffairs.org/healthpolicybriefs/brief.php?brief_id=127).
11. Dollars for Docs. New York: ProPublica; 2016. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://projects.propublica.org/docdollars>.
12. Prescriber Checkup. New York: ProPublica; 2016. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://projects.propublica.org/checkup/>.
13. Ornstein C. Public disclosure of payments to physicians from industry. *JAMA* 2017;317(17):1749-50.
14. McKinney RE Jr, Pierce HH. Strategies for addressing a broader definition of conflicts of interest. *JAMA* 2017;317(17):1727-8.
15. Flier JS. Conflict of interest among medical school faculty: achieving a coherent and objective approach. *JAMA* 2017;317(17):1731-2.
16. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Philadelphia: ICMJE; 2016. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
17. Nissen SE. Conflicts of interest and professional medical associations: progress and remaining challenges. *JAMA* 2017;317(17):1737-8.
18. Mozaffarian D. Conflict of interest and the role of the food industry in nutrition research. *JAMA* 2017;317(17):1755-6.
19. Child Obesity 180. Funding Principles. [Consulta: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.childobesity180.org/funding-principles>.
20. Center for Disease Control and Prevention. CDC's guiding principles for public-private partnerships: a tool to support engagement to achieve public health goals. CDC; 2014. [Acceso: 13 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/about/pdf/business/partnershipguidance-4-16-14.pdf>.
21. Pizzo PA, Lawley TJ, Rubenstein AH. Role of leaders in fostering meaningful collaborations between academic medical centers and industry while also managing individual and institutional conflicts of interest. *JAMA* 2017;317(17):1729-30.
22. Barnes B. Financial conflicts of interest in continuing medical education: implications and accountability. *JAMA* 2017;317(17):1741-2.

## Conflict of interest: Nuances between principles and the aim

María E. Serra, M.D.<sup>a</sup>

### ABSTRACT

A conflict of interest exists when a health care provider's primary interest is *at risk of being biased* by a secondary interest that would cause harm. This concerns the different fields of professional practice.

Based on a supplement of the *Journal of the American Medical Association (JAMA)* about conflicts of interest inviting to analyze the situation under the "Do No Harm" ethical principle, diverse scenarios are described, showing the intricacy and controversy of this topic.

Elimination of conflict is not always possible, and there is consensus that science-based interactions among private organizations, health care providers and health institutions can be beneficial to patients. However, it is clear that such interaction requires transparent regulations to both manage conflict of interest and minimize bias.

**Key words:** *Conflict of interest, pharmaceutical industry, disclosure, funding.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.501>

**To cite:** Serra ME. Conflict of interest: Nuances between principles and the aim. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):501-504.

### INTRODUCTION

Recently, the *Journal of the American Medical Association (JAMA)* published a special supplement dedicated to an old –but current– topic: conflict of interest.<sup>1</sup>

This supplement features a series of articles where different authors approach several likely situations that highlight the intricacy of this topic and devise strategies for the adequate management and control of this problem.

A conflict of interest exists when a health care provider's primary interest, i.e. patients' welfare –either through his/her direct care or other activities that produce and disseminate knowledge to improve such care– is at risk of being biased by a secondary interest that would cause harm. The existence of conflict of interest does

not always imply that a behavior or a decision is altered nor that it would result in harm.<sup>2</sup> These concepts are fundamental because certainly everyone has diverse interests that may, eventually, condition their course of action.

Although it is common to emphasize economic interests, there are other interests inherent to human beings, such as affiliation, political views, friendship, knowledge about certain topics or previous experiences, all of which may have an impact on decisions being made.

Thus, this series invites to approach the subject under the "Do No Harm" ethical principle, and taking into account, therefore, that the problem does not lie solely with the existence of a conflict of interest *per se* nor whether it is perceived or not by a third-party, but with the likelihood of bias and the possible magnitude of harm.

After reading the articles, it is evident that the presence of a conflict of interest does not, or should not, constitute an allegation of dishonesty.

In addition, these definitions make it clear that, although at first glance, and in accordance with social expectations, efforts have been targeted at pointing out the existence of conflict, what is really important and possible should be to reduce bias and avoid harm.

The areas or activities where conflict of interest arises are relevant because the magnitude of the potential harm depends on them. Thus, the conflict of interest of a given physician may affect a particular group of patients whereas the same conflict in a professional involved in writing clinical practice guidelines or in providing advice on public policy development would have a much greater impact.

- a. Archivos Argentinos de Pediatría.
- b. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).

*E-mail address:*  
María E. Serra, M.D.:  
serra.maria.elina@gmail.com

*Funding:*  
None.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 5-22-2017  
Accepted: 5-22-2017

The series includes an analysis of the different roles and scenarios of medical practice: that of health care providers, who very commonly receive financial benefits from pharmaceutical companies (e.g., meals or grants); that of investigators, who conduct studies designed by the pharmaceutical industry or who develop their own studies funded by a third-party (the pharmaceutical industry, other companies, or the state); that of experts, who are asked to act as consultants by a company or are hired by a company to conduct scientific activities; that of specialists, who participate in the development of clinical practice guidelines; that of universities, academic institutes, or scientific societies, who receive funds to conduct teaching activities or to support institutes; and that of editors of scientific journals, who must make decisions regarding the publication of articles in relation to which they may eventually have a conflict of interest.

Traditionally, a conflict of interest was considered to exist when certain circumstances could, based on a personal standard, affect professional judgment or decisions. However, a "personal standard" is a subjective factor.<sup>3</sup> Notwithstanding this, it is not easy to establish an objective cutoff point of what, for example, is the minimum amount of money that results in a conflict, because it has been demonstrated that even small gifts may lead to bias.<sup>4</sup> Therefore, the extent to which a financial relation implies an unacceptable risk of undue influence and bias has not yet been determined.

Bero indicates that a financial conflict of interest is different from other types of interest, such as academic improvement. Whereas the latter may be practically universal, a given financial interest is usually not. Nonetheless, a given economic interest could lead to a risk of bias beyond an individual health care provider whereas any other type of interest would hardly combine in the same way among different people.<sup>5</sup> This has implications not only in terms of which conflicts of interest should be limited or managed, but which is the most effective manner to do it.

To make things even more complicated, many professional activities require funding. The relationship with the funder, regardless of whether it is the pharmaceutical industry, other types of companies or government agencies, could result in bias. Thus, eliminating a conflict of interest, which would be politically correct, is not always feasible. In these articles, it is also highlighted that trying to identify and eliminate conflicts of interest

only distracts from working with bias prevention. Besides, assuming this could work for economic interests, it cannot be applied to personal interests.<sup>5</sup>

Over the past years, efforts have been made to limit relevant conflict of interest,<sup>6,7</sup> including in our country, Argentina,<sup>8,9</sup> such as establishing the provision of funds for educational purposes from an area other than the marketing department, thus prohibiting officers of scientific organizations and editors of journals from receiving compensation from the pharmaceutical industry and separating the educational from the commercial content, and attempting to obtain a detailed disclosure of financial relations, among other alternatives.

In pursuit of greater transparency, the United States Congress passed the Physician Payments Sunshine Act, a law that forces business companies to disclose payments made to health care providers (valid as of 2013).<sup>10</sup> This way, the community has objective information, but no data are provided regarding bias.

Other initiatives along this line are the *Dollars for Docs* website, to search whether physicians received some sort of economic incentive from one of seven pharmaceutical companies,<sup>11</sup> and *Prescriber Checkup*,<sup>12</sup> a system comparing prescriptions to establish what is "normal" and its deviations.<sup>13</sup>

The most common strategy used to control a conflict of interest is that of disclosure. However, it neither reduces nor eliminates bias. Moreover, making a disclosure may have several effects. Although it is a warning to the observer, who becomes critical and asks for more explanations, it may also "free" the health care provider from his/her responsibility towards impartiality.<sup>14</sup> Therefore, it is a good tool to manage conflict of interest, but not the only one.

One of the areas in which the conflict of interest and the resulting bias may have a greater impact is that of research. The results of a biased study may place a large number of people at risk, create invalid bases for future studies, and waste resources. McKinney describes that, even when research is one of the health work fields that is more strictly regulated, the interpretation of study results requires personal judgment and reasoning, which might enhance bias.<sup>14</sup> There are methodological procedures (selection criteria of subjects, randomization, blinding, registry of ongoing trials, etc.) aimed at reducing it. Still, these procedures and tools for assessing the risk of bias (for example, that of Cochrane) focus on study design and conduction, without considering funding sources.

However, one of the paradigms of the validity and transparency of a study is that of reproducibility. There is no evidence that the source of funding affects the reproducibility of a study.<sup>15</sup> Therefore, the mechanisms that strengthen methodological aspects (for example, study protocol review by experts outside the research team) and attention to the integrity and truthfulness of what is published may be the best strategy to mitigate research bias.

Another scenario where conflict of interest has a great impact is in that of scientific publications. Editors exert a remarkable control over medical literature and this influences what patients eventually receive. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) establishes that the person in charge of making the final decision should have no financial or any other conflict of interest, therefore suggesting that each journal is accountable for taking the necessary measures to this end. In general, such measures include objection criteria to assure a greater independence of judgment and objectivity of the person in charge of assessing and deciding on the publication of an article.<sup>16</sup>

The series also features the case of professional medical association funding and describes the difficulties in reconciling the goal of reducing industry contributions to their income while being able to meet the cost of activities.<sup>17</sup>

A special mention should be made of the role of the food industry in nutrition studies, a historically controversial topic.<sup>18</sup> There are recommendations adapted from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Child Obesity 180 initiative, which especially suggest to estimate the benefits of a project over the risks of actual or perceived conflicts of interest because this is a subject that receives great attention from the media and the public.<sup>19</sup> Still, the CDC, in a document aimed at outlining the framework for public-private collaboration, conclude that collaboration with a company may serve the public good.<sup>20</sup>

Pizzo et al., in their role as authorities of university academic entities, show that the collaboration between a university and the industry may be beneficial for the parties involved and the patients if such collaboration is based on science. They also mention the greater possibilities the private sector has in the discovery and development of new drugs and the need for interaction with experts to this end.<sup>21</sup>

Other authors have also addressed the need of funding continuous education, which requires external contributions because it cannot be paid from own funds.<sup>22</sup> But all authors coincide on the need for the development of strict policies aimed at mitigating bias at an institutional level. In practical terms, everyone agrees that regulations should be specific to the different roles in each institution, publicly available, and easily understandable.

Thus, regulations for conflict of interest should be applicable and in accordance with actual circumstances. In addition, extra-institutional (social, governmental, etc.) mechanisms should be included to easily detect a lack of professional integrity. This would allow to make room for a productive, transparent, and beneficial interaction among health care providers, funders, and patients.

This is a generalized and multidimensional problem. There is no single or definite answer because conflicts of interest represent an ethical dilemma: the need for funding to improve what patients receive (trained and updated health care providers, scientific evidence to take actions, etc.) versus the risk that such funding will condition decisions and actions at the expense of patients. This topic also generates discussions guided by personal convictions and interests.

This supplement of *JAMA* provides some concepts and reflections that may serve as the first step towards an objective and comprehensive analysis to establish practical measures for an honest and rational management of conflicts of interest. ■

## REFERENCES

1. Conflict of Interest Theme Issue. *JAMA* 2017;317(17):1705-812.
2. McCoy MS, Emanuel EJ. Why there are no "potential" conflicts of interest. *JAMA* 2017;317(17):1721-2.
3. Fineberg HV. Conflict of interest: why does it matter? *JAMA* 2017;317(17):1717-8.
4. Lo B, Grady D. Payments to physicians: does the amount of money make a difference? *JAMA* 2017;317(17):1719-20.
5. Bero L. Addressing bias and conflict of interest among biomedical researchers. *JAMA* 2017;317(17):1723-4.
6. Reports of the Council on Ethical and Judicial Affairs. 2012 Annual Meeting American Medical Association. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/hod/a12-ceja-reports\\_0.pdf](https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/public/hod/a12-ceja-reports_0.pdf).
7. Council of Medical Specialties Societies. Code for Interactions with Companies. Chicago: Council of Medical Specialty Societies; 2015. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <https://cmss.org/wp-content/uploads/2016/02/CMSS-Code-for-Interactions-with-Companies-Approved-Revised-Version-4.13.15-with-Annotations.pdf>.

8. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales. Código de Buenas Prácticas de Promoción de Especialidades Medicinales e Interrelación con los Profesionales de la Salud. Buenos Aires: CAEME; 2016. [Accessed on: May 16<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.caeme.org.ar/images/caeme-codigo-de-etica-vigencia-15-de-diciembre-2016.pdf>.
9. Resolución Ministerio Salud N.º 627/2007 (con la modificación de la Res. MSN.º 1061/2007). Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta. Buenos Aires, 31 de mayo de 2007. [Accessed on: May 16<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/resolucion-627-2007.pdf>.
10. Health Policy Brief. The Physician Payments Sunshine Act. Health Affairs; 2014. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [http://www.healthaffairs.org/healthpolicybriefs/brief.php?brief\\_id=127](http://www.healthaffairs.org/healthpolicybriefs/brief.php?brief_id=127).
11. Dollars for Docs. New York: ProPublica; 2016. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <https://projects.propublica.org/docdollars>.
12. Prescriber Checkup. New York: ProPublica; 2016. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <https://projects.propublica.org/checkup/>.
13. Ornstein C. Public disclosure of payments to physicians from industry. *JAMA* 2017;317(17):1749-50.
14. McKinney RE Jr, Pierce HH. Strategies for addressing a broader definition of conflicts of interest. *JAMA* 2017; 317(17):1727-8.
15. Flier JS. Conflict of interest among medical school faculty: achieving a coherent and objective approach. *JAMA* 2017; 317(17):1731-2.
16. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Philadelphia: ICMJE; 2016. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
17. Nissen SE. Conflicts of interest and professional medical associations: progress and remaining challenges. *JAMA* 2017;317(17):1737-8.
18. Mozaffarian D. Conflict of interest and the role of the food industry in nutrition research. *JAMA* 2017;317(17):1755-6.
19. Child Obesity 180. Funding Principles. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.childobesity180.org/funding-principles>.
20. Center for Disease Control and Prevention. CDC's guiding principles for public-private partnerships: a tool to support engagement to achieve public health goals. CDC; 2014. [Accessed on: May 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <https://www.cdc.gov/about/pdf/business/partnershipguidance-4-16-14.pdf>.
21. Pizzo PA, Lawley TJ, Rubenstein AH. Role of leaders in fostering meaningful collaborations between academic medical centers and industry while also managing individual and institutional conflicts of interest. *JAMA* 2017;317(17):1729-30.
22. Barnes B. Financial conflicts of interest in continuing medical education: implications and accountability. *JAMA* 2017;317(17):1741-2.

# Manejo de la ascitis secundaria a cirrosis en el paciente pediátrico. Revisión y recomendaciones

## Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations

### Parte 2: Complicaciones electrolíticas, complicaciones no electrolíticas, opciones terapéuticas

#### Part 2: Electrolyte disturbances, nonelectrolyte disturbances, therapeutic options

Dr. David F. Bes<sup>a</sup>, Dra. M. Cristina Fernández<sup>a</sup>, Dra. Ivone Malla<sup>a</sup>,  
Dr. Horacio A. Repetto<sup>b</sup>, Dr. Daniel Buamscha<sup>a</sup>, Dra. Susana López<sup>a</sup>,  
Dra. Roxana Martinitto<sup>a</sup>, Dra. Miriam Cuarterolo<sup>a</sup> y Dr. Fernando Álvarez<sup>c</sup>

#### 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.2017.505>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.505>

- 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

#### COMPLICACIONES ELECTROLÍTICAS

##### Hiponatremia (Tabla 1)

Se define hiponatremia como la concentración sérica de sodio  $\leq 135$  mEq/L;<sup>16,20</sup> sin embargo, en pacientes

cirróticos, es frecuente observar valores menores y, en forma arbitraria, se toma  $\leq 130$  mEq/L.<sup>64,65</sup> En general, se produce con aumento del volumen intravascular.<sup>8,66</sup> Aunque descrita indistintamente en la literatura adulta como hipervolémica o dilucional,<sup>6,10,12,13,67</sup> en pediatría, se prefiere el primer término, ya que el exceso de agua en relación con el sodio también ocurre en la hiponatremia euvolémica o hipovolémica.<sup>16</sup> En la progresión de la cirrosis, la disfunción circulatoria induce la secreción no osmótica de HAD con mayor retención de agua en relación con el sodio y desarrolla HH.<sup>28,68</sup> La presencia de HH también debe inducir a la búsqueda de infecciones bacterianas.<sup>8</sup>

A pesar de su lenta progresión, que permite la adaptación del sistema nervioso central (SNC) con poca sintomatología, la HH pretrasplante está asociada a mayor morbimortalidad<sup>67,69,70</sup> y no existe adecuada evidencia sobre cuándo debe ser tratada en el paciente asintomático.<sup>65,67</sup> Si bien hay consenso para no tratar valores séricos  $> 130$  mEq/L, los valores para discontinuar diuréticos varían entre  $\leq 125$  mEq/L y  $< 120$  mEq/L.<sup>6,8-10,13,65,71</sup> Nosotros recomendamos suspenderlos con niveles séricos  $\leq 125$  mEq/L. Aunque es controvertido, también se ha estandarizado la restricción hídrica como tratamiento de la HH.<sup>71</sup> La corrección debe ser lenta ( $\leq 10$  mEq/L/día) para prevenir el

**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 2. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):505-511.

Tabla 1. Recomendaciones sobre el aporte de sodio, ingesta de líquidos, prescripción de diuréticos e infusión de albúmina según la evaluación global del compartimento extravascular, natremia, uremia y diuresis del paciente pediátrico con ascitis secundaria a cirrosis<sup>5,6,8,9,66,67</sup>

Sodio sérico	Evaluación clínica del compartimento extracelular	Urea sérica	Diuresis	Aporte de líquido	Aporte de sodio	Diuréticos
≥ 126 mEq/L	Expandido	Normal	1-2 ml/kg/h	Libre para cubrir aporte nutricional adecuado	Restringido	Sí. Se debe mantener sodio urinario - 70 mEq/L. Se debe considerar (1)
			> 2 ml/kg/h			
	Contraído	Elevada	< 1 ml/kg/h	Se debe aumentar el compartimento intravascular con H <sub>2</sub> O y Na. Se debe considerar la infusión de 1 g/kg al 20-25% de albúmina si la albúmina sérica es < 2,5 g/dL.		Se deben suspender.

Sodio sérico	Evaluación clínica del compartimento extracelular	Urea sérica	Diuresis	Aporte de líquido	Aporte de sodio	Diuréticos
125 mEq/L-121 mEq/L	Expandido	Normal	1-2 ml/kg/h	Pérdidas insensibles (2) + 1/2 diuresis durante 24-48 h	Bajo. Solo en presencia de síntomas del SNC, se debe considerar NaCl al 3%.	Se deben suspender.
			Se debe considerar la infusión de 1 g/kg al 20-25% de albúmina si la albúmina sérica es < 2,5 g/dL.			
	> 2 ml/kg/h	Basal	Bajo. Solo en presencia de síntomas del SNC, se debe considerar NaCl al 3%.	Se debe evaluar el sodio urinario para prescribir diuréticos (1)		
	Contraído	Elevada	< 1 ml/kg/h	Se debe aumentar el compartimento intravascular con H <sub>2</sub> O y Na. Se debe considerar la infusión de 1 g/kg al 20-25% de albúmina si la albúmina sérica es < 2,5 g/dL.		Se deben suspender.

Sodio sérico	Evaluación clínica del compartimento extracelular	Urea sérica	Diuresis	Aporte de líquido	Aporte de sodio	diuréticos
≤ 120 mEq/L	Expandido	Normal	< 1 ml/kg/h	Pérdidas insensibles (2) + 1/2 diuresis durante 24-48 h	Bajo. Solo en presencia de síntomas del SNC, se debe considerar NaCl al 3%.	Se deben suspender.
				Se debe considerar la infusión de 1 g/kg al 20-25% de albúmina si la albúmina sérica es < 2,5 g/dL ± agente vasoconstrictor (terlipresina, noradrenalina).		
	Elevada, con aumento importante de creatinina sérica	< 1 ml/kg/h	Pérdidas insensibles (2) + 1/2 diuresis durante 24-48 h	Bajo. Solo en presencia de síntomas del SNC, se debe considerar NaCl al 3%.		
			Diagnósticos diferenciales: NTA o SHR. Si es NTA, se debe tratar como tal. Si es SHR, se debe prescribir la infusión de 1 g/kg al 20 o 25% de albúmina + agente vasoconstrictor (terlipresina, noradrenalina).			
	Contraído	Elevada, con creatinina sérica normal o levemente aumentada	< 1 ml/kg/h	Se debe aumentar el compartimento intravascular con H <sub>2</sub> O y Na. Se debe considerar la infusión de 1 g/kg al 20-25% de albúmina si la albúmina sérica es < 2,5 g/dL.		

Al evaluar la urea o la creatinina sérica, se debe considerar la desnutrición grave del PPAC. El sodio urinario deseado para clearance de agua libre adecuado es alrededor de 70 mEq/L. (1) En casos de poliuria con bajo sodio urinario, las dosis diuréticas no necesitan ser modificadas, ya que el clearance de H<sub>2</sub>O libre corregirá la hiponatremia. Por contraste, si el paciente está poliúrico y tiene sodio urinario alto, el clearance de agua libre será bajo y el paciente desarrollará hiponatremia hipovolémica. La hipoperfusión renal en el PPAC caracterizada por oliguria, urea sérica elevada e hiponatremia debe determinar la pesquisa de infección aun estando el paciente afebril, en especial, estando eurolémico. (2) La ingesta líquida recomendada en estos casos es igual a las pérdidas insensibles<sup>15,16</sup> más la mitad de la diuresis. Niveles elevados de creatinina sérica pueden reflejar NTA o SHR. PPAC: paciente pediátrico con ascitis secundaria a cirrosis; SNC: sistema nervioso central; NTA: necrosis tubular aguda; SHR: síndrome hepatorenal; H<sub>2</sub>O: agua; Na: sodio; NaCl: cloruro de sodio.



síndrome de mielinolisis pontina. Dados los incrementos rápidos que ocurren durante la cirugía, es importante mantener la natremia  $\geq 130$  mEq/L en el período inmediato al trasplante.<sup>5,9</sup>

Drogas acuaréticas han sido propuestas para tratar a adultos con HH,<sup>8</sup> pero no están aprobadas para pediatría.

La hiponatremia sintomática (signos neurológicos) requiere corrección con NaCl al 3% y suspensión de los diuréticos.

Una minoría de pacientes presenta hiponatremia hipovolémica,<sup>5,8,66,67</sup> en general, secundaria a diuréticos y/o pérdidas por diarrea o vómitos, sin clínica de ascitis ni edemas. El tratamiento consiste en la reposición hidrosalina y suspensión de los diuréticos hasta la recuperación de la volemia.

### Hiperkalemia

Los antagonistas aldosterónicos son la principal causa de hiperkalemia (kalemia  $\geq 5,5$  mEq/L) y se deben suspender con kalemias  $\geq 6$  mEq/L.

### Hipokalemia

Los diuréticos de asa, la desnutrición y el uso de esteroides son las principales causas. La furosemida debe suspenderse con kalemias  $\leq 3,5$  mEq/L.<sup>5</sup> La asociación de alcalosis e hipokalemia agrava la encefalopatía hiperamoniémica.

## COMPLICACIONES NO ELECTROLÍTICAS

### Peritonitis bacteriana espontánea

La PBE puede no producir sintomatología

de irritación peritoneal,<sup>72</sup> de ahí que se la deba pesquisar (Tabla 2).<sup>5,8</sup> La presencia de  $\geq 250$  neutrófilos por ml de líquido ascítico determina su diagnóstico y requiere ser tratada precozmente. Los recuentos menores en presencia de un cuadro compatible no deben retrasar el tratamiento.<sup>72</sup> Pueden prescribirse 100 mg/kg/día de ceftriaxona durante 7-10 días a pacientes recientemente internados, mientras que, en pacientes hospitalizados, debe considerarse la susceptibilidad epidemiológica local.<sup>73</sup> Se recomienda infundir 1 g/kg de albúmina al 20-25% para disminuir los riesgos de SHR, en especial, en presencia de niveles incrementados de urea o creatinina sérica.

### Síndrome hepatorenal

EL SHR se define como una insuficiencia renal funcional asociada a enfermedad hepática grave que genera hipoperfusión renal.<sup>74</sup> (Tabla 3). La vasodilatación sistémica desencadena mecanismos compensadores que producen intensa vasoconstricción renal. También se involucra la disminución del volumen minuto cardíaco.<sup>74,75</sup> En la mayoría de los casos, el SHR se caracteriza por oligoanuria y laboratorio de insuficiencia prerrenal grave. Los niveles de creatinina sérica, específicos para diagnosticar SHR en adultos,<sup>5,6,9</sup> no son sensibles en el PPAC (usualmente, desnutrido),<sup>70</sup> para quien se ha propuesto utilizar como indicador la duplicación de los valores previos.<sup>76</sup>

El SHR se clasifica en tipo 1, que progresa rápidamente acompañado de falla multiorgánica

TABLA 2. Criterios sugeridos para realizar paracentesis diagnóstica en el paciente pediátrico con ascitis secundaria a cirrosis

Pacientes recientemente ingresados
Aumento agudo de la ascitis
Compromiso del estado general. Síntomas y/o signos sugestivos de:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• irritación peritoneal,</li> <li>• infección sistémica,</li> <li>• encefalopatía hepática,</li> <li>• deterioro agudo de la función hepática y/o renal sin causa aparente y sin sangrado agudo del tracto digestivo.</li> </ul>

TABLA 3. Criterios diagnósticos de síndrome hepatorenal según el International Ascites Club actualizados en 2007<sup>5,9</sup>

- a) Presencia de ascitis secundaria a cirrosis.
- b) Creatininemia  $\geq 1,5$  mg/dL.
- c) Ausencia de mejora de la función renal al cabo de 2 días de suspensión diurética asociada a expansión del compartimento intravascular con infusión de 1 g/kg/día de albúmina al 20-25% (máximo: 100 g/día).
- d) Ausencia de enfermedad del parénquima renal (enfermedad definida por proteinuria  $> 500$  mg/día y/o microhematuria  $> 50$  glóbulos rojos/campo de alta resolución y ecografía renal normal).
- e) Ausencia de shock.
- f) El paciente no debe estar recibiendo y/o no haber recibido recientemente drogas nefrotóxicas, en especial, antiinflamatorios no esteroideos.

y está desencadenado por un evento agudo, como las PBE o hemorragia digestiva aguda, y tipo 2, con un curso más crónico que se desarrolla cuando una grave vasoconstricción renal asociada a disminución del volumen minuto (secundario a disfunción cardíaca) lleva a insuficiente perfusión renal. Ambos tipos difieren en la evolución y pronóstico y debieran ser considerados diferentes complicaciones en lugar de diferentes manifestaciones del mismo desorden.<sup>77</sup> El manejo del tipo 1 incluye el tratamiento del factor desencadenante y la infusión de albúmina al 20-25% asociada a drogas vasoconstrictoras (terlipresina, noradrenalina) para aumentar el VAE y reducir la vasodilatación periférica.<sup>5,6,13,74,78,79</sup> Aunque la mortalidad ha disminuido en años recientes, continúa siendo elevada.<sup>80</sup> Los pacientes con el tipo 2 deben ser evaluados para trasplante hepático.<sup>13</sup>

Frecuentemente, los pacientes cirróticos están expuestos a situaciones predisponentes de insuficiencia renal no-SHR, como sepsis, hemorragia digestiva aguda, diarrea, hipovolemia por diuréticos y uso de medicación nefrotóxica (antiinflamatorios no esteroides, como el ibuprofeno, aminoglucósidos, desoxicolato anfotericina B, vancomicina).<sup>38</sup> Usualmente, en estos casos, la función renal mejora al resolverse la situación desencadenante.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

### Prescripción de albúmina

Aunque la hipertensión portal y el aumento del flujo esplácnico son los principales factores responsables en la génesis de la ascitis, la hipoalbuminemia también contribuye a su formación. Pero, mientras que la infusión de albúmina asociada a furosemida está recomendada en algunos niños con síndrome nefrótico idiopático,<sup>42,81,82</sup> no existe adecuada evidencia en el PPAC sobre qué niveles de albúmina sérica requieren su infusión.

En adultos con PBE, existe buena evidencia que demuestra que la infusión de albúmina coadyuvante al tratamiento antibiótico reduce el riesgo de compromiso renal y la mortalidad.<sup>43,44,83</sup> Para el PPAC con PBE, recomendamos una única infusión de 1 g/kg de albúmina al 20-25%. La dosis óptima todavía debe ser definida.<sup>43</sup>

También existe buena evidencia de que la infusión de albúmina reduce la morbimortalidad de adultos cirróticos cuando se efectúan paracentesis evacuatorias de grandes volúmenes.<sup>45,84</sup> Recientemente, un estudio en niños

con esas características mostró una disminución en la morbilidad.<sup>59</sup> Hay consenso en que la infusión de albúmina juega un rol en el tratamiento del SHR.<sup>5,6,8,9,76</sup> De ahí que también se la recomiende en estas situaciones.

Se ha reportado que infusiones semanales de albúmina disminuyen la estancia hospitalaria y aumentan la expectativa de vida de adultos con ascitis cirrótica,<sup>85,86</sup> pero, como el análisis de costo-efectividad no ha sido establecido, no se recomienda como tratamiento estandarizado en pacientes con ascitis cirrótica.<sup>5,8,31</sup> La infusión de albúmina también se recomienda en pacientes pediátricos con albuminemias  $\leq 2,5$  g/dL para promover la reabsorción extravascular de agua, asociada a diuréticos de asa para producir mayor diuresis.<sup>2,87</sup> Hemos observado que la infusión de albúmina y la restricción hídrica corrigen la HH en niños, y otros autores proponen este tratamiento en adultos,<sup>88</sup> pero no existen estudios de buena calidad que avalen su recomendación.<sup>8,89</sup> La infusión sola o asociada a drogas vasoconstrictoras también podría ser útil para tratar la HH.

Teniendo en cuenta el costo de la albúmina, proponemos utilizar el vial entero con monitoreo de signos de sobrecarga cardíaca, dado que se debe considerar la miocardiopatía cirrótica. Las dosis máximas no deben exceder 1,5 g/kg o 100 g (dosis para diagnóstico de SHR en adultos).<sup>6,9,44</sup>

### Prescripción de furosemida

Debe reservarse para los siguientes casos: a) con sobrecarga cardíaca<sup>8,12,75</sup> en el SHR o luego de la infusión de albúmina en la paracentesis evacuadora en el contexto de la miocardiopatía del paciente cirrótico; b) para aumentar la excreción de potasio si el paciente presenta hiperkalemia por antialdosterónicos; y c) para aumentar la excreción de sodio cuando se lograron dosis máximas de antagonistas aldosterónicos. También puede indicarse como coadyuvante a la infusión de albúmina en pacientes con albuminemias  $\leq 2,5$  g/dL. Dado el deterioro hemodinámico de los pacientes con PBE o post paracentesis evacuatoria,<sup>43-45,90,91</sup> desaconsejamos el uso de furosemida cuando se infunde albúmina en estas situaciones, ya que puede exacerbar la disminución del VAE y comprometer la función renal.

### Restricción hídrica

La restricción hídrica (1000 ml/día) es el tratamiento habitual para pacientes adultos con HH que presentan urea y creatinina sérica normal, pero se cuestiona su efectividad.<sup>6,8,9,13,71</sup>

Nosotros recomendamos, para el PPAC con HH y natremias  $\leq 125$  mEq/L que presenta urea y creatinina sérica normales, restringir el aporte de líquidos a pérdidas insensibles<sup>15,16</sup> más la mitad de la diuresis, durante no más de 24-48 horas para evitar el estímulo hipovolémico y el hipoaporte nutricional. La restricción es innecesaria con natremias  $> 125$  mEq/L,<sup>2,9</sup> pero, en pacientes con natremias entre 126 mEq/L y 130 mEq/L, debe evitarse el exceso de ingesta hídrica y considerar que muchas medicaciones se administran con soluciones glucosadas o agua.

### COMENTARIO FINAL

No hay suficiente información para formular recomendaciones sobre el uso de shunt transyugular portosistémico intrahepático (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*; TIPS, por sus siglas en inglés), bloqueantes beta, vaptanos o profilaxis antibiótica en el PPAC. ■

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Susana Rodríguez por sus relevantes comentarios.

### 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](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, da Silveira 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, 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. [Acceso: 19 de enero de 2017]. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng29](http://www.nice.org.uk/guidance/ng29).
- BesDF, 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, Rotache 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, Ellision 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, Zacccherini 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.
- 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*. 2<sup>nd</sup> 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*. 2<sup>nd</sup> 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*. 20<sup>th</sup> 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*. 9<sup>th</sup> 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. SenSarma 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.
64. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):43-58.
65. Møller S, Aagaard NK, Schmidt L, Grønbaek H, et al. Treatment of the hepatorenal syndrome and hyponatremia in cirrhosis - part II. *Dan Med J* 2012;59(1):C4372.
66. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48(3):1002-10.
67. Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014;2(1):21-6.
68. Ginès P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28(3):851-64.
69. Carey RG, Bucuvalas JC, Balistreri WF, Nick TG, et al. Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(1):115-20.
70. Pugliese R, Fonseca EA, Porta G, Danesi V, et al. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* 2014;59(5):1964-71.
71. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, et al. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(3):e10-8.
72. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
73. Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.
74. Arroyo V, Fernández J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):81-95.
75. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53(1):179-90.
76. Yousef N, Habes D, Ackermann O, Durand P, et al. Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin therapy in 4 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(1):100-2.
77. Guevara M, Arroyo V. Avances en la fisiopatología y tratamiento del síndrome hepatorenal. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(3):4-10.
78. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56(9):1310-8.
79. Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107466.
80. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013;33(1):16-23.
81. The Royal Children's Hospital Melbourne Nephrotic syndrome. Clinical Practice Guidelines [Internet]. [Acceso: 14 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.rch.org>.

- au/clinicalguide/guideline\_index/Nephrotic\_Syndrome/.
82. Krishnan RG. Nephrotic syndrome. *Paediatr Child Health* 2012;22(8):337-40.
83. Narula N, Tsoi K, Marshall JK. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis? *Can J Gastroenterol* 2011;25(7):373-6.
84. Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Rizzo A, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs. half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43(11):881-6.
85. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30(4):639-45.
86. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1403-7.
87. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(10):1281-92.
88. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial [abstract]. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):S95.
89. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013;24(8):721-8.
90. Vila MC, Solà R, Molina L, Andreu M, et al. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol* 1998;28(4):639-45.
91. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, Garcia-Plaza A, et al. Paracentesis-Induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113(2):579-86.



Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

PEDIATRICS 2017 May 2. pii: e20170098. [Epub ahead of print]

**Dosis de aspirina y prevención de anomalías coronarias en la enfermedad de Kawasaki** (Dallaire F, et al. *Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease*)

**Comentario:** Dr. Julián Llera. Servicio de Clínica Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

PEDIATRICS 2017;139(3):e20161411

**Estudio colaborativo multicéntrico para mejorar la atención de niños hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad** (Parikh K, et al. *A multicenter collaborative to improve care of community acquired pneumonia in hospitalized children*)

**Comentario:** Dra. Alicia Halac. Gestión de Calidad. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

PEDIATRICS 2017 May;139(5). pii: e20164091. Epub 2017 Apr 3

**Efectividad de la vacunación durante el embarazo para prevenir el coqueluche en los niños** (Baxter R, et al. *Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis*)

**Comentario:** Dra. Adriana Parra. Centro de Vacunas. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

PEDIATRICS 2017 Apr;139(4). Epub 2017 Mar 10

**Bacteriemia en niños de 3 a 36 meses de edad después de la introducción de las vacunas conjugadas antineumococo** (Greenhow TL, et al. *Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines*)

**Comentario:** Dr. José Marcó del Pont. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires

US Department of Health and Human Services / Centers for Disease Control and Prevention

**Tendencias de nacimientos por repitencia de embarazos y uso de anticoncepción posparto entre las adolescentes - Estados Unidos, 2004-2015** (Dee DL, et al. *Trends in repeat births and use of postpartum contraception among teens - United States, 2004-2015*)

**Comentario:** Dra. Diana Pasqualini. Programa de Actualización Salud Integral del Adolescente. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

JAMA PEDIATR 2017 Jun 1;171(6):564-72

**Rendimiento académico, función motora y comportamiento, 11 años después del uso de Citrato de Cafeína en el tratamiento de la apnea del prematuro. Un seguimiento de 11 años en un estudio clínico aleatorizado** (Schmidt B, et al. *Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. an 11-year follow-up of the cap randomized clinical trial*)

**Comentario:** Dr. José. M. Ceriani Cernadas. Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Consejo de publicaciones, Sociedad Argentina de Pediatría.

# Management of cirrhotic ascites in children. Review and recommendations

## Part 2: Electrolyte disturbances, nonelectrolyte disturbances, therapeutic options

David F. Bes, M.D.<sup>a</sup>, M. Cristina Fernández, M.D.<sup>a</sup>, Ivone Malla, M.D.<sup>a</sup>,  
Horacio A. Repetto, M.D.<sup>b</sup>, Daniel Buamscha, M.D.<sup>a</sup>, Susana López, M.D.<sup>a</sup>,  
Roxana Martinitto, M.D.<sup>a</sup>, Miriam Cuarterolo, M.D.<sup>a</sup> and Fernando Álvarez, M.D.<sup>c</sup>

### 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 a pediatric patient 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 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.505>

- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- 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 2. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):505-511.

### ELECTROLYTE DISTURBANCES Hyponatremia (Table 1)

Hyponatremia is defined as a serum sodium level  $\leq 135$  mEq/L,<sup>16,20</sup> however, in cirrhotic patients, lower values are common and in these patients a serum sodium level  $\leq 130$  mEq/L has been adopted arbitrarily for its definition.<sup>64,65</sup> In general, it is accompanied with an increase of intravascular volume.<sup>8,66</sup>

Although it has been described as hypervolemic or dilutional hyponatremia (HH) in the literature regarding the adult population,<sup>6,10,12,13,67</sup> the first term is preferred in pediatrics because excess water relative to sodium also occurs in euvolemic or hypovolemic hyponatremia.<sup>16</sup> As cirrhosis progresses, circulatory dysfunction induces non-osmotic ADH secretion with greater water retention relative to sodium and HH develops.<sup>28,68</sup> The presence of HH should also prompt a search for bacterial infections.<sup>8</sup>

In spite of its slow progression, allowing the CNS to adapt and causing a low incidence of clinical signs, pretransplantation HH is associated with higher morbidity and mortality,<sup>67,69,70</sup> and there is not adequate evidence regarding when it should be treated in asymptomatic patients.<sup>65,67</sup> Although there is consensus not to treat patients when serum values are  $> 130$  mEq/L, values for the discontinuation of diuretics range between  $\leq 125$  mEq/L and  $< 120$  mEq/L.<sup>6,8-10,13,65,71</sup> Our recommendation is to discontinue diuretics when serum levels are  $\leq 125$  mEq/L. Although it is controversial, water restriction has become a standard treatment for HH.<sup>71</sup> Correction should be done gradually ( $\leq 10$  mEq/L/day) to prevent pontine myelinolysis syndrome. Given the rapid increases occurred during surgery, blood sodium levels should be maintained at  $\geq 130$  mEq/L in the immediate pre-transplantation period.<sup>5,9</sup>

TABLE 1. Recommendations on sodium intake, fluid intake, diuretic and albumin infusion prescription as per the overall assessment of extravascular compartment, blood sodium, blood urea, and diuresis in pediatric patients with cirrhotic ascites<sup>2,5,6,8,9,66,67</sup>

Serum sodium	Clinical assessment of extracellular compartment	Serum urea	Diuresis	Fluid intake	Sodium intake	Diuretics
≥ 126 mEq/L	Expanded	Normal	1-2 mL/kg/h	Free to cover adequate nutritional intake	Restricted	Yes. Urine sodium should be maintained at ~70 mEq/L. Consider (1)
			> 2 mL/kg/h			
	Contracted	High	≤ 1 mL/kg/h	Intravascular compartment should be increased with H <sub>2</sub> O and Na. Infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% should be considered if serum albumin is ≤ 2.5 g/dL.		Should be discontinued.
Serum sodium	Clinical assessment of extracellular compartment	Serum urea	Diuresis	Fluid intake	Sodium intake	Diuretics
125 mEq/L-121 mEq/L	Expanded	Normal	1-2 mL/kg/h	Innsensible losses (2) + 1/2 diuresis over 24-48 h	Low. Only in case of CNS symptoms, NaCl 3% should be considered.	Should be discontinued.
				Infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% should be considered if serum albumin is ≤ 2.5 g/dL.		
	> 2 mL/kg/h	Baseline	Low. Only in case of CNS symptoms, 3% NaCl should be considered.	Urine sodium should be assessed to prescribe diuretics (1)		
	Contracted	High	< 1 mL/kg/h	Intravascular compartment should be increased with H <sub>2</sub> O and Na. Infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% should be considered if serum albumin is ≤ 2.5 g/dL.		Should be discontinued.
Serum sodium	Clinical assessment of extracellular compartment	Serum urea	Diuresis	Fluid intake	Sodium intake	Diuretics
≤ 120 mEq/L	Expanded	Normal	< 1 mL/kg/h	Innsensible losses (2) + 1/2 diuresis over 24-48 h	Low. Only in case of CNS symptoms, NaCl 3% should be considered.	Should be discontinued.
			Infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% should be considered if serum albumin is ≤ 2.5 g/dL + vasopressor (terlipressin, noradrenaline).			
	High, with major increase in serum creatinine	< 1 mL/kg/h	Innsensible losses (2) + 1/2 diuresis over 24-48 h	Low. Only in case of CNS symptoms, NaCl 3% should be considered.		
	Contracted	High, with normal or mildly increased serum creatinine	< 1 mL/kg/h	Differential diagnoses: ATN or HRS. In case of ATN, it should be treated as such. In case of HRS, infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% should be prescribed + vasopressor (terlipressin, noradrenaline).		
			< 1 mL/kg/h	Intravascular compartment should be increased with H <sub>2</sub> O and Na. Infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% should be considered if serum albumin is ≤ 2.5 g/dL.		

PPCA severe malnutrition should be considered when serum creatinine or urea are assessed. The targeted urine sodium for an adequate free water clearance is approximately 70 mEq/L. (1) In case of polyuria with low urine sodium, diuretic doses do not require modifications because free water clearance will correct hyponatremia. On the contrary, if the patient has polyuria and high urine sodium levels, free water clearance will be low and the patient will develop hypovolemic hyponatremia. Renal hypoperfusion in PPCA characterized by oliguria, elevated serum urea, and hyponatremia should prompt infection screening even if the patient has no fever, especially in an euvoletic state. (2) The recommended fluid intake in these cases is the same as insensible losses<sup>15,16</sup> plus 1/2 diuresis. High serum creatinine levels may reflect ATN or HRS. PPCA: pediatric patients with cirrhotic ascites; CNS: central nervous system; ATN: acute tubular necrosis; HRS: hepatorenal syndrome; H<sub>2</sub>O: water; Na: sodium; NaCl: sodium chloride.

Aquaretic agents have been proposed to treat HH in adults,<sup>8</sup> but they have not been approved for their use in pediatrics.

Symptomatic hyponatremia (neurological signs) requires NaCl 3% correction and diuretic discontinuation.

A minority of patients have hypovolemic hyponatremia,<sup>5,8,66,67</sup> in general, secondary to diuretic use and/or losses from vomiting or diarrhea, with no clinical signs of ascites or edema. Treatment consists of sodium and water replacement and diuretic discontinuation until intravascular volumen is restored.

### Hyperkalemia

Aldosterone antagonists are the main cause of hyperkalemia (blood potassium  $\geq 5.5$  mEq/L) and should be discontinued if the blood potassium level is  $\geq 6$  mEq/L.

### Hypokalemia

Loop diuretics, malnutrition, and steroid use are the main causes of hypokalemia. Furosemide should be discontinued if the blood potassium level is  $\leq 3.5$  mEq/L.<sup>5</sup> Association of alkalosis and hypokalemia worsens hyperammonemic encephalopathy.

## NON-ELECTROLYTE DISTURBANCES

### Spontaneous bacterial peritonitis

SBP may cause no symptoms of peritoneal irritation;<sup>72</sup> thus, it should be proactively

suspected and sought out (Table 2).<sup>5,8</sup> The presence of  $\geq 250$  neutrophils per mL of ascitic fluid determines its diagnosis, which requires prompt treatment. Lower counts in the presence of a compatible condition should not delay treatment.<sup>72</sup> Ceftriaxone 100 mg/kg/day for 7-10 days may be prescribed for recently hospitalized patients whereas for already hospitalized patients, local epidemiological susceptibility patterns should be considered.<sup>73</sup> Albumin 20-25% at 1 g/kg should be infused to reduce the risk for hepatorenal syndrome (HRS), especially in the presence of increased serum creatinine or urea levels.

### Hepatorenal syndrome

HRS is defined as functional renal failure associated with severe liver disease resulting in renal hypoperfusion<sup>74</sup> (Table 3). Systemic vasodilation triggers compensatory mechanisms that induce severe renal vasoconstriction. It also involves a reduction in cardiac output.<sup>74,75</sup> In most cases, HRS is characterized by oligoanuria and severe prerenal failure lab tests. Serum creatinine levels, specific for the diagnosis of HRS in adults,<sup>5,6,9</sup> are not sensitive in PPCA (usually malnourished),<sup>70</sup> for whom doubling of previous values has been proposed as an indicator.<sup>76</sup>

HRS is classified into type 1, which progresses rapidly with multiorgan failure and is triggered by an acute event, such as SBP or acute gastrointestinal bleeding, or type 2, which is chronic and develops

TABLE 2. Recommended criteria for diagnostic paracentesis in pediatric patients with cirrhotic ascites

---

Recently hospitalized patients.
Acute increase of ascites.
Malaise. Signs and/or symptoms suggestive of:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• peritoneal irritation,</li> <li>• systemic infection,</li> <li>• hepatic encephalopathy,</li> <li>• acute liver and/or kidney impairment with no apparent cause and no acute gastrointestinal bleeding.</li> </ul>

---

TABLE 3. Diagnostic criteria for hepatorenal syndrome as per the International Ascites Club, updated in 2007<sup>5,9</sup>

---

a) Presence of cirrhotic ascites.
b) Blood creatinine $\geq 1.5$ mg/dL.
c) Absence of improvement in renal function after 2 days of diuretic discontinuation associated with intravascular compartment expansion with infusion of 1 g/kg of albumin 20-25% (up to 100 g/day).
d) Absence of renal parenchymal disease (defined by protein in urine $> 500$ mg/day and/or microscopic hematuria $> 50$ red blood cells/high resolution field, and normal kidney ultrasound).
e) Absence of shock.
f) The patient should not be receiving and/or should not have recently received nephrotoxic drugs, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs.

---



when severe renal vasoconstriction occurs in association with a reduction in cardiac output (secondary to heart dysfunction) causing insufficient renal perfusion. Both HRS types differ in their course and prognosis and should be considered different complications instead of different manifestations of the same disorder.<sup>77</sup> Management of type 1 HRS includes treating the triggering factor and administering albumin 20-25% infusion associated with vasopressors (terlipressin, noradrenaline) to increase EAV and reduce peripheral vasodilation.<sup>5,6,13,74,78,79</sup> Although mortality has decreased over the past years, it is still high.<sup>80</sup> Patients with type 2 HRS should be assessed for liver transplantation.<sup>13</sup>

Cirrhotic patients are frequently exposed to situations predisposing to non-HRS renal failure, such as sepsis, acute gastrointestinal bleeding, diarrhea, hypovolemia caused by diuretics and nephrotoxic drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, aminoglycosides, amphotericin B deoxycholate, vancomycin).<sup>38</sup> In general, in these cases, renal function improves once the triggering situation is resolved.

## THERAPEUTIC OPTIONS

### Albumin prescription

Although portal hypertension and increased splanchnic blood flow are the main factors for ascites, hypoalbuminemia also contributes to its development. However, whereas albumin infusion associated with furosemide is recommended for some children with idiopathic nephrotic syndrome,<sup>42,81,82</sup> there is not adequate evidence regarding the level of serum albumin required for infusion in PPCA.

In adults with SBP, there is adequate evidence that albumin infusion as adjuvant therapy to antibiotic therapy reduces the risk for renal involvement and mortality.<sup>43,44,83</sup> In the case of PPCA with SBP, we favor a single infusion of 1 g/kg of albumin 20-25%. The optimal dose is yet to be determined.<sup>43</sup>

There is also good-quality evidence that albumin infusion reduces morbidity and mortality in cirrhotic adults when large-volume therapeutic paracentesis is performed.<sup>45,84</sup> A recent observational study in children with these characteristics showed similar results.<sup>59</sup> There is consensus that albumin infusion plays a significant role in HRS management.<sup>5,6,8,9,76</sup> For this reason, it is also recommended in these situations.

It has been reported that weekly albumin

infusions reduce the length of stay in the hospital and increase life expectancy in adults with cirrhotic ascites;<sup>85,86</sup> however, given that the cost-effectiveness for this treatment has not been analyzed, it is not recommended as standard treatment for patients with cirrhotic ascites.<sup>5,8,31</sup> Albumin infusion is also recommended for pediatric patients with a blood albumin level  $\leq 2.5$  g/dL to promote extravascular water reabsorption, associated with loop diuretics to produce more diuresis.<sup>2,87</sup> It has been observed that albumin infusion and water restriction correct HH in children, and other authors have proposed this treatment for adults,<sup>88</sup> but there are no good-quality studies to support this recommendation.<sup>8,89</sup> Albumin infusion alone or together with vasopressors may also be useful for the management of HH.

Taking albumin's cost into account we propose using the entire vial with monitoring for cardiac overload signs, since cirrhotic cardiomyopathy has to be considered. Maximum doses should not exceed 1.5 g/kg or 100 g (dose for the diagnosis of HRS in adults).<sup>6,9,44</sup>

### Furosemide prescription

Furosemide should be reserved to the following cases: a) cardiac overload<sup>8,12,75</sup> in HRS or following albumin infusion in large-volume paracentesis in the setting of cirrhotic patients with cardiomyopathy; b) to increase potassium excretion in patients with hyperkalemia induced by antialdosterone agents; and c) to increase sodium excretion once maximum doses of aldosterone antagonists have been reached. It may also be prescribed as adjuvant therapy to albumin infusion for patients with a blood albumin level  $\leq 2.5$  g/dL. Patients with SBP or following large-volume paracentesis have hemodynamic impairment,<sup>43-45,90,91</sup> so the use of furosemide in these situations is discouraged when albumin is infused as EAV reduction may be exacerbated and kidney function may be impaired.

### Water restriction

Water restriction (1000 mL/day) is the usual treatment for adult patients with HH and normal serum creatinine and urea levels; however, its effectiveness has been questioned.<sup>6,8,9,13,71</sup> Our recommendation for PPCA with HH, blood sodium level  $\leq 125$  mEq/L, and normal serum creatinine and urea levels is to restrict fluid intake to insensible losses<sup>15,16</sup> plus half of the diuresis over a maximum of 24-48 hours to avoid hypovolemic stimulus and low nutrient intake.

Fluid restriction is not necessary in the case of a serum sodium level  $> 125$  mEq/L;<sup>2,9</sup> however, in patients with a serum sodium level between 126 mEq/L and 130 mEq/L, excessive water intake should be prevented, and consideration should be given to the fact that many drugs are administered with glucose solutions or water.

## FINAL COMMENT

There is not enough information to make recommendations on the use of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), beta blockers, vaptanes or antibiotic prophylaxis in PPCA. ■

## Acknowledgments

The authors would like to thank Susana Rodríguez, M.D., for her relevant comments.

## REFERENCES

- National Center for Biotechnology Information. MeSH database. Ascites. [Accessed on: July 10<sup>th</sup>, 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 13<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline\\_documents/adultascitesenhanced.pdf](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, da Silveira 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 17<sup>th</sup>, 2017]. Available at: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59809>.
- Choong K, Arora S, Cheng JI, Farrokhvar 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 19<sup>th</sup>, 2017]. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng29](http://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, Rotaeche 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*. 2<sup>nd</sup> 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.
64. Ginès P, Cárdenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):43-58.
65. Møller S, Aagaard NK, Schmidt L, Grønbaek H, et al. Treatment of the hepatorenal syndrome and hyponatremia in cirrhosis - part II. *Dan Med J* 2012;59(1):C4372.
66. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48(3):1002-10.
67. Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014;2(1):21-6.
68. Ginès P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28(3):851-64.
69. Carey RG, Bucuvalas JC, Balistreri WF, Nick TG, et al. Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14(1):115-20.
70. Pugliese R, Fonseca EA, Porta G, Danesi V, et al. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology* 2014;59(5):1964-71.
71. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, et al. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(3):e10-8.
72. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
73. Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-24.
74. Arroyo V, Fernández J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28(1):81-95.
75. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010;53(1):179-90.
76. Yousef N, Habes D, Ackermann O, Durand P, et al. Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin therapy in 4 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(1):100-2.

77. Guevara M, Arroyo V. Avances en la fisiopatología y tratamiento del síndrome hepatorenal. *Nefrologia Sup Ext* 2013;4(3):4-10.
78. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56(9):1310-8.
79. Nassar Junior AP, Fariás AQ, Albuquerque LA, Carrilho FJ, et al. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107466.
80. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013;33(1):16-23.
81. The Royal Children's Hospital Melbourne Nephrotic syndrome. Clinical Practice Guidelines [Internet]. [Accessed on: March 14<sup>th</sup>, 2016]. Available at: [http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Nephrotic\\_Syndrome/](http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Nephrotic_Syndrome/).
82. Krishnan RG. Nephrotic syndrome. *Paediatr Child Health* 2012;22(8):337-40.
83. Narula N, Tsoi K, Marshall JK. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis? *Can J Gastroenterol* 2011;25(7):373-6.
84. Alessandria C, Elia C, Mezzabotta L, Risso A, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs. half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43(11):881-6.
85. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30(4):639-45.
86. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12(9):1403-7.
87. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(10):1281-92.
88. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial [abstract]. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):S95.
89. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013;24(8):721-8.
90. Vila MC, Solà R, Molina L, Andreu M, et al. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol* 1998;28(4):639-45.
91. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, Garcia-Plaza A, et al. Paracentesis-Induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113(2):579-86.

# Adrenoleucodistrofia ligada al X: presentación de tres casos. Importancia del diagnóstico precoz

*X-linked adrenoleukodystrophy: a report of three cases. The importance of early diagnosis*

Lic. Marta López Úbeda,<sup>a</sup> Dr. Antonio de Arriba Muñoz,<sup>a</sup> Lic. Marta Ferrer Lozano,<sup>a</sup>  
Dr. José I. Labarta Aizpún<sup>a</sup> y Dra. María C. García Jiménez<sup>b</sup>

## RESUMEN

La adrenoleucodistrofia ligada al X es el trastorno peroxisomal más común. Se debe a mutaciones en el gen *ABCD1*, lo que ocasiona un acúmulo de ácidos grasos saturados de cadena muy larga en el suero, la corteza adrenal y la sustancia blanca del sistema nervioso central. La clínica se caracteriza por deterioro neurológico e insuficiencia suprarrenal con un pronóstico devastador.

Se presenta un primer caso clínico de adrenoleucodistrofia ligada al X con evolución fatal que permitió identificar a dos familiares asintomáticos e instaurar un tratamiento preventivo. Aunque, en la actualidad, no existe un tratamiento curativo definitivo, hay que destacar la importancia del estudio familiar de pacientes en situación de riesgo para poder instaurar un tratamiento preventivo precoz y dar un asesoramiento genético adecuado.

**Palabras clave:** adrenoleucodistrofia ligada al X, ácidos grasos de cadena larga, *ABCD1*, enfermedades desmielinizantes.

## ABSTRACT

X-linked adrenoleukodystrophy is the most common peroxisomal disorder. This disease is caused by a defect in the *ABCD1* gen. Saturated very long chain fatty acids are accumulated in serum, adrenal cortex and central nervous system white matter. The clinical spectrum is characterized by progressive neurological dysfunction and adrenal insufficiency with a devastating prognosis.

We report a first case of X-linked adrenoleukodystrophy with fatal evolution which identified two asymptomatic family members and established a preventive treatment.

Although there is no definitive cure, we stress the importance of family study and evaluation of the individual in situation of risk to establish an early preventive treatment and to give in each particular situation suitable professional advice.

**Key words:** X-linked adrenoleukodystrophy, very long-chain fatty acids, *ABCD1*, demyelinating diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e279>

- Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.
- Unidad de Neurometabolismo Pediátrico, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

## Correspondencia:

Lic. Marta López Úbeda: [marta.lopez.ubeda@gmail.com](mailto:marta.lopez.ubeda@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 18-10-2016

Aceptado: 9-6-2017

**Cómo citar:** López Úbeda M, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, et al. Adrenoleucodistrofia ligada al X: presentación de tres casos. Importancia del diagnóstico precoz. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5): e279-e281.

## INTRODUCCIÓN

La adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X) es el más común de los trastornos peroxisomales. Se trata de un trastorno metabólico caracterizado por una alteración desmielinizante peroxisomal, que conduce a una acumulación anormal en el plasma y en los tejidos de ácidos grasos saturados de cadena muy larga.<sup>1</sup> Presenta una incidencia en torno a 1/17000-20000 recién nacidos varones y es responsable de hasta el 10% de los casos de insuficiencia suprarrenal (ISR) en varones.<sup>2,3</sup>

## CASO CLÍNICO

**Caso 1:** Niño de siete años, sin antecedentes familiares de interés, que consultó por cambios de comportamiento desde hacía 2 meses. Antecedente hacía 2 meses de cuadro de encefalitis afebril (cuadro de cefalea intensa, asociado a somnolencia, decaimiento, vómitos, que alternaba episodios de desorientación y agitación con otros de tranquilidad y lucidez). Se realizó un estudio analítico con gasometría, bioquímica, iones, hemograma y punción lumbar, que fueron normales; en la resonancia magnética nuclear craneal (RMNC) realizada, se observaron hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular posterior que no captaban contraste. El electroencefalograma presentaba un trazado lento con ondas deltas parietotemporales derechas. Se inició antibioterapia y corticoide intravenoso con mejoría progresiva clínica hasta su desaparición. Desde el ingreso, presentó empeoramiento neurológico progresivo con disfasia y bradipsiquia. En la exploración, se observó hiperpigmentación de piel generalizada, conducta repetitiva, torpeza motora e inestabilidad en la marcha. Se solicitó perfil de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en suero con elevación de los ácidos grasos C24:0,

C26:0 compatible con ADL-X, que se confirmó mediante el análisis de AGCML en el cultivo de fibroblastos. En el estudio molecular, se detectó una mutación en hemicingosis p.Y174C en el exón 1 del gen *ABCD1*.

En la analítica sanguínea, presentó hormona corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*; ACTH): 2076 pg/ml (valor normal -VN-: 5-46); cortisol: 3,1 µg/dL (VN: 5-25); aldosterona: 153,3 pg/ml (VN: 25-315); y renina: 81,4 pg/ml (VN: 2,8-39,9), con iones normales. Tras el diagnóstico de ISR primaria, se inició un tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona (15 mg/m<sup>2</sup>/día/8 horas) y 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona (50 µg/día).

Presentó deterioro neurológico progresivo con epilepsia, tetraparesia espástica, pérdida de sostén cefálico y de control de esfínteres, ausencia de lenguaje con empeoramiento de las funciones visuales: *exitus* a los 11 años de edad.

**Casos 2 y 3:** Niño de 4 años (hermano del caso 1) y lactante de 10 meses (primo hermano de los casos 1 y 2) con diagnóstico de ADL-X tras el estudio familiar con patrón en suero y fibroblastos de AGCML y estudio genético compatible (ambas madres portadoras de dicha mutación en heterocingosis). Estando clínicamente asintomáticos, presentaron, en la analítica, ISR primaria con elevación de ACTH (528 y 357 pg/ml, respectivamente), cortisol (10,8 y 10,2 µg/dL, respectivamente) e iones normales, y se inició un tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y 9- $\alpha$ -fluorhidrocortisona. Ambos casos, en tratamiento con aceite de Lorenzo (3 ml/kg/día), sin presentar efectos secundarios. A los 5 años de edad, el caso 2 presentó una lesión hiperintensa en la sustancia blanca que no captó contraste, por lo que se sometió a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos sin conseguir evitar la progresión radiológica. Actualmente, tienen 10 y 5 años, respectivamente, y están clínicamente asintomáticos, con RMNC estable en el caso 2 y normal en el 3.

## DISCUSIÓN

La ALD-X es un desorden determinado genéticamente que está localizado en el cromosoma Xq28, debido a mutaciones en el gen *ABCD1*.<sup>2,3</sup> Se han descrito más de 600 mutaciones de este gen que se localizan a lo largo de los exones y zonas flanqueantes intrónicas, si bien el fenotipo no se correlaciona con el tipo de mutación. Este gen codifica una

proteína transmembrana peroxisomal (ALDP) que se encuentra implicada en el transporte de los ésteres de coA-AGCML desde el citosol al peroxisoma, lo que da lugar a una disminución de la degradación de los ácidos saturados de cadena muy larga y resulta en un acúmulo de estos ácidos grasos. El acúmulo de AGCML en las células gliales produce una desestabilización de la vaina de mielina y deterioro de la función axonal. Además, este acúmulo de AGCML afecta a la corteza suprarrenal y las células de Leydig, lo que produce insuficiencia suprarrenal primaria e insuficiencia testicular.<sup>1,4,5</sup>

Existe una gran variabilidad fenotípica, desde una forma grave cerebral infantil a individuos asintomáticos, pasando por una forma de paraparesia lentamente progresiva del adulto o adrenomiелoneuropatía.

En la forma cerebral infantil, los primeros síntomas se manifiestan en niños varones entre los 4 y los 8 años y, más raramente, en adolescentes y adultos. Durante los primeros años de vida, estos niños son normales y, a partir de los 4-8 años, presentan un amplio espectro de signos y síntomas, entre los que se destaca el deterioro cognitivo y neurológico progresivo. En general, comienzan con trastornos del comportamiento y del rendimiento escolar, y se instaura rápidamente una tetraparesia espástica con afectación bulbar y pérdida de habilidades adquiridas seguida de una falta de coordinación, deterioro visual y auditivo, que progresa a un estado vegetativo con un desenlace fatal y devastador en pocos años (3-5 años). En la RMN cerebral, se observa desmielinización de la sustancia blanca, generalmente, bilateral y de predominio periventricular posterior. Las lesiones se cuantifican según el método de Loes y col.<sup>6</sup> Existe una marcada variabilidad fenotípica, incluso, intrafamiliar,<sup>5</sup> lo que se puede corroborar en esta familia. No existe una clara correlación entre el genotipo y el fenotipo.

La insuficiencia suprarrenal aparece en el 70% de los pacientes y, en general, suele ser la presentación inicial, años o, incluso, décadas antes de la aparición de los síntomas neurológicos.<sup>7</sup> Es el único signo en un 10% de los pacientes con ADL-X. Es importante, en todo paciente con diagnóstico de ADL-X, realizar siempre una evaluación analítica de la función suprarrenal porque, en la mayoría de los casos, puede existir alteración de esta, aunque no presente clínica, lo que precisa tratamiento sustitutivo,<sup>5,8</sup> como ocurre en los casos 2 y 3.

Las mujeres heterocigotas de ADL-X presentan, en la mitad de los casos, una alteración neurológica, generalmente, a partir de la cuarta década de la vida con una progresión muy lenta.

El diagnóstico bioquímico se establece determinando un acúmulo de la concentración plasmática de AGCML, fundamentalmente, el ácido hexacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0), así como la relación de ellos con el ácido behénico (C22).<sup>5</sup> También pueden determinarse los niveles de AGCML en leucocitos de sangre por cromatografía gaseosa-espectrometría de masas, lo que mejora la sensibilidad para identificar heterocigotos al combinar ambas técnicas. El diagnóstico bioquímico y molecular permite realizar el consejo genético a las familias afectas mediante diagnóstico prenatal y de portadores, así como identificar familiares asintomáticos, como en los casos 2 y 3, en los que es posible la instauración de un tratamiento preventivo.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo definitivo. La restricción en la dieta de los AGCML no resulta eficaz, ya que, hoy en día, es conocido que persiste la síntesis endógena. Los pacientes sin clínica neurológica reciben tratamiento con aceite de Lorenzo (mezcla de glicerol trioleato –GTO– y glicerol trierucato –GTE–), que parece que puede retrasar la progresión de la enfermedad al reducir la síntesis de AGCML por la inhibición competitiva de la enzima responsable de la elongación de los ácidos grasos saturados. Sin embargo, resulta ineficaz para detener el proceso clínico en formas moderadas y graves, y se utiliza como tratamiento preventivo. Entre sus efectos secundarios, se encuentra la trombocitopenia y linfocitopenia.<sup>8,9</sup> Además, se cree que factores del sistema inmune podrían intervenir en la patogenia de las lesiones cerebrales, por lo que el trasplante de progenitores hematopoyéticos se perfila como el tratamiento de elección para la afectación cerebral precoz y permite estabilizar o remitir las lesiones cerebrales de desmielinización en etapas tempranas, sin ser eficaz en fases avanzadas.<sup>10,11</sup>

La lovastatina y el fenilacetato de sodio han sido propuestos como tratamiento porque parece que reducen la concentración de AGCML, pero, en la actualidad, son utilizados solo en ensayos clínicos.<sup>12,13</sup> Del mismo modo, se está investigando acerca de la terapia génica.<sup>14</sup>

Se debe destacar la importancia del

diagnóstico de un paciente afecto, que permite detectar mujeres heterocigotas a las que ofrecer un asesoramiento genético prenatal, así como diagnosticar a otros familiares varones con expresión fenotípica distinta y con posibilidad de ser afectados, lo que permite detectar de forma precoz las complicaciones e instaurar un tratamiento preventivo, sin poder predecir la evolución a largo plazo de estos pacientes.<sup>15</sup> ■

## REFERENCIAS

- Engelen M, Kemp S, de Visser M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51.
- Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005;294(24):3131-4.
- Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001;18(6):499-515.
- Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014;98:135-42.
- Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(9):1465-74.
- Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61(3):369-74.
- Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):E925-8.
- Rizzo WB, Watkins PA, Phillips MW, et al. Adrenoleukodystrophy: Oleic acid lowers fibroblast saturated C22-26 fatty acids. *Neurology* 1986;36(3):357-61.
- García Pellicer J, Monte Boquet E, Galduf Cabañas J, et al. Aceite de Lorenzo en el tratamiento de la adrenoleucodistrofia: ¿Esperanza o realidad? *Farm Hosp* 1996;20(1):1-7.
- Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14(10):486.
- Hudspeth MP, Raymond GV. Immunopathogenesis of adrenoleukodystrophy: current understanding. *J Neuroimmunol* 2007;182(1-2):5-12.
- Engelen M, Ofman R, Dijkgraaf MG, et al. Lovastatin in X-linked adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2010;362(3):276-7.
- Kemp S, Wanders RJ. X-linked adrenoleukodystrophy: very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Mol Genet Metab* 2007;90(3):268-76.
- Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Methods Enzymol* 2012;507:187-98.
- Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170(8):1049-54.

## Doble aneuploidía: síndromes de Klinefelter y Edwards (48,XXY,+18). Reporte de caso

*Double aneuploidy: Klinefelter and Edwards syndromes (48,XXY,+18). Case report*

Dra. Mailén Costa<sup>a</sup> y Dra. Silvia Ávila<sup>a</sup>

### RESUMEN

La existencia de una doble aneuploidía en un mismo individuo es una anomalía cromosómica poco frecuente que involucra, mayoritariamente, al par sexual y al cromosoma 21. En el presente artículo, se expone el caso clínico de un niño con la doble aneuploidía 48,XXY,+18. El fenotipo del paciente era coincidente con el síndrome de Edwards. El diagnóstico se efectuó mediante la realización del estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica. En la bibliografía revisada, solo se han encontrado 15 casos reportados de pacientes con síndromes de Klinefelter y Edwards.

**Palabras clave:** *doble aneuploidía, síndrome de Klinefelter, trisomía 18, fenotipo, cariotipo.*

### ABSTRACT

The co-existence of a double chromosomal abnormality in one individual is a rare event, even more the simultaneous presence of Klinefelter (XXY) and Edwards (trisomy 18) syndrome. The aim of this article is to report the case of a newborn with a double aneuploidy, which consists in the coexistence of Edwards and Klinefelter syndrome. The patient's phenotype correlates mainly with Edwards syndrome. The diagnosis is made by performing the cytogenetics (karyotype) of peripheral blood lymphocytes. Only 15 cases of patients with Klinefelter and Edwards syndromes had been reported in literature so far.

**Key words:** *double aneuploidy, Klinefelter Syndrome, trisomy 18, phenotype, karyotype.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e282>

**Cómo citar:** Costa M, Ávila S. Doble aneuploidía: síndromes de Klinefelter y Edwards (48,XXY,+18). Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e282-e286.

### INTRODUCCIÓN

La presencia de dos anomalías cromosómicas en una misma persona es un hecho de baja frecuencia, más aún la ocurrencia de una doble aneuploidía, como es el caso de la coexistencia de síndrome de Klinefelter y síndrome de Edwards.<sup>1</sup>

Ambas entidades, de modo individual, son conocidas por su relativa frecuencia. El síndrome de Klinefelter tiene una incidencia de 1/500 nacidos vivos varones,<sup>2</sup> y el síndrome de Edwards, de 1/6000-8000 nacidos vivos.<sup>3</sup> La aparición de doble aneuploidía es extremadamente infrecuente, de modo tal que se desconoce su incidencia exacta en nacidos vivos. La mayoría de las descripciones corresponde a abortos espontáneos.<sup>4</sup>

Los casos de doble aneuploidía en nacidos vivos suelen combinar el compromiso de cromosomas sexuales y autosomas. Las aneuploidías coexistentes con la trisomía 21 son las más frecuentes.<sup>1</sup>

Los pacientes con doble aneuploidía pueden tener manifestaciones de ambas anomalías cromosómicas, con gran variabilidad fenotípica, debido a la interacción de genes entre ambas. Se describe letalidad temprana.<sup>4</sup>

En la literatura revisada, solo se reportaron 15 casos de pacientes con síndromes de Klinefelter y Edwards.<sup>1</sup> No se encontraron casos de recién nacidos reportados en Argentina. En el presente artículo, se expone el caso clínico de un niño con la doble aneuploidía 48,XXY,+18. La presentación clínica de nuestro paciente se correspondió con el fenotipo descrito en el síndrome de Edwards.

Se muestra el caso por la baja incidencia en nacidos vivos que presenta la anomalía descrita, especialmente, teniendo en cuenta la edad materna. El reporte de casos como el presente aporta datos al equipo de salud y a la familia al momento de definir la realización de tratamientos de complejidad.

### Reporte de caso

Se trata de un neonato de sexo masculino evaluado al 3.º día de vida, segundo hijo de una pareja que se refirió sana y no consanguínea,

a. Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén "Dr. Eduardo Castro Rendón", provincia de Neuquén, Argentina.

#### Correspondencia:

Dra. Mailén Costa: [mailencosta89@gmail.com](mailto:mailencosta89@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 21-11-2016

Aceptado: 10-4-2017



con un hijo previo de 4 años de edad sano. Madre de 26 años, embarazo controlado con más de 5 controles en otro hospital, con captación oportuna, y tres ecografías obstétricas. La vía del parto fue cesárea, por retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y doppler alterado (redistribución de flujo sanguíneo) en la última ecografía obstétrica. Serologías maternas, negativas. Nació a las 40 semanas de edad gestacional, con un peso al nacer de 1840 gramos (< percentilo 3). Apgar 7/9. Presentó fisura labio-alveolo-palatina (FLAP) bilateral completa, cardiopatía congénita y RCIU, sin diagnóstico prenatal. Permaneció internado en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal desde el nacimiento, con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica.

Al momento del examen físico, presentó hipotonía, dificultad en la succión, facies peculiar con hipertelorismo, epicanto, hendiduras palpebrales con orientación ascendente, FLAP bilateral completa, cejas poco definidas, frente hirsuta, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, tórax estrecho y esternón corto. Se detectó la ausencia de rayo radial derecho con agenesia del pulgar y cúbito curvo con desviación radial de los dedos (*Figuras 1. A y B*), camptodactilia de la mano izquierda con superposición del quinto dedo sobre el cuarto (*Figuras 2. A y B*). Ambas manos presentaron anomalías de pliegues palmares. Las caderas eran estrechas. Presentó micropene y criptorquidia bilateral, pies en mecedora.

FIGURA 1. A y B. Mano derecha con ausencia de rayo radial y agenesia del pulgar, cúbito curvo con desviación radial de los dedos. Anomalía de pliegues palmares



FIGURA 2. A y B. Mano izquierda con camptodactilia y superposición del quinto dedo sobre el cuarto. Anomalía de pliegues palmares



La ecografía cardíaca evidenció comunicación interauricular (CIA) e interventricular (CIV), ductus arterioso permeable (DAP), válvulas displásicas e hipertensión pulmonar grave. Las ecografías cerebral y abdominal eran normales. Los estudios radiológicos mostraron once pares de costillas finas, clavículas hipoplásicas y estrechamiento apical del tórax (Figura 3. A). En la radiografía de miembro superior derecho, se

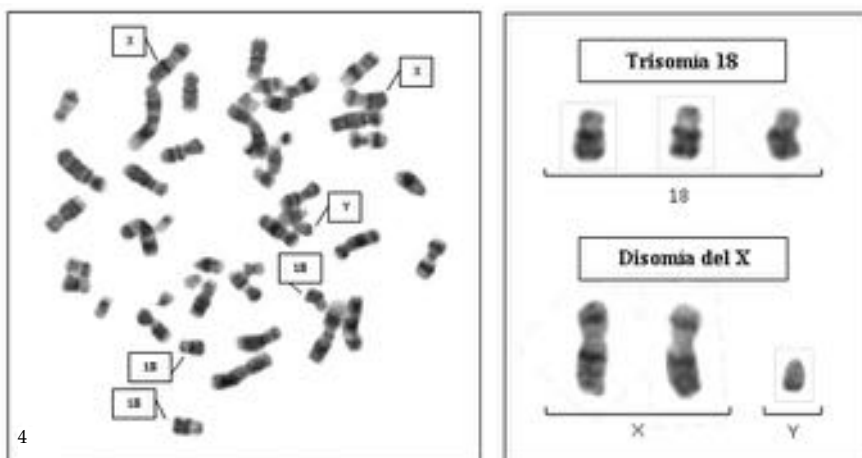
observó la ausencia de rayo radial y cúbito curvo (Figura 3. B).

Con el objeto de determinar el cariotipo del paciente, se efectuó el estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica mediante la técnica de bandeado G. Se analizaron 100 metafases con cuarenta y ocho cromosomas, con trisomía del cromosoma 18 y complemento sexual XXY. Cariotipo: 48,XXY,+18 (Figura 4).

FIGURA 3. A. Radiografía de tórax y columna: costillas finas, clavículas hipoplásicas, estrechamiento apical del tórax. Miembros inferiores sin particularidades. B. Radiografía de miembro superior derecho: ausencia de rayo radial y cúbito curvo



FIGURA 4. Metafase 48, XXY, +18



Se realizó el cariotipo a ambos padres, con resultados normales. Se asesoró con un riesgo empírico de recurrencia de 1% a 3%.<sup>5</sup>

Falleció en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal a los 24 días de vida por complicaciones asociadas a su cardiopatía congénita, relacionadas, principalmente, con la hipertensión pulmonar grave que presentó desde el nacimiento.

## DISCUSIÓN

El término “aneuploidía” hace referencia a la presencia de un número anormal de cromosomas en un par en particular que determina la pérdida del carácter de euploide.<sup>5</sup> El síndrome de Down (trisomía 21) es la aneuploidía autosómica más frecuente en la práctica clínica. El síndrome de Edwards (trisomía 18) es el segundo síndrome cromosómico por trisomía autosómica más frecuente;<sup>3</sup> el síndrome de Klinefelter (47,XXY) es la aneuploidía de cromosomas sexuales más frecuente.<sup>2,6</sup>

La doble aneuploidía es la coexistencia de dos anomalías cromosómicas numéricas de pares cromosómicos diferentes en una misma persona.<sup>1,4</sup> Estas combinaciones pueden ser de dos autosomas (48,+18,+21; 48,+13,+21; 48,+13,+18) o de un autosoma y un cromosoma sexual (48,XXY,+21; 48,XYY,+18; 46,X,+21). La aparición de doble aneuploidía es extremadamente menos frecuente que la de aneuploidías individuales, aunque su incidencia exacta se desconoce. Los nacidos vivos con doble aneuploidía tienen trisomías/monosomías de los cromosomas sexuales en combinación con trisomías autosómicas potencialmente viables, como 21, 18 y 13,<sup>1,4</sup> y suelen presentar un fenotipo dado por la trisomía de los autosomas, como en el presente caso.<sup>1,4</sup>

El origen de la doble aneuploidía, que conduce a la trisomía y/o monosomía de dos cromosomas diferentes, se debería a dos eventos de no disyunción meiótica diferentes. Se ha demostrado en diferentes estudios que los cromosomas adicionales en la doble aneuploidía son casi siempre de origen materno y se encuentran fuertemente asociados con la edad materna avanzada.<sup>7-10</sup> En nuestro caso, la edad materna no pareciera estar relacionada, ya que la madre de nuestro propósito tenía 26 años al momento de la concepción. Estudios sobre los cromosomas extra en la trisomía 18 y el síndrome de Klinefelter han revelado una frecuencia del 91% y 50% de origen materno, respectivamente.<sup>7,11,12</sup>

El paciente presentaba anomalías descritas en la trisomía 18, como RCIU, hendiduras

palpebrales con orientación ascendente, FLAP bilateral completa,<sup>13</sup> frente hirsuta, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, mano “trisómica”, con superposición de dedos, ausencia de rayo radial con agenesia del pulgar,<sup>7,13</sup> pies en mecedora e hipotonía,<sup>14</sup> y menos características del síndrome de Klinefelter, como micropene. La criptorquidia puede estar presente en ambos síndromes.

Nuestro paciente presentaba, además, cardiopatía congénita, dada por CIA y CIV, DAP, válvulas displásicas e hipertensión pulmonar grave. Dicha anomalía mayor está presente en más del 90% de los pacientes con trisomía 18, y se observa con mayor frecuencia CIV con afectación valvular múltiple, como es el caso del neonato reportado. También suelen presentar DAP, estenosis pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot y arterias coronarias anómalas.<sup>3,14</sup>

En estudios efectuados con neonatos con síndrome de Edwards asistidos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, donde se les proporcionó el tratamiento intensivo y las prácticas médico-quirúrgicas necesarias, se ha reportado que los factores subyacentes comunes asociados con su óbito eran los defectos cardíacos congénitos y la insuficiencia cardíaca, seguidos de la hipertensión pulmonar,<sup>3</sup> historia natural comparable a la del paciente del presente artículo.

Existen importantes similitudes encontradas con los otros casos publicados en la literatura, principalmente, en relación con el fenotipo de los pacientes. La RCIU es constante, al igual que la hipotonía axial persistente, manos “trisómicas” y pies en mecedora.<sup>4,7,15</sup> En cuanto a las anomalías de órganos internos, la más constante es la presencia de cardiopatía congénita, presente en nueve de los casos reportados. Menos frecuentes (cuatro casos) son las anomalías renales.<sup>7,15</sup>

Chen Chih-Ping et al., reportan el único caso que presenta defecto de rayo radial similar al de nuestro paciente. Lo mismo sucede con la presencia de FLAP, reportada en solo uno de los quince casos encontrados en la literatura mundial.<sup>7</sup> ■

## Agradecimientos

Al Tc. Pablo Almazan, la Lic. Inés Navarro, la Srita. Ana Lucía Gil y a la Dra. Evangelina Barbaro, del Servicio de Genética del Hospital Provincial Neuquén, por su colaboración en la realización del estudio citogenético del paciente y su acompañamiento en la publicación del presente artículo.

## REFERENCIAS

1. Vaniawala S, Gadhia P. Mosaic Double Aneuploidy with Edwards-Klinefelter Syndromes (48,XXY,+18/46XY). *Am J Med Sci Med* 2014;2(6):131-3.
2. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42.
3. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:81.
4. Hou J-W. Double aneuploidy: trisomy 18 and XXY in a boy. *Chang Gung Med J* 2006;29(4 Suppl 1):6-12.
5. Gardner RJ, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
6. Luque Cabrera J, Herráez Sánchez A. Texto ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética: Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. Madrid: Elsevier; 2006.
7. Chen CP, Chern SR, Chen CY, et al. Double aneuploidy with Edwards-Klinefelter syndromes (48,XXY,+18) of maternal origin: Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization in a fetus with arthrogryposis of the left wrist and aplasia of the left thumb. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50:479-84.
8. Diego-Alvarez D, Ramos-Corrales C, Garcia-Hoyos M, et al. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach. *Hum Reprod* 2006;21(4):958-66.
9. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, et al. Parental origin and cell stage of non-disjunction of double trisomy in spontaneous abortion. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005;45(1):21-5.
10. Micale M, Insko J, Ebrahim SAD, et al. Double trisomy revisited - a multicenter experience. *Prenat Diagn* 2010;30(2):173-6.
11. Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod* 1998;13(2):313-9.
12. Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007;16 (Spec 2):R203-8.
13. Chen CP. Aplasia and duplication of the thumb and facial clefts associated with fetal trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2006;140(9):960-3.
14. Pérez Aytés A. Trisomía 18 (Síndrome de Edwards). *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010;1:96-100.
15. Weeraesekera KP, Anjana Sirisena AB. Coexisting Edward syndrome and Klinefelter syndrome. *Sri Lanka J Child Health* 2013;42(3):170-2.

# Nueva mutación del gen *TSC2* en un paciente pediátrico con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa

## *Novel mutation in TSC2 gene in pediatric patient with clinical diagnosis of tuberous sclerosis*

Dra. Gabriela Caicedo-Herrera<sup>a</sup>, Dra. Estephania Candelo<sup>a</sup> y Dr. Harry Pachajoa<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

El complejo de esclerosis tuberosa es un desorden neurocutáneo autosómico dominante causado por mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*. El diagnóstico se basa en criterios clínicos o el criterio genético. La presentación clínica es altamente variable y las manifestaciones de la enfermedad pueden desarrollarse durante toda la vida.

Se reporta el caso de un niño que cumple criterios clínicos para el diagnóstico de esclerosis tuberosa y cuyo estudio molecular identificó una variante nueva del gen *TSC2*. Se trata de una mutación sin sentido, esporádica, no reportada previamente (c.583\_586dupATCG) localizada en el exón 6, que provoca un codón de parada temprano y altera la estructura de la proteína. Puede considerarse una variante patogénica por el tipo de mutación y permite ampliar el espectro de variantes del gen *TSC2* como causa del complejo de esclerosis tuberosa.

**Palabras clave:** esclerosis tuberosa 2, fenotipo, correlación genotipo-fenotipos.

### ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous autosomal dominant disorder that results from mutations within either the *TSC1* gene or the *TSC2* gene. Diagnosis is based on well-established clinical criteria or genetic criteria. Clinical features are highly variable and could be developing over the life. We present a case of TSC with a molecular test that identified a novel variant in *TSC2* gene. It is a sporadic missense mutation which has not been previously reported in the literature. It is caused by premature termination of protein translation and results in the production of truncated and non-functional proteins. This mutation is considered as a pathogenic variant and allows to broaden the spectrum of variants of *TSC2* gene as a cause of TSC.

**Key words:** tuberous sclerosis 2, phenotype, genotype-phenotype correlation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e287>

**Cómo citar:** Caicedo-Herrera G, Candelo E, Pachajoa H. Nueva mutación del gen *TSC2* en un paciente pediátrico con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e287-e290.

### INTRODUCCIÓN

El complejo esclerosis tuberosa (CET, MIM 191100) es un desorden autosómico dominante que se presenta con una frecuencia de 1 en 6000-10 000 nacidos vivos y una prevalencia poblacional de 1 en 20 000.<sup>1</sup> Es una enfermedad neurocutánea que se caracteriza, principalmente, por la presencia de tumores benignos (hamartomas) en la piel, el cerebro, los riñones, los pulmones y el corazón, que, en casos graves, puede conducir a la disfunción orgánica.<sup>2</sup> Es causado por mutaciones patogénicas en uno de los genes supresores tumorales, *TSC1*, localizado en el cromosoma 9q3,<sup>3</sup> y *TSC2*, en el cromosoma 16p13.3,<sup>4</sup> que codifican para hamartina y tuberina, respectivamente.<sup>5</sup> Las mutaciones del *TSC2* son las más comunes y, generalmente, conducen a una presentación clínica más grave.<sup>6</sup>

Se presenta el caso de un infante con diagnóstico clínico de esclerosis tuberosa y con estudio molecular que identificó una variante del gen *TSC2* no reportada previamente con el objetivo de ampliar el espectro de las mutaciones asociadas al CET.

### CASO CLÍNICO

El caso corresponde a un paciente de 5 años de edad procedente de Colombia, producto de primera gestación, de padres no consanguíneos, embarazo normal y parto vaginal, sin complicaciones perinatales. Se sospechó la posibilidad de esclerosis tuberosa desde los 4 años por la presencia de lesiones cutáneas clásicas (angiofibromas faciales, máculas hipopigmentadas y fibromas ungueales), además de conductas agresivas que requirieron el manejo por Psiquiatría, sin síntomas o hallazgos que

- a. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad ICESI, Cali, Colombia.  
b. Fundación Clínica Valle De Lili, Cali, Colombia.

### Correspondencia:

Dra. Gabriela Caicedo-Herrera: [mgcaicedo@icesi.edu.co](mailto:mgcaicedo@icesi.edu.co).

**Financiamiento:** Universidad ICESI y Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER).

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

Recibido: 14-12-2016

Aceptado: 8-5-2017

hicieran sospechar de compromiso neurológico, cardíaco o renal.

El examen clínico evidenció múltiples angiofibromas faciales en la región frontal, nasal y periorbitaria izquierda, máculas hipopigmentadas en la cara y los miembros superiores con diámetros de entre 0,5 y 1 cm, lesiones hipopigmentadas en “confeti” en el abdomen, placa eucrómica de bordes irregulares y superficie abollonada y fibroelástica ante la palpación en la región toracolumbar y fibromas ungueales en hallux y el quinto artejo del pie izquierdo (Figura 1). El examen neurológico mostró, según la escala de inteligencia de Wechsler,<sup>7</sup> déficit cognitivo leve caracterizado por coeficiente intelectual (CI) 65 (CI verbal: 72 –inferior-, CI ejecutivo: 64 –deficiente– y velocidad de procesamiento: 77 –inferior–) y trastorno de la conducta moderado, que ha requerido el manejo farmacológico con risperidona.

La resonancia magnética nuclear cerebral con contraste evidenció múltiples túberes subcorticales, túber cerebeloso izquierdo, degeneración cistoide y líneas de migración radial de sustancia blanca, múltiples nódulos endimarios calcificados, el de mayor tamaño cercano al foramen de Monro izquierdo y pequeño astrocitoma subependimario de células gigantes en contorno endimario del asta frontal derecha (Figura 2). Adicionalmente, el ecocardiograma evidenció una masa apical posterior izquierda que medía 14 x 6 mm de diámetro, que correspondía a un pequeño rabiomioma cardíaco, insuficiencia tricuspídea fisiológica con presión pulmonar normal, falso tendón ventricular izquierdo no

obstructivo y función ventricular conservada. El estudio ecográfico de abdomen total evidenció un quiste renal izquierdo de 1 cm y se descartó compromiso oftalmológico. Se ha hecho el seguimiento del paciente por un año; hasta el momento, el manejo ha sido expectante con controles clínicos y radiológicos semestrales para descartar un aumento en el tamaño de las lesiones cutáneas y del astrocitoma subependimario.

Se realizó un estudio genético tipo secuenciación de *TSC1* y *TSC2*, y se encontró una nueva mutación de *TSC2* (c.583\_586dupATCG) localizada en el exón 6, que predecía una terminación prematura de la proteína (p.Ala196Aspfs\*40).

## DISCUSIÓN

El CET fue descrito por Recklinghausen en 1862.<sup>8</sup> Como resultado de la alta variabilidad de mutaciones, hay un amplio espectro clínico y de gravedad del CET.<sup>6</sup> Clásicamente, se puede evidenciar epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas faciales, pero esta tríada solo ocurre en el 29% de los casos<sup>5</sup> y, para hacer el diagnóstico, se han propuesto unos criterios clínicos que consideran la variabilidad fenotípica (Tabla 1).<sup>1</sup>

En el caso de nuestro paciente, se cumplen 8 criterios mayores y un criterio menor, los cuales son suficientes para hacer el diagnóstico clínico.

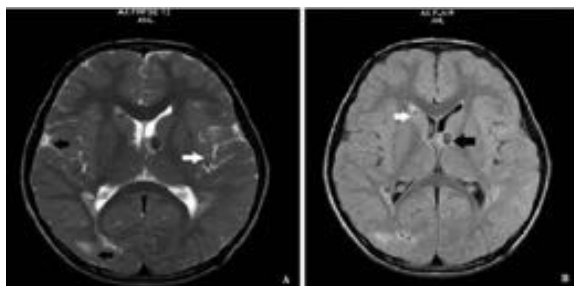
La presentación de ciertas alteraciones del CET son dependientes de la edad, por ejemplo, la aparición de angiolipomas renales aumenta con la edad, a partir de los 5 años y es posible que, en este caso, en el momento de la evaluación, no esté

FIGURA 1. Características clínicas del paciente.

A) Angiofibromas faciales. B) Máculas hipopigmentadas faciales C) Fibroma ungueal en Hallux. D) Parche de Shagreen en región toracolumbar



FIGURA 2. Hallazgos imagenológicos del paciente con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa. A. Resonancia magnética cerebral corte axial, T2 evidenciando displasia cortical: túberes subcorticales (flechas negras) y líneas de migración de sustancia blanca (flecha blanca). B. Resonancia magnética cerebral corte axial FLAIR: nódulo subependimario (flecha negra) y pequeño astrocitoma de células gigantes (flecha blanca)



presente, pero no se descarta que pueda ser un hallazgo futuro. Del mismo modo, el rabdomioma cardíaco, generalmente, está presente de manera prenatal o neonatal y puede hacer una regresión durante la infancia,<sup>9</sup> como se pudo evidenciar en el control ecográfico de nuestro paciente después de un año de la primera evaluación.

El compromiso dermatológico del paciente reportado es amplio: se evidenciaron lesiones cutáneas muy comunes, como las máculas hipopigmentadas, que se encuentran en el 90% de los afectados, y otras no tan frecuentes, como el parche de Shagreen, angiofibromas faciales y fibromas ungueales. Estos últimos, generalmente, se evidencian en la adolescencia<sup>10</sup> y no en la infancia, como en el caso del paciente reportado.

Desde el punto de vista neurológico, en el CET, pueden presentarse alteraciones en la estructura cerebral (displasias corticales y tumores), epilepsia y desórdenes neuropsiquiátricos.<sup>11</sup> El paciente reportado presenta todas las características anteriores, a excepción de epilepsia. Hasta el momento, no se han documentado convulsiones, a pesar del evidente compromiso de la estructura cerebral y su gran frecuencia de presentación en los pacientes que padecen CET.<sup>9</sup> La evidencia de déficit cognitivo y trastorno de la conducta en nuestro paciente apoyan el diagnóstico, pues se incluyen dentro de los desórdenes neuropsiquiátricos asociados a esta

patología y son el resultado de la disfunción cerebral. Está reportado que más del 90% de los niños o adultos con CET pueden experimentar uno o más desórdenes neuropsiquiátricos en su vida, entre ellos, se incluye autismo, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, conductas disruptivas y problemas emocionales.<sup>12</sup> La carga de morbilidad y tratamiento de las manifestaciones neurológicas es significativa, considerando que poco se han estudiado y el manejo, generalmente, es sintomático.<sup>2</sup>

El criterio genético es independiente y suficiente para hacer el diagnóstico del TSC; sin embargo, en el 10-25% de los pacientes afectados, no se identifica ninguna mutación por estudio molecular convencional.<sup>13</sup>

El estudio molecular de nuestro paciente evidenció una mutación heterocigota en el gen *TSC2* (c.583\_586dupATCG) que no ha sido reportada previamente. Se trata de la duplicación de cuatro pares de bases, que provoca una mutación sin sentido, que genera un codón de parada temprano que altera la estructura de la proteína, en este caso, la tuberina, e inactiva su función. Aproximadamente, del 10% al 30% de los casos de esclerosis tuberosa se deben a mutaciones en *TSC1*, mientras que la frecuencia de mutaciones en *TSC2* es considerablemente superior. Pueden existir mutaciones familiares

TABLA 1. Criterios diagnósticos para el complejo de esclerosis tuberosa1 y correlación con hallazgos clínicos del paciente reportado

Criterios mayores	Paciente reportado
Máculas hipopigmentadas (3 de al menos 5 mm de diámetro)	Presente
Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placa cefálica fibrosa	Presente
Fibromas ungueales ( $\geq 2$ )	Presente
Parche de Shagreen	Presente
Hamartomas retinianos múltiples	Ausente
Displasias corticales	Presente
Nódulos subependimarios	Presente
Astrocitoma de células gigantes	Presente
Rabdomioma cardíaco	Presente
Linfangioleiomiomatosis	Ausente
<b>Criterios menores</b>	
Lesiones cutáneas en confeti	Presente
Lesiones del esmalte dental (>3)	Ausente
Fibromas intraorales (2)	Ausente
Retina con parche acrómico	Ausente
Quistes renales múltiples	Ausente
Hamartomas no renales	Ausente

**Diagnóstico definitivo:** Dos criterios mayores o un mayor y dos o más criterios menores.

**Diagnóstico probable:** Un criterio mayor o dos o más criterios menores.

o esporádicas y la frecuencia de mutaciones en *TSC2* en casos esporádicos se extiende del 75% al 80%.<sup>3,4</sup> En el caso de nuestro paciente, se trata de una mutación esporádica al no encontrarla en estudio molecular de los progenitores.

A pesar de tratarse de una mutación no reportada, se puede concluir que existe una correlación del diagnóstico clínico del paciente con la variante encontrada en el estudio molecular, pues puede considerarse patológica por el tipo de mutación y el efecto estructural en la proteína que genera el cambio de aminoácidos. ■

## REFERENCIAS

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):243-54.
2. Hallett L, Foster T, Liu Z, et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011;27(8):1571-83.
3. Northrup H, Kwiatkowski DJ, Roach ES, et al. Evidence for genetic heterogeneity in tuberous sclerosis: one locus on chromosome 9 and at least one locus elsewhere. *Am J Hum Genet* 1992;51(4):709-20.
4. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75(7):1305-15.
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
6. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of *TSC2*, compared with *TSC1*, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):64-80.
7. Rosas R, Tenorio MD, Pizarro M, et al. Wechsler *WAIS-IV: Manual de administración y corrección*. Santiago, Ch: NCS Pearson, 2012.
8. Von Recklinghausen F. Die Lymphfasse und ihre Beziehung zum Bindegewebe [German]. Berlin: A. Hirschwald; 1862.
9. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
10. Jacks SK, Witman PM, Tuberous Sclerosis Complex: An Update for Dermatologists. *Pediatr Dermatol* 2015;32(5):563-70.
11. Tran LH, Zupanc ML. Long-term everolimus treatment in individuals with tuberous sclerosis complex: a review of the current literature. *Pediatr Neurol* 2015;53(1):23-30.
12. De Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):25-35.
13. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and intronic mutations in *TSC1/TSC2* explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet* 2015;11(11):e1005637.



# Bloqueo auriculoventricular completo y asistolia en un niño con ataxia-telangiectasia

## *Complete heart block and asystole in a child with ataxia-telangiectasia*

Dr. Daniel Palanca Arias<sup>a,b</sup>, Dra. Ariadna Ayerza Casas<sup>b</sup>, Dra. Mercedes Domínguez Cajal<sup>a</sup>,  
Dra. Marta López Ramón<sup>b</sup> y Dr. Lorenzo Jiménez Montañés<sup>b</sup>

### RESUMEN

La ataxia-telangiectasia es una entidad caracterizada por un cuadro de ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias, defectos inmunológicos y una mayor tendencia al desarrollo de tumores malignos. La mutación genética responsable (ataxia-telangiectasia mutada) parece jugar un papel importante en la función celular normal y el remodelado cardiovascular.

Se describe la aparición de una arritmia maligna en un paciente de 14 años con un diagnóstico de ataxia-telangiectasia, en remisión completa de linfoma no Hodgkin B de alto grado. Consultó en el Servicio de Urgencias Pediátricas por episodios de presíncope, y se observó, al ingresar, bloqueo auriculoventricular completo que evolucionó hacia asistolia, por lo que requirió la colocación de un marcapasos definitivo. Las dosis acumuladas de fármacos cardiotóxicos recibidos fueron de bajo riesgo. Sin embargo, es posible que esta enfermedad degenerativa crónica afecte con el tiempo al tejido de citoconducción.

En la bibliografía revisada, no existen o se desconocen reportes previos de arritmias malignas en pacientes con ataxia-telangiectasia.

**Palabras clave:** ataxia-telangiectasia, arritmias cardíacas, bloqueo auriculoventricular completo, marcapaso artificial.

### ABSTRACT

Ataxia-telangiectasia is a disorder characterized by cerebellar ataxia, telangiectasia, immunodeficiency, and increased predisposition to cancer susceptibility. Mutations in the ataxia telangiectasia mutated gene seem to play an important role in normal cell function and in cardiovascular remodeling.

We report a case of a 14-year-old boy with ataxia-telangiectasia and high-grade B-non-Hodgkin lymphoma who remained in continuous complete remission after chemotherapy and who was admitted into our Emergency Room presenting with episodes of presyncope. At admission he presented a complete atrioventricular block that evolved into asystole and required placement of a pacemaker.

Cumulative cardiotoxic drugs received were at low risk. However, it is possible that this chronic degenerative disease may affect the cardiac conduction system over time.

In the reviewed literature there are no or unknown reports of ataxia-telangiectasia with malignant cardiac arrhythmias.

**Key words:** ataxia-telangiectasia, cardiac arrhythmias, complete atrioventricular block, artificial pacemaker.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e291>

**Cómo citar:** Palanca Arias D, Ayerza Casas A, Domínguez Cajal M, et al. Bloqueo auriculoventricular completo y asistolia en un niño con ataxia-telangiectasia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e291-e293.

### INTRODUCCIÓN

La ataxia-telangiectasia (AT) es una entidad hereditaria, autosómica recesiva, causada por la mutación en el cromosoma 11 en la posición 11q22.23 responsable de la producción de la enzima ataxia-telangiectasia mutada (ATM) involucrada en respuestas celulares y control de ciclo celular. Se estima una incidencia en torno a 1/80 000-100 000 nacidos vivos.<sup>1</sup> Está caracterizada, en sus formas completas, por un cuadro de ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias en la piel y las conjuntivas, defectos inmunológicos y una mayor tendencia al desarrollo de tumores malignos por hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes.<sup>2-4</sup>

Se describe la aparición de una arritmia maligna en un paciente de 14 años con un diagnóstico de AT y en remisión completa de linfoma no Hodgkin B de alto grado.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente sin antecedentes familiares de interés. Padecía AT, que le ocasionaba inestabilidad, debilidad generalizada, temblor, dismetría, dificultades en la psicomotricidad fina y grosera y apraxia oculomotriz dependiente de silla de ruedas. Presentaba 2 mutaciones patogénicas del gen AT (ATM), localización 11q22.23. Desarrolló linfoma no Hodgkin B de alto grado, en remisión completa, cuyo tratamiento quimioterápico finalizó hace 2 años, según el protocolo "Inter-B-NHL 2010 low/intermediate", con dosis acumulada de 90 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y

- a. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.  
b. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

### Correspondencia:

Dr. Daniel Palanca Arias, [danielpalanca@hotmail.com](mailto:danielpalanca@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 14-12-2016

Aceptado: 18-4-2017

1200 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, como fármacos cardiotoxicos. Sin tratamiento de base al momento de la consulta. Controlado en Cardiología por insuficiencia aórtica ligera.

Acudió al Servicio de Urgencias de Pediatría por un cuadro de mareo, palidez cutánea, hipotonía y revulsión ocular, sin pérdida de conocimiento con episodios de características similares en las últimas 2 semanas. En el monitor, se observó bradicardia grave y, en el electrocardiograma, bloqueo auriculoventricular completo con ritmo ventricular de 32 latidos por minuto (lpm) y QRS ancho (morfología de bloqueo de rama derecha) (Figura 1). A los pocos minutos, recuperó el ritmo sinusal con bloqueo auriculoventricular de primer grado con PR largo (0,20 s), bloqueo incompleto de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) para la monitorización y programación de la cirugía para colocar un

marcapasos definitivo. Durante su ingreso, se solicitó un estudio genético (mutaciones a nivel del gen *SCN5A*, responsable de los canales de sodio e involucrado en la aparición de bloqueo auriculoventricular en pacientes jóvenes).

Hemograma, hemostasia y bioquímica al ingresar: normales. Al ingresar, permanecía con frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial (TA) normales. A las 17 horas del ingreso, presentó, durante escasos segundos, ondas P no conducidas al ventrículo, sin repercusión hemodinámica, que evolucionó en las siguientes horas de forma brusca hacia asistolia (Figura 2) y precisó maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada (2 dosis de adrenalina intravenosa) e inicio de perfusión de isoproterenol (dosis máxima de 0,1 mcg/kg/min). Tras la recuperación del ritmo sinusal, requirió la expansión de volemia con solución fisiológica e inicio de perfusión de adrenalina (dosis máxima de 0,1 mcg/kg/min) por mala perfusión periférica y signos de

FIGURA 1. Bloqueo auriculoventricular completo

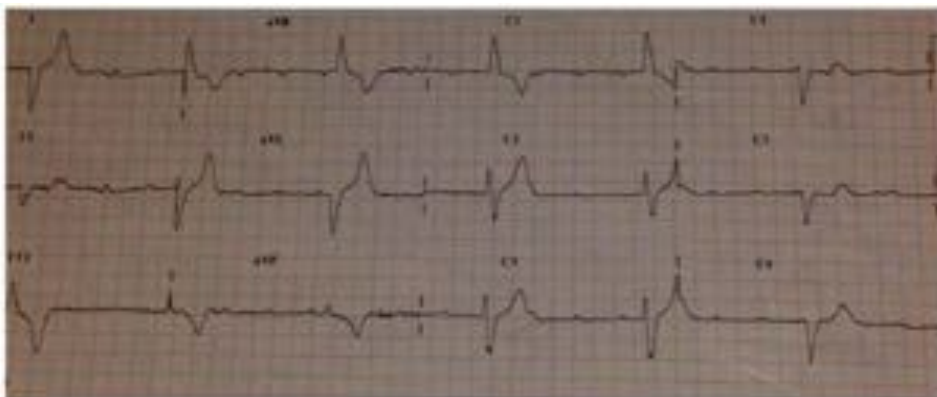
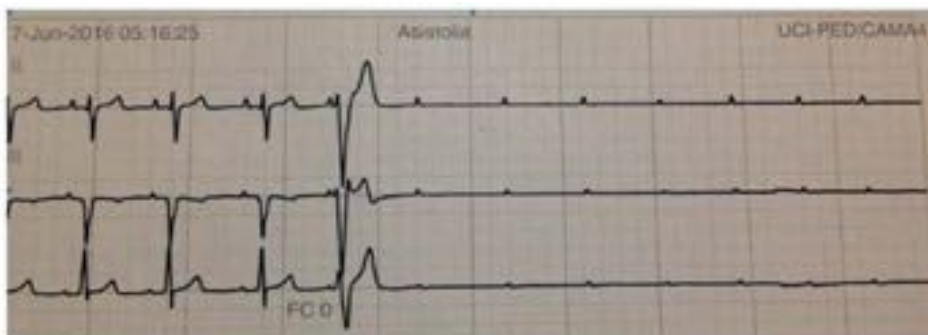


FIGURA 2. Asistolia registrada en el monitor de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: se visualizan ondas P a lo largo de la asistolia, pero ningún complejo QRS.



bajo gasto cardíaco durante unas 4 h. Se decidió implantar un marcapasos bicameral, y se pudo retirar tras la cirugía el soporte vasoactivo, sin presentar nuevas arritmias y determinándose que el marcapasos funcionaba adecuadamente, por lo que el paciente fue dado de alta a los 7 días del ingreso, con controles posteriores en consulta de Cardiología Infantil sin incidencias. El resultado del estudio genético solicitado descartó mutaciones en el gen *SCN5A*.

## COMENTARIO

Algunos estudios experimentales han demostrado que la pérdida de ATM en el tejido cardíaco conduce a la fibrosis e hipertrofia a través de la apoptosis de miocitos, así como a una reducción en los parámetros funcionales del ventrículo izquierdo y disminución del espesor de la pared septal.<sup>5</sup> Las mutaciones ATM en heterocigosis parecen jugar un papel importante en la función celular normal<sup>6</sup> y, por ello, se han relacionado con la cardiopatía isquémica, resistencia a la insulina y el cáncer.

Estos hallazgos sugieren que el gen *ATM* es necesario para la activación normal de la supervivencia de los cardiomiocitos, por lo que es un importante regulador en la prevención del remodelado cardiovascular y la enfermedad.

Es conocido que las antraciclina son una de las drogas más cardiotoxícas empleadas en oncología, cuya dosis acumulada es el mejor predictor del daño miocárdico e implica un peor pronóstico. El riesgo es especialmente elevado a partir de dosis totales de doxorubicina  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> y bajo en dosis  $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>. La asociación de una arritmia a un único agente quimioterápico es difícil, autolimitada y asociada al momento de infusión del fármaco. Dentro de las antraciclina, la arritmia más frecuente es el alargamiento del intervalo QTc, y se describen otras, como extrasístoles o taquicardia ventricular, disfunción nodal, alteraciones en ST y voltaje del QRS.

Además, existe un aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclina se administran con otros agentes, como la ciclofosfamida o ifosfamida, amsacrina, cisplatino, citarabina, metrotexato, 5-fluorouracilo, etc.<sup>7,8</sup>

En nuestro caso, tanto la relación temporal como la dosis recibida de quimioterapia no hicieron sospechar su rol en la etiología de la arritmia. Sin embargo, la asociación de antraciclina más ciclofosfamida sobre una base como esta enfermedad degenerativa crónica, que puede afectar al tejido de citoconducción que proviene del neuroectodermo, podría ser el desencadenante de la arritmia.

En la literatura médica revisada, no se ha encontrado previamente descrita la asociación de AT con bloqueos cardíacos. ■

## REFERENCIAS

1. Bott L, Thumerelle C, Cuvellier JC, et al. Ataxie-telangiectasie: de la clinique à la physiopathologie. *Arch Pediatr* 2006;13(3):293-8.
2. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004;144(4):505-11.
3. Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):813-22.
4. Van Os NJ, Haaxma CA, Van der Flier M, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol* 2017. [Epub ahead of print]
5. Foster CR, Zha Q, Daniel LL, et al. Lack of ataxia telangiectasia mutated kinase induces structural and functional changes in the heart: role in  $\beta$ -adrenergic receptor-stimulated apoptosis. *Exp Physiol* 2012;97(4):506-15.
6. Foster CR, Singh M, Subramanian V, et al. Ataxia telangiectasia mutated kinase plays a protective role in  $\beta$ -adrenergic receptor-stimulated cardiac myocyte apoptosis and myocardial remodeling. *Mol Cell Biochem* 2011;353(1-2):13-22.
7. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):e123-36.
8. Vejpongsa P, Yeh E. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(9):938-45.

# Absceso renal neonatal: un desafío diagnóstico y terapéutico. Caso clínico

*Neonatal renal abscess: a diagnostic and therapeutic challenge. A clinical case*

Dr. Sebastián Argañaraz Gonçalves<sup>a</sup>, Dr. Enrique Casanueva<sup>a</sup>, Dra. Silvia Filipis<sup>a</sup>, Dra. Carla Gandini<sup>a</sup>, Dra. M. Vanesa Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Adriana Santiago<sup>a</sup>, Dra. Aída Vázquez<sup>a</sup> y Dr. Roberto Vagni<sup>a</sup>

## RESUMEN

El absceso renal representa una patología infrecuente en el recién nacido. Puede presentar consecuencias graves: sepsis con alta mortalidad, cicatrices renales y riesgo de enfermedad renal crónica.

Se reporta sobre un recién nacido con absceso renal unilateral a *Staphylococcus aureus*, con cuadro de septicemia, sin otro foco supurativo ni malformación urinaria, que evolucionó adecuadamente con antibióticos endovenosos, sin tratamiento quirúrgico, aunque con cicatrices renales como secuela.

A partir de este caso, se analizan las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del absceso renal en un neonato y se destaca el diagnóstico precoz para evitar cicatrices renales.

**Palabras clave:** recién nacido, absceso renal, tratamiento, *Staphylococcus aureus*.

## ABSTRACT

Renal abscess is a rare disease in newborn, but severe consequences can occur: sepsis with high mortality, renal scar formation and risk of chronic renal failure.

A neonate with unilateral renal abscess due to *Staphylococcus aureus* is reported, with septicemia, with no other suppurative focus, nor with urinary malformation, with good clinical evolution with intravenous antibiotics and without surgical treatment, but with renal scars sequel.

From this case, the strategies of diagnosis, treatment and follow-up of the renal abscess in a neonate are analyzed, emphasizing the early diagnosis to avoid renal scars.

**Key words:** newborn infant, renal abscess, treatment, *Staphylococcus aureus*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e294>

**Cómo citar:** Argañaraz Gonçalves S, Casanueva E, Filipis S, et al. Absceso renal neonatal: un desafío diagnóstico y terapéutico. Caso clínico. Arch Argent Pediatr 2017;115(5):e294-e297.

## INTRODUCCIÓN

El absceso renal es una patología rara en neonatos, y sus consecuencias, graves: sepsis con alta mortalidad o, a largo plazo, cicatrices renales y riesgo de enfermedad renal crónica.

Se define como una colección purulenta dentro del parénquima renal; los gérmenes más frecuentemente involucrados son *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (SA).

Las vías de entrada descritas son **hematógena**, con mayor incidencia de SA, presencia de focos supurativos a distancia, con localización cortical; **ascendente**, secundaria a patología del tracto urinario, con mayor incidencia de Gram (-), con localización corticomedular; **linfática** de focos vecinos (cirugías abdominales, urológicas). Son, generalmente, unilaterales (97%).<sup>1</sup>

El cuadro clínico es variable, poco definido, lo que dilata el diagnóstico: fiebre, anemia, dolor abdominal o lumbar, masa renal palpable, retraso ponderal. Debe sospecharse en infecciones urinarias que no mejoran con antibióticos adecuados.

Los métodos diagnósticos más utilizados son la ecografía y la tomografía axial computada (TAC) con contraste.

Los tratamientos habituales incluyen antibióticos endovenosos, drenaje del absceso, raramente, nefrectomía.<sup>1,2</sup>

Se presenta aun neonato con absceso renal unilateral a SA, con cuadro de septicemia, sin otro foco supurativo ni malformación urinaria, que evolucionó de modo adecuado con antibióticos endovenosos, sin tratamiento quirúrgico, aunque con cicatrices renales como secuela.

A partir de este caso, se analizan las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del absceso renal en un neonato y se destaca el diagnóstico precoz para evitar cicatrices renales.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido de término, varón, con peso de nacimiento de 2790 g, sin antecedentes perinatólogicos de importancia, que consultó a los 16 días de vida por letargia,

a. Hospital del Niño de San Justo. San Justo, Buenos Aires.

Correspondencia:  
Dra. Aída Vázquez, [ajv2963@gmail.com](mailto:ajv2963@gmail.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-12-2016

Aceptado: 18-4-2017

hipotonía, distensión abdominal y mal progreso de peso.

Se internó por sospecha de sepsis. Al momento del examen físico, presentaba una masa abdominal dolorosa en el flanco izquierdo hasta la fosa ilíaca homolateral.

Se realizó un policultivo y se medicó con ampicilina-gentamicina. El análisis de laboratorio de ingreso presentaba hematocrito: 35%; leucocitos: 2600/mm<sup>3</sup>; plaquetopenia: 88000/mm<sup>3</sup>; creatinina: 0,6 mg/dl.

La ecografía abdominal mostraba hígado, bazo y riñón derecho (RD) normales, con flujo doppler(+). Riñón izquierdo (RI): hiperecogénico, sin diferenciación corticomedular con áreas hipoeoicas que podían corresponder a líquido/pus, que no tomaban señal doppler, riñón muy aumentado de tamaño para la edad, sin dilatación. Medía 69,6 mm x 35,6 mm con señal y flujo doppler(+). Índice de resistencia (IR) de la arteria renal izquierda: 0,82. Vejiga de pared engrosada con contenido intraluminal homogéneo, hiperecogénica. Hallazgos compatibles con absceso renal.

Evolucionó tórpidamente, persistió anémico y plaquetopénico. A las 48 horas, se recibieron hemocultivos y urocultivo positivos a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), y se rotó a vancomicina-gentamicina (sensible también a trimetoprima-rifampicina).

Al 6° día, se realizó una TAC con contraste, donde se visualizó una masa heterogénea en el flanco izquierdo correspondiente al riñón aumentado de tamaño, con múltiples áreas hipodensas en su interior que no captaban contraste, que podían corresponder a zonas de necrosis/pus. Ante la inyección de contraste endovenoso, lo concentró y excretó parcialmente. No se visualizaron pelvis renal ni uréter homolateral. La captación del RD fue normal.

El día 17 de internación, persistía con signos de compromiso sistémico. Se palpaba el RI aumentado de tamaño, doloroso, sin mejoría ecográfica. Los cultivos intratratamiento era negativos. Se planteaban, como opciones de tratamiento, el drenaje percutáneo versus agregar rifampicina endovenosa, que presentaba mejor penetrancia intraparenquimatosa.

Dado el bajo peso del niño, plaquetopenia y mal estado general, se decidió no realizar el drenaje y agregar rifampicina al esquema terapéutico. El niño evolucionó favorablemente y cumplió 30 días de antibióticos. Al momento del alta, pesaba 3240 g, con profilaxis con cefalexina, hasta realizar cistouretrografía, la cual realizó a los 3 meses de vida y fue normal.

Se detectó foco familiar para SA, con hisopados nasales positivos en los padres, y se indicó su descontaminación con mupirocina nasal y baño con clorhexidina.

Al año de vida, el niño crece normalmente, es normotenso, tiene función renal normal, con índice proteinuria-creatininuria de 0,6 (leve), y presenta como secuela un riñón con cicatrices (centellograma de RD: 67%; RI: 33%).

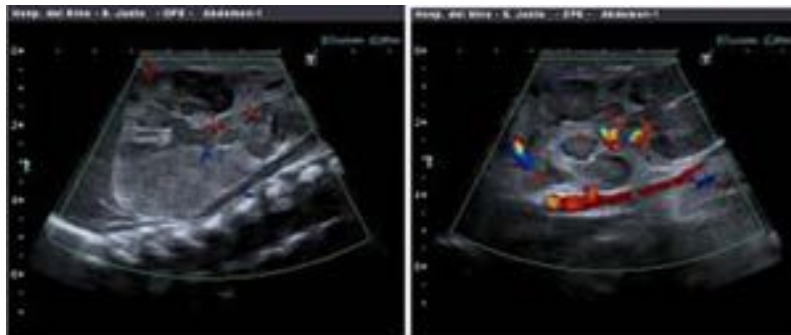
## COMENTARIO

Se desconoce la real prevalencia del absceso renal en pediatría. En niños internados por infección urinaria, un 4% corresponde a esta entidad<sup>3</sup> y su asociación a uropatías en distintas series pediátricas varía entre 31% y 80%.<sup>3-4</sup>

La detección precoz permite evitar complicaciones en el período agudo asociadas a septicemia, mayor hospitalización y mortalidad, de allí la importancia de la sospecha diagnóstica para confirmarla a través de imágenes.<sup>4</sup>

Existen aislados reportes de la incidencia de cicatrices renales a largo plazo. En una serie pediátrica, se describieron cicatrices en el 64% de

FIGURA 1. Hallazgos ecográficos de absceso renal: riñón izquierdo aumentado de volumen, hiperecogénico, con múltiples áreas hipoeoicas, heterogéneo con refuerzo acústico, con señal doppler negativa



los pacientes; aunque el 80% de estos niños eran urópatas,<sup>3</sup> en otras publicaciones, no se describió seguimiento a largo plazo.<sup>4,5</sup>

La discusión en este paciente se centró en lo siguiente:

**Métodos de diagnóstico:** la ecografía detecta agrandamiento global o focal, aumento del volumen renal, pérdida de la diferenciación corticomedular y engrosamiento de las paredes de la pelvis. Habitualmente, el absceso es una cavidad necrótica con material purulento, muestra masas esféricas hipoeoicas o anecoicas con paredes engrosadas e irregulares que pueden contener septos. La sensibilidad de la ecografía es de 25% a 45%; con uso adicional de doppler color y *powerdoppler*, se incrementa a un 63% y 75%, respectivamente (*Figura 1*). Es útil en el diagnóstico inicial, seguimiento y para guiar el drenaje percutáneo del absceso.

La TAC con contraste con evaluación de fase excretora es **el método diagnóstico de elección:** es más sensible que la ecografía para confirmar la presencia de una masa intrarrenal y ver su extensión (*Figura 2*).

Los diagnósticos diferenciales son hidronefrosis complicada, riñón multiquístico, tumores (Wilms, neuroblastoma), urinoma perirrenal, trombosis de la vena renal.

**Enfoque terapéutico:** existe consenso en las distintas publicaciones sobre la necesidad de una antibioticoterapia prologada,<sup>3,5</sup> de 4 a 6 semanas, pero hay controversia acerca de cuándo drenar (vía percutánea o quirúrgica). En adultos, se toma en cuenta el tamaño del absceso (> o < de 3 cm), pero, en niños, no debe ser considerado de forma rutinaria<sup>5</sup> y debe tenerse en cuenta la evolución clínica o la presencia de obstrucción urinaria. En reportes recientes, el drenaje fue realizado en 10-23%<sup>3-5</sup> de los pacientes y un neonato fue nefrectomizado.<sup>3</sup>

En nuestro paciente, ante la persistencia de compromiso sistémico, sin mejoría ecográfica del absceso, se planteó como opción de tratamiento el drenaje percutáneo, el cual no se realizó por el estado general del paciente y la plaquetopenia persistente. Pensando otra opción terapéutica, se adicionó rifampicina, ya que conservaba cierta actividad frente a la población bacteriana que se hallaba en fase de crecimiento estacionario,<sup>6</sup> frente a bacterias intracelulares<sup>7,8</sup> y a bacterias que crecían en el seno de biopelículas.<sup>9</sup> La actividad antimicrobiana es concentración-dependiente, se mantiene hasta valores de PH cercanos a 5 (pH del fagolisosoma).<sup>10,11</sup> Este hecho más la acumulación de rifampicina en el citoplasma de los leucocitos polimorfonucleares<sup>12</sup> explica su actividad frente a la población de SA que sobrevive en el fagolisosoma y tiene un efecto posantibiótico prolongado.

Los modelos de infección en animales y la experiencia en el tratamiento de ciertas infecciones humanas indican que los procesos que presentan la formación de biopelículas o presencia de microorganismos intracelulares pueden beneficiarse con las asociaciones que contienen rifampicina<sup>13,14</sup> por su actividad frente a la población bacteriana que es poco sensible al resto de los antimicrobianos.

A partir de inóculos bacterianos, surgen mutaciones del gen *rpoB* que confieren distintos grados de resistencia a rifampicina, por ello, no es aconsejable su empleo como monoterapia para el tratamiento de la infección estafilocócica, especialmente si la carga bacteriana es elevada. La asociación de rifampicina-vancomicina, con frecuencia, no evita la selección de mutantes resistentes a rifampicina o a ambos antibióticos, por lo que no es aconsejable su empleo en los primeros días de tratamiento, antes del drenaje quirúrgico, ya que puede antagonizar la actividad

FIGURA 2. Imagen tomográfica de absceso renal: riñón izquierdo aumentado de volumen con cálices dilatados, con áreas de densidad atenuada que no captan contraste endovenoso

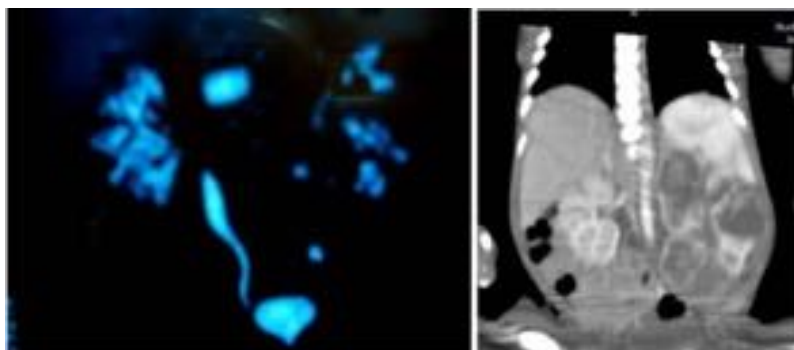


FIGURA 3. Algoritmo para el diagnóstico y seguimiento del absceso renal en neonatos



SA: *Staphylococcus aureus*; TAC: tomografía axial computada.

antimicrobiana de la mayoría de los antibióticos. El riesgo de aparición de resistencia es alto al inicio del tratamiento cuando la carga bacteriana es elevada.<sup>15</sup>

Dicha asociación puede plantearse en el tratamiento de la neumonía, la meningitis o abscesos profundos, dada la limitada difusión de vancomicina a estas áreas.<sup>15</sup> En el tratamiento de la infección estafilocócica, es aconsejable no emplear dosis de rifampicina inferiores a 600 mg por toma o 10 mg/kg/dosis.<sup>15</sup> Un tratamiento adecuado previene la formación de cicatrices renales.

Este niño se seguirá como todo paciente con menor masa nefronal, detectando signos de hiperfiltración, proteinuria, medición de la tensión arterial, nefroprotección: dieta normoproteica y evitar drogas nefrotóxicas.

Se propone un algoritmo para el diagnóstico y seguimiento del absceso renal en neonatos (Figura 3).

## CONCLUSIÓN

El absceso renal debe sospecharse precozmente para mejorar su pronóstico en el período agudo y a largo plazo. El tratamiento antibiótico debe ser prolongado y no debe drenarse rutinariamente. ■

## REFERENCIAS

1. Chaudhry S, Bolt R. Bilateral renal abscess in a previously healthy 11-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2010;169(11):1423-5.
2. Pampinella D, Giordano S, Failla MC, et al. Absceso renal en eta pediátrica, descripción de un caso. *Infez Med* 2011;19(4):254-6.

3. Bitsori M, Raissaki M, Maraki S, et al. Acute focal bacterial nephritis, pyonephrosis and renal abscess in children. *Pediatr Nephrol* 2015;30(11):1987-93.
4. Seguias L, Srinivasan K, Mehta A. Pediatric Renal Abscess: A 10-year Single-Center Retrospective Analysis. *Hosp Pediatr* 2012;2(3):161-6.
5. Chen CY, Kuo HT, Chang YJ, et al. Clinical assessment of children with renal abscesses presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2016;16(1):189.
6. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(12):4255-60.
7. Krut O, Sommer H, Krönke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(2):167-73.
8. Beam TR Jr. Sequestration of staphylococci at an inaccessible focus. *Lancet* 1979;2(8136):227-8.
9. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, et al. Multiple Combination Bactericidal Testing of Staphylococcal Biofilms from Implant-Associated Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(1):55-61.
10. Maurin M, Raoult D. Use of aminoglycosides in treatment of infections due to intracellular bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(11):2977-86.
11. Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, et al. Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activities of Antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a Model of THP-1 Macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):841-51.
12. Vander Auwera P, Matsumoto T, Husson M. Intraphagocytic penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(2):185-92.
13. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, et al. Concentration-Dependent Mycobacterium tuberculosis Killing and Prevention of Resistance by Rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(11):3781-8.
14. Von Eiff C. *Staphylococcus aureus* small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(6):507-10.
15. Bliziotis IA, Ntziora F, Lawrence KR, et al. Rifampin as adjuvant treatment of Gram-positive bacterial infections: a systematic review of comparative clinical trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(12):849-56.

# Variante juvenil de la enfermedad de Sandhoff: presentación del primer caso descrito en Argentina

## *Juvenile form of Sandhoff disease: first case reported in Argentina*

Lic. Julia Mugnaini,<sup>a,b</sup> Dra. Marcela Pereyra,<sup>c</sup> Dra. Raquel Dodelson de Kremer,<sup>a</sup> Dra. Beatriz Gamboni,<sup>d</sup> Dr. Carlos E. Argaraña,<sup>b,e</sup> y Dra. Ana M. Oller Ramírez<sup>a,b</sup>

### RESUMEN

La enfermedad de Sandhoff es una patología neurodegenerativa, de almacenamiento lisosomal, causada por mutaciones en el gen *HEXB*. Existen tres formas clínicas: infantil, juvenil y adulta. Previamente, fue identificada una población endogámica en la provincia de Córdoba, Argentina, que presentaba una alta incidencia de la enfermedad; todos los casos correspondieron a la forma infantil. En este trabajo, se presenta por primera vez el caso de un paciente argentino con la variante juvenil de la enfermedad de Sandhoff. El paciente es un niño de 7 años que, a partir de los 2, presentó ataxia, trastorno del habla y retraso global en el desarrollo. El diagnóstico se confirmó con la detección de valores residuales de enzima hexosaminidasa y con la identificación de dos mutaciones ya descritas en estado de heterocigosis: c.796T>G (p.Y266D) y c.1615C>T (p.R539C). **Palabras clave:** gangliosidosis GM2, enfermedad de Sandhoff juvenil, gen *HEXB*.

### ABSTRACT

Sandhoff disease is a neurodegenerative, lysosomal and autosomal recessive disease caused by mutations in the *HEXB* gene. Three forms are recognized: infantile, juvenile and

adult. Previously, an endogamous population in Córdoba, Argentina, was identified with a high incidence of Sandhoff disease, all reported cases were of the infantile type. In this work, we describe a child with the juvenile form of Sandhoff disease, the first case reported in Argentina. The patient is a 7-year-old boy presenting with ataxia, speech disturbances and global developmental delay, symptoms starting at the age of 2 years. Diagnosis was based on the hexosaminidase deficiency. Sequencing of genomic DNA revealed compound heterozygosity for two *HEXB* gene mutations: c.796T>G (p.Y266D) and c.1615C>T (p.R539C), both already reported.

**Key words:** GM2 gangliosidosis, juvenile Sandhoff disease, *HEXB* gene.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e298>

**Cómo citar:** Mugnaini J, Pereyra M, Dodelson de Kremer R, et al. Variante juvenil de la enfermedad de Sandhoff: presentación del primer caso descrito en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e298-e301.

- Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO), Cátedra de Clínica Pediátrica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina. Hospital de Niños de Córdoba.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
- Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina.
- Servicio de Neurología, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina.
- Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CIQUIBIC-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Córdoba, Argentina.

### Correspondencia:

Lic. Julia Mugnaini: [juliamugnaini@gmail.com](mailto:juliamugnaini@gmail.com)

**Financiamiento:** Este trabajo fue realizado gracias al apoyo económico de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SECyT, Resolución N.º 203/14) y de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (FONCyT, PICT 2010-1116 N.º 2437/OC-AR, Resolución N.º 098/11).

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

Recibido: 22-12-2016

Aceptado: 12-6-2017

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Sandhoff (ES) o gangliosidosis GM2 tipo II (MIM 268800) es una enfermedad de almacenamiento lisosomal, caracterizada, principalmente, por el acúmulo progresivo de gangliósido GM2 a nivel neuronal. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.<sup>1,2</sup>

En esta patología, existe un defecto en el complejo lisosomal de las enzimas hexosaminidasas (Hex); las principales son Hex A ( $\alpha\beta$ ) y Hex B ( $\beta\beta$ ). En la ES, se encuentra mutado el gen *HEXB* que codifica la subunidad  $\beta$ , por lo tanto, Hex A y Hex B resultan afectadas.<sup>1,2</sup>

La ES se caracteriza por presentar un cuadro neurodegenerativo progresivo. Existen 3 formas clínicas principales. Variante infantil: con aparición temprana de la enfermedad, entre 3 y 6 meses de edad, deterioro progresivo motor y mental, ceguera precoz y evolución fatal a los 2 o 3 años de vida.<sup>1,3</sup> Variante juvenil: presenta gran heterogeneidad clínica; los primeros síntomas aparecen entre los 2 y los 10 años, y los más comunes son dificultades en la marcha, trastorno del habla, falta de coordinación y retraso global en el desarrollo. La muerte ocurre entre los 10 y



los 15 años de vida.<sup>1,4</sup> Variante adulta o crónica: existe una extremada variabilidad clínica; la aparición de síntomas es tardía y puede ocurrir entre la infancia y la adultez. Puede presentarse con distonía, degeneración espinocerebelosa, enfermedad de la motoneurona, alteraciones psiquiátricas, entre otras. La supervivencia en estos pacientes puede alcanzar la sexta o séptima década de vida.<sup>1,5</sup>

La ES es una patología poco frecuente en la población en general, con una incidencia estimada de 1 enfermo cada 422 000 individuos.<sup>4</sup> Sin embargo, esta enfermedad fue reconocida con alta incidencia en diferentes grupos étnicos, y se destaca la casuística de la comunidad criolla del Valle de Traslasierra de Córdoba y los llanos de La Rioja, Argentina.<sup>3,6,7</sup> En esta población endogámica, la frecuencia de portadores fue estimada en 1 cada 16-29 individuos y la incidencia de enfermos, de  $131 \times 10^{-5}$  (100 000 nacimientos), equivalente a 1 enfermo cada 763 recién nacidos (RN).<sup>7</sup> Todos los casos hasta la fecha pertenecieron a la forma infantil de la enfermedad. En este trabajo, se presenta por primera vez la descripción clínica, bioquímica y molecular de un paciente argentino con variante juvenil de la ES.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 7 años de edad, sexo masculino, nacido en Mendoza, que consultó a los 2 años al Servicio de Neurología del Hospital Pediátrico Dr. Notti por presentar pérdida de pautas madurativas, desconexión con el medio, ataxia y trastorno del lenguaje.

Antecedentes: primer y único hijo de una pareja sana, no consanguínea, sin antecedentes de importancia. La familia era originaria de Mendoza, no refería parentesco con la población de Traslasierra de Córdoba.

Embarazo controlado. A las 40 semanas de gestación, cesárea electiva por distocia materna (pelvis estrecha). Peso del RN: 3,650 kg; talla: 50 cm; perímetro cefálico (PC): 34 cm; Apgar 8-9.

Desarrollo: retraso en la adquisición de pautas madurativas y, a los 2 años, pérdida de las adquiridas. Dejó de caminar, con retraso muy importante en el lenguaje, hipotonía, babeo, facies amímica y trastorno del espectro autista. Signos piramidales.

Al momento del examen físico, a la edad de 5 años, se destacó baja talla y macrocefalia relativa. Peso: 17,900 kg; talla: 100,9 cm; PC: 51,6 cm; e índice de masa corporal (IMC): 17,58 kg/m<sup>2</sup>.

Exámenes complementarios: estudio de fondo de ojo normal, sin presencia de mancha rojocereza. Potenciales evocados auditivos normales (a los 5 y 7 años). Las imágenes de la resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro a los 4 años revelaron hiperintensidad, en T2 y FLAIR, de sustancia blanca subcortical y periventricular e imágenes puntiformes a nivel subcortical de la región frontal izquierda y el tronco cerebral. También se destacó adelgazamiento del cuerpo calloso. Sin compromiso del cerebelo.

Se realizaron estudios de laboratorio (función hepática, renal, tiroidea, perfil lipídico, metabolismo fosfocálcico, glucemia), todo dentro de los límites de referencia, a excepción de los valores de hemoglobina por debajo de lo normal.

Ante la sospecha de una patología de almacenamiento lisosomal, se solicitaron estudios bioquímicos específicos y se llegó al diagnóstico de ES. La determinación de la enzima Hex en el plasma por el método fluorogénico con inactivación térmica confirmó la deficiencia enzimática. El valor detectado de la Hex total (Hex A + Hex B) fue de 16,52 nmol/ml/h (2,65%, valor normal -VN- = 400-1150 nmol/ml/h) y el de Hex B fue 0,36 nmol/ml/h (0,13%, VN= 140-600 nmol/ml/h).

Se realizó la secuenciación del gen *HEXB*, que incluyó el análisis exhaustivo de sus 14 exones. Se identificaron 2 cambios de tipo *missense*: c.796T>G (p.Y266D) en el exón 7 y c.1615C>T (p.R539C) en el exón 14 (Figura 1). Estas mutaciones han sido previamente reportadas en pacientes con ES, tanto en la forma infantil como en la juvenil. El análisis genético también se realizó a nivel familiar y confirmó el estado de portador en la madre (heterocigota p.R539C) y el padre (heterocigota p.Y266D).

A los 5 años y 5 meses, el paciente presentó autoagresiones y fue medicado con risperidona.

Inició un tratamiento a los 6 años y 5 meses con miglustat (Zavesca®) y dieta con disminución de disacáridos. Se observó una mejora en la hipotonía, desplazamiento con gateo y mayor conexión con el observador.

Examen físico actual, a los 7 años, con peso de 17,800 kg, talla de 104,8 cm, PC de 51,5 cm e IMC de 16,2 kg/m<sup>2</sup>. Mejor tono muscular; se desliza gateando. Lenguaje: gritos.

## DISCUSIÓN

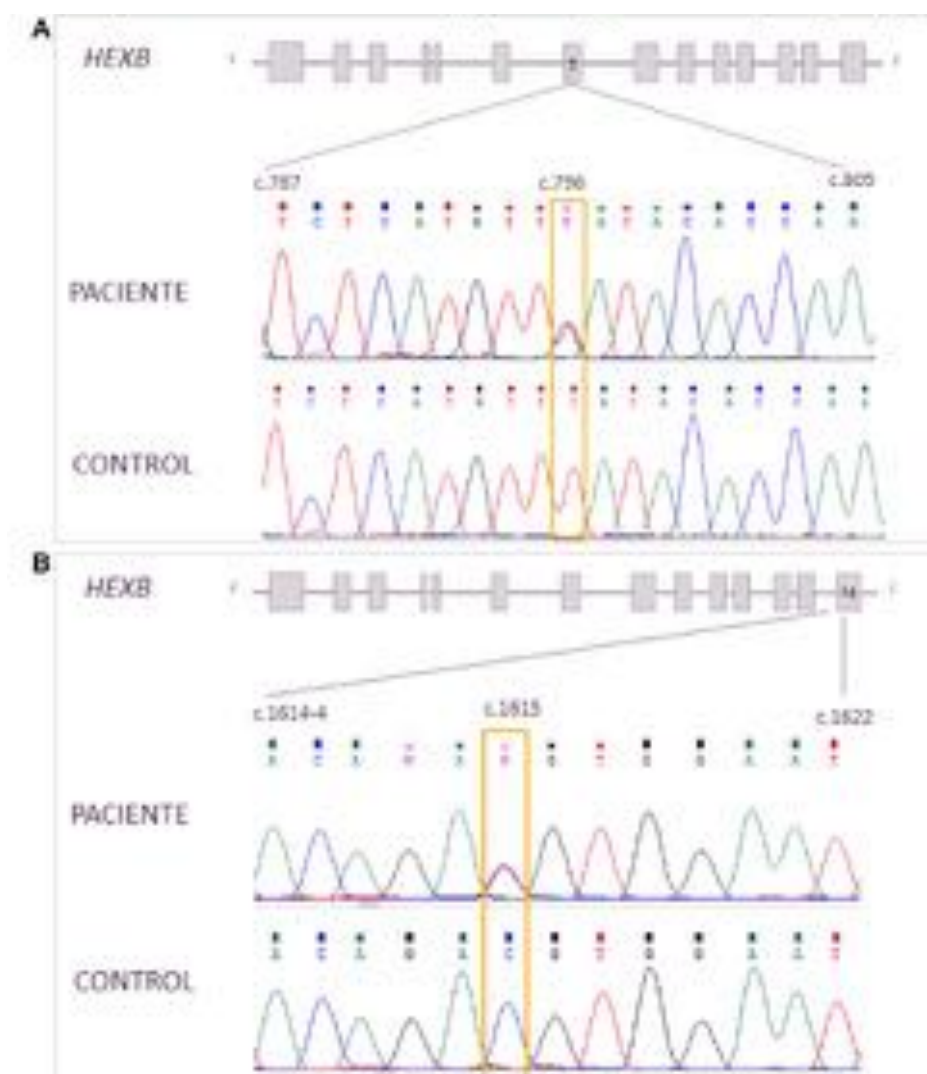
La ES en su forma juvenil es una patología poco frecuente a nivel mundial. En los últimos años, se han publicado 39 casos de

pacientes con diversos orígenes étnicos, entre ellos, paquistaníes, japoneses, brasileros, italianos, españoles, franceses, canadienses y estadounidenses.<sup>4,8-15</sup> En Argentina, si bien existe la población endogámica con alta incidencia de ES infantil, hasta ahora, ningún paciente había tenido diagnóstico de ES juvenil.<sup>3,6,7</sup>

Maegawa y col., en 2006, publicaron una revisión de la historia natural de las gangliosidosis GM2 variante juvenil (enfermedades de Tay-Sachs y Sandhoff) y analizaron 21 casos nuevos y 134 pacientes previamente descritos en la bibliografía. La edad de inicio de los síntomas

para casos nuevos y para pacientes previamente publicados se ubicaba en el rango de 2 a 15 años y entre 1 y 17 años, respectivamente. Los síntomas comunes descritos fueron dificultad en la marcha, trastornos del habla y lenguaje, falta de coordinación, discapacidad intelectual y signos piramidales. Otros hallazgos clínicos identificados con menor frecuencia fueron debilidad muscular, incontinencia urinaria y/o fecal, deformidades del pie, alteraciones psiquiátricas o de comportamiento, disfagia, signos extrapiramidales, pobre ganancia de peso, convulsiones y disminución visual. En el presente

FIGURA 1. A y B. Mutaciones c.796T>G (p.Tyr266Asp) y c.1615C>T (p.Arg539Cys)



Electroferogramas correspondientes a fragmentos del gen *HEXB* en el paciente y en un control.  
 A. Parte del exón 7. En la secuencia del paciente, se observa el doble pico en posición c.796, cambio T>G en heterocigosis.  
 B. Porción del intrón 13 y exón 14. Doble pico en posición c.1615, cambio C>T en heterocigosis.

caso clínico, tanto la edad de inicio de síntomas como los hallazgos clínicos más comunes se correspondieron con lo mencionado en el trabajo de Maegawa y col. Entre los signos menos frecuentes, el paciente presentó alteraciones psiquiátricas y trastorno del espectro autista.<sup>4</sup>

En los exámenes complementarios, Maegawa y col. destacaron, como hallazgos principales, la atrofia tanto cerebelar como cerebral y cambios en la sustancia blanca subcortical observados en las imágenes de RMN.<sup>4</sup> Si bien, en el paciente no se observaron alteraciones cerebelares, sí fue evidente la atrofia cerebral y la alteración de la sustancia blanca. Además, la mancha rojo-cereza en la mácula de la retina, signo presente en casi todos los enfermos con gangliosidosis GM2 infantil, no fue identificada en el paciente, lo que coincidió con la mayoría de los casos clínicos juveniles reportados.<sup>1,4,8</sup>

En cuanto a los resultados a nivel enzimático, el porcentaje de actividad Hex total detectado en el paciente, 2,65%, fue comparable con los resultados publicados para otros pacientes con ES juvenil, cuyos valores oscilaron entre 0,5% y 8,3%.<sup>2,10,12</sup>

Las mutaciones identificadas en este caso clínico, p.Y266D y p.R539C, han sido previamente descritas en la bibliografía. La variante p.Y266D fue registrada en 5 enfermos, de los cuales 3 se correspondieron con la forma infantil de la enfermedad y 2 con la variante juvenil.<sup>4,9,10</sup> Además, el cambio p.R539C solo fue identificado en un paciente caucásico para el que no hay datos acerca de la edad de diagnóstico, forma clínica ni edad de fallecimiento.<sup>10</sup> No existen registros previos de pacientes argentinos que hayan presentado estas mutaciones.

Dado que, en este trabajo, se presenta un único caso clínico, la información disponible no es suficiente para establecer qué tipo de relación existe entre el genotipo identificado y el fenotipo resultante, ni acerca de cómo estas mutaciones pueden impactar sobre la actividad enzimática de la Hex.

La sumatoria de las características clínicas, bioquímicas y moleculares nos permitieron concluir que el paciente presentó la variante juvenil de la ES y es el primer caso publicado en Argentina. ■

## Agradecimientos

A la Bioq. Ana María Guercio por colaborar con la toma de muestras y la derivación a CEMECO.

## REFERENCIAS

1. Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, et al. The G<sub>M2</sub> Gangliosidoses. In Scriver CR (edit). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001:3827-76.
2. Mahuran DJ. Biochemical consequences of mutations causing the GM2 gangliosidoses. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1455(2-3):105-138.
3. Dodelson de Kremer R, Molina de Levstein I. Enfermedad de Sandhoff o Gangliosidosis GM2 tipo 2. Alta frecuencia del gen en una población criolla. *Medicina (B Aires)* 1980;40(1):55-73.
4. Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics* 2006;118(5):e1550-62.
5. Schnorf H, Gitzelmann R, Bosshard NU, et al. Early and severe sensory loss in three adult siblings with hexosaminidase A and B deficiency (Sandhoff disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(5):520-3.
6. Kremer R, Boldini C, Capra A, et al. Sandhoff disease: 36 cases from Córdoba, Argentina. *J Inherit Metab Dis* 1985;8(1):46.
7. Doleson de Kremer R, Depetris de Boldini C, Paschini de Capra A, et al. Estimación de la frecuencia heterocigótica de la enfermedad de Sandhoff en una población argentina de alto riesgo. Asignación predictiva del genotipo mediante análisis estadístico. *Medicina (B Aires)* 1987;47(5):455-63.
8. Hendriksz CJ, Corry PC, Wraith JE, et al. Juvenile Sandhoff disease--nine new cases and a review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(2):241-9.
9. Gaignard P, Fagart J, Niemir N, et al. Characterization of seven novel mutations on the HEXB gene in French Sandhoff patients. *Gene* 2013;512(2):521-6.
10. Gort L, De Olano N, Macías-Vidal J, et al. GM2 gangliosidoses in Spain: Analysis of the HEXA and HEXB genes in 34 Tay-Sachs and 14 Sandhoff patients. *Gene* 2012;506(1):25-30.
11. Mitsuo K, Nakano T, Kobayashi T, et al. Juvenile Sandhoff disease: a Japanese patient carrying a mutation identical to that found earlier in a Canadian patient. *J Neurol Sci* 1990;98(2-3):277-86.
12. Zampieri S, Cattarossi S, Oller Ramirez AM, et al. Sequence and copy number analyses of HEXB gene in patients affected by Sandhoff disease: Functional characterization of 9 novel sequence variants. *PLoS One* 2012;7(7):e41516.
13. Pierson TM, Torres PA, Zeng B-J, et al. Juvenile-onset motor neuron disease caused by novel mutations in  $\beta$ -hexosaminidase. *Mol Genet Metab* 2012;108(1):65-9.
14. Nakano T, Suzuki K. Genetic cause of a juvenile form of Sandhoff disease. Abnormal splicing of beta-hexosaminidase beta chain gene transcript due to a point mutation within intron 12. *J Biol Chem* 1989;264(9):5155-8.
15. Kytzia HJ, Hinrichs U, Sandhoff K. Diagnosis of infantile and juvenile forms of GM2 gangliosidosis variant 0. Residual activities toward natural and different synthetic substrates. *Hum Genet* 1984;67(4):414-8.

# Abcesos profundos de cuello. Reporte de tres casos pediátricos

## Deep neck infections. Report of three pediatric cases

Dra. Roxana Spini<sup>a</sup>, Dra. Elena Arias<sup>b</sup>, Dr. Lucas Bordino<sup>a</sup>, Dra. Daniela Cohen<sup>b</sup> y Dr. Julián Michalski<sup>b</sup>

### RESUMEN

Los abscesos retro y parafaríngeos son procesos infrecuentes aunque asociados con morbilidad significativa y potencial mortalidad. En los últimos años, se ha detectado un aumento de incidencia de estas infecciones, que se debe, principalmente, a una mayor disponibilidad de la tomografía computada y a mayor virulencia de los gérmenes (*Streptococcus* beta hemolítico del grupo A y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente). Predominan en menores de 5 años. El tratamiento de los abscesos retro y parafaríngeos consiste en antibiótico endovenoso y, eventualmente, drenaje quirúrgico. Serían pasibles de tratamiento quirúrgico aquellos pacientes con abscesos mayores de 2 cm<sup>3</sup>, con dificultad respiratoria o mala respuesta al tratamiento antibiótico inicial.

El objetivo de este reporte es presentar las características clínicas y el tratamiento de tres pacientes con abscesos profundos de cuello que se presentaron en Otorrinolaringología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde en el período de un año.

**Palabras clave:** absceso cervical, absceso retrofaríngeo, cirugía, niño.

### ABSTRACT

Retropharyngeal and parapharyngeal abscesses are rare but associated with significant morbidity and potential mortality. In recent years, there has been an increase in the incidence of these infections, mainly due to a greater availability of computed tomography scan and a greater virulence of the germs (Group A  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). They predominate in children younger than 5 years.

Treatment of retropharyngeal and parapharyngeal abscesses consists of an intravenous antibiotic and eventually surgical drainage. Surgical treatment is indicated in patients with abscesses greater than 2 cm<sup>3</sup>, with respiratory difficulty or poor response to initial antibiotic treatment.

The aim of this study is to describe clinical features and treatment of three cases of deep neck abscesses presented at Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Otorhinolaryngology Department in the period of one year.

**Key words:** cervical abscess, retropharyngeal abscess, child, surgery.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e302>

**Cómo citar:** Spini R, Arias E, Bordino L, Cohen D, et al. Abscesos profundos de cuello. Reporte de tres casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e302-e306.

- Residencia de Otorrinolaringología Infantil del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- División de Otorrinolaringología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Correspondencia:** Dra. Roxana Spini: roxanaspini@intramed.net

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 10-1-2017.

Aceptado: 2-5-2017.

### INTRODUCCIÓN

Los abscesos profundos de cuello (APC) son infecciones infrecuentes con potencial compromiso de vida en los niños que resultan de la supuración de los ganglios linfáticos retrofaríngeos o propagación de una infección subyacente. Dentro de los APC, se encuentran los abscesos retrofaríngeos (ARF) y laterofaríngeos (ALF).

En los niños, la incidencia de estos abscesos ha aumentado en los últimos años.<sup>1-6</sup> La edad media de presentación es menor de 5 años. La sintomatología más frecuente es la rigidez del cuello, disfagia, dolor o una masa en el cuello. La dificultad respiratoria y el estridor son infrecuentes.

El diagnóstico precoz es necesario para prevenir el desarrollo de complicaciones. Sin embargo, debido a su relativa poca frecuencia, la variabilidad en la presentación de los síntomas y la falta de los signos físicos presentan un desafío diagnóstico para los médicos de urgencias, pediatras y otorrinolaringólogos.<sup>1,2,4,5,7</sup>

El objetivo de este reporte es presentar las características clínicas y el tratamiento de tres pacientes con APC que se presentaron en Otorrinolaringología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde.

### Caso clínico 1

Paciente femenino de 8 años que consulta a Consultorios Externos por fiebre y tumoración cervical de 4 días de evolución. Al momento del examen físico, presenta tumoración laterocervical derecha sin signos de flogosis, tortícolis; en las fauces, se observa un abombamiento asimétrico de la pared faríngea posterior. Se solicita una ecografía cervical, que identifica una imagen a nivel laterocervical derecha de 34 x 18 mm. Ecoestructura normal de las miofibrillas paraespinales con área de colección laminar. El análisis de laboratorio muestra glóbulos blancos (GB): 19 500 /mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 84%); eritrosedimentación (VES): 80 mm/h; hemocultivos negativos y tomografía computada (TC) de cuello con contraste, en la que se observa colección heterogénea que se extiende por el espacio parafaríngeo derecho desde la base del cráneo hasta C5, desplaza los vasos y comprime la cara lateral derecha de la

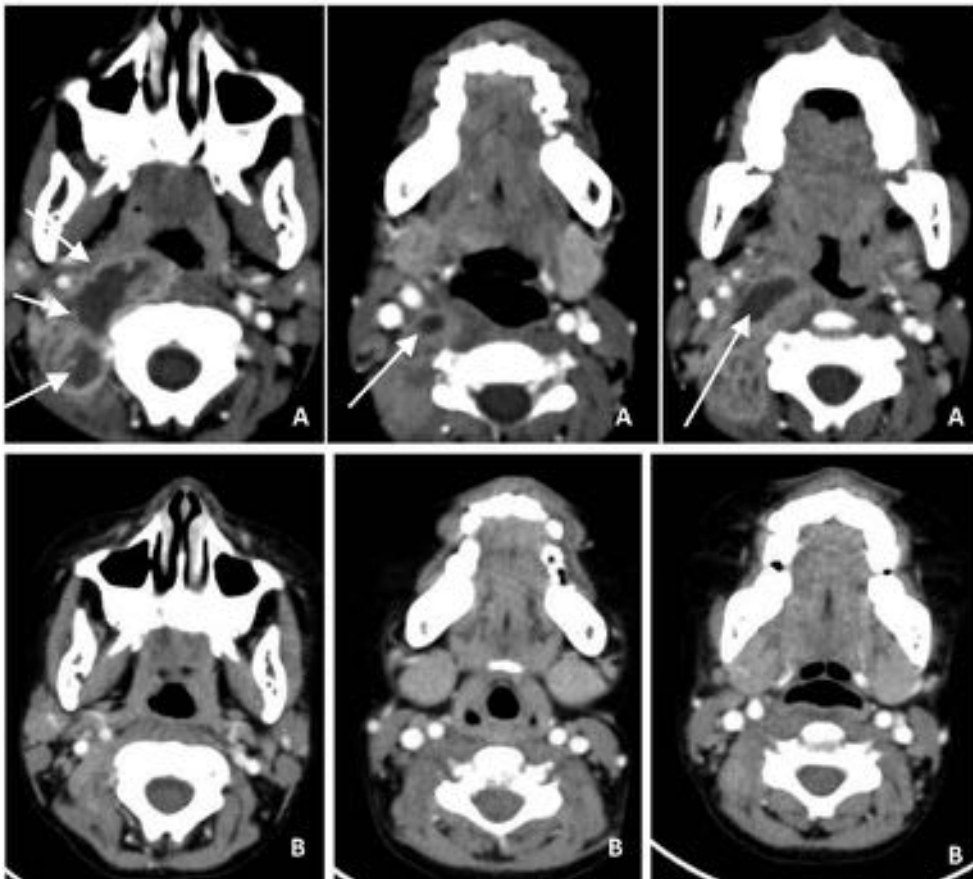
faringe (*Figura 1. a*). Se interna y se indican 50 mg/kg/día de ceftriaxona más 30 mg/kg/día de clindamicina y 0,6 mg/kg/día de dexametasona, por vía endovenosa (EV). Por presentar buena evolución clínica, no se realiza un drenaje quirúrgico, y se cumplen 12 días de tratamiento endovenoso y 7 días en forma ambulatoria con 40 mg/kg/día de amoxicilina-clavulánico. Cuatro días después de finalizar el tratamiento, presenta tumefacción cervical derecha dolorosa ante la palpación sin signos de flogosis, afebril y leve rigidez del cuello. La ecografía cervical muestra alteración de miofibrillas del músculo esternocleidomastoideo, sin colección. La TC con contraste, sin imagen de colección (*Figura 1. b*). Se reinterna con diagnóstico de miositis y se indican 50 mg/kg/día de ceftriaxona más 30 mg/kg/día de clindamicina. Se descarta inmunodeficiencia (virus de la inmunodeficiencia humana –VIH– negativo, dosaje de inmunoglobulinas y estudio

celular normal). Se otorga el egreso hospitalario con ecografía cervical normal y 16 días de tratamiento endovenoso, y cumple el tratamiento con amoxicilina-clavulánico por 24 días en total.

### Caso clínico 2

Paciente masculino de 2 años que consulta por fiebre, odinofagia y tumoración laterocervical de 72 h de evolución. Presenta tumoración laterocervical izquierda dolorosa sin signos de flogosis; en las fauces, se observa un abombamiento de la pared posterior de la faringe, tortícolis. La radiografía de perfil del cuello muestra un aumento del espacio prevertebral de densidad de partes blandas en la región retrofaríngea. TC con contraste: imagen compatible con colección asociada a celulitis en la región retrolaterofaríngea izquierda desde C1 a C5, con desplazamiento del paquete vasculonervioso y de la vía aérea asociado a un

FIGURA 1. A: Tomografía computada de cuello con contraste, cortes axiales: se visualiza, en la región parafaríngea derecha, una imagen hipodensa con borde que se realza ante el contraste, que desplaza los grandes vasos del cuello. B: Tomografía computada de cuello con contraste, cortes axiales: no se visualiza una imagen de colección luego de 19 días totales de tratamiento antibiótico, pero con reparación de la tumoración dolorosa del cuello.



abombamiento de la pared faríngea posterior (Figura 2). El análisis de laboratorio muestra GB: 23 200/mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 78%); VES: 118 mm/h; hemocultivos negativos. Se interna y se indican 50 mg/kg/día de ceftriaxona más 30 mg/kg/día de clindamicina y 0,6 mg/kg/día de dexametasona, por vía endovenosa. A las 72 h, se realiza un drenaje quirúrgico con abordaje transoral, y se obtiene material purulento. Cultivo positivo para *Streptococcus pyogenes*. Buena evolución clínica; recibe tratamiento endovenoso por 10 días y completa 21 días con 40 mg/kg/día de amoxicilina-clavulánico en forma ambulatoria.

### Caso clínico 3

Paciente masculino de 2 años que consulta por fiebre, disfagia, tortícolis y tumoración cervical de 72 h de evolución. Presenta

tumoración laterocervical izquierda dolorosa sin signos de flogosis; en las fauces, se observa un abombamiento de la pared posterior de la faringe y tortícolis. Sin dificultad respiratoria. La radiografía de perfil del cuello muestra una imagen radiopaca en la región retrofaríngea que desplaza la vía aérea. TC con contraste: colección prevertebral desde C2 hasta el nivel dorsal bajo. Engrosamiento reaccional de la pleura parietal y la cisura del pulmón homolateral ocupada por líquido (Figura 3). El análisis de laboratorio muestra GB: 11 200/mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 65%); hemocultivos negativos. Se interna y se indican 50 mg/kg/día de ceftriaxona más 30 mg/kg/día de clindamicina y 0,6 mg/kg/día de dexametasona, por vía endovenosa. A las 72 h, presenta mejoría del estado general, afebril con recuperación completa de la movilidad del cuello, pero una

FIGURA 2. Tomografía computada del cuello con contraste, cortes axiales (A y B) y corte coronal (C): se visualiza, en la región parafaríngea izquierda, una imagen hipodensa con bordes algo delimitados que desplaza levemente los grandes vasos del cuello y abomba la pared posterior de la faringe.

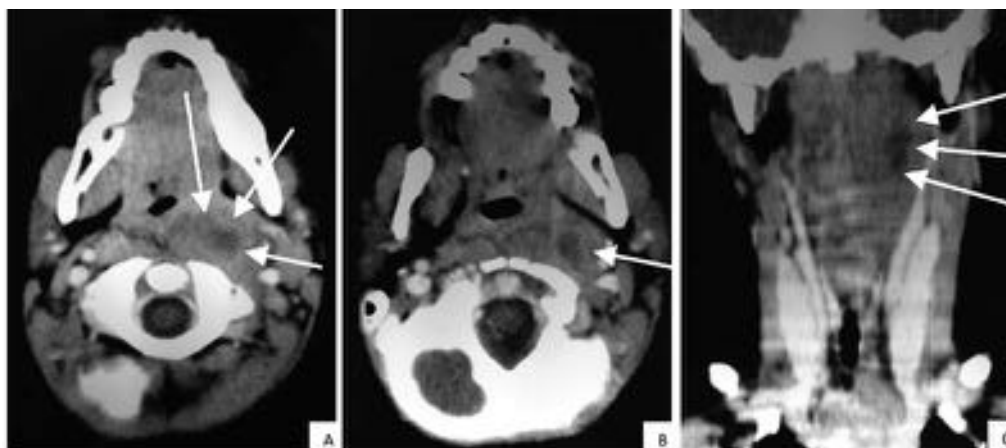
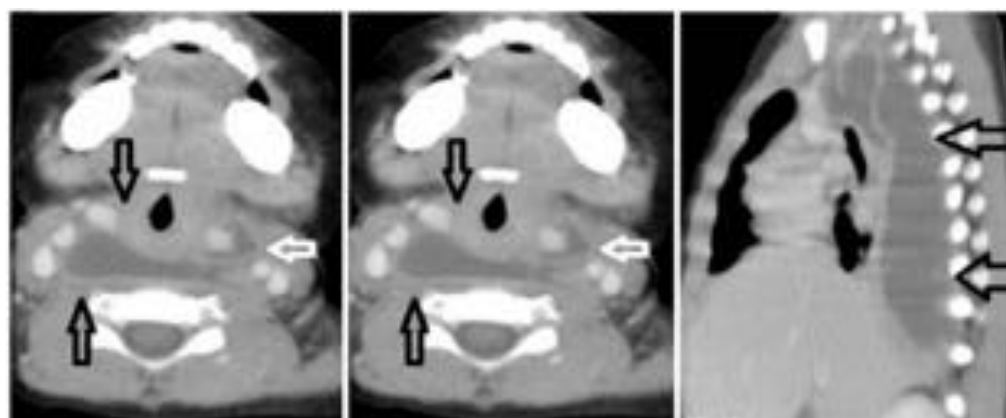


FIGURA 3. Tomografía computada de cuello y tórax con contraste: se visualiza colección hasta el nivel dorsal bajo, que desplaza la vía aérea y grandes vasos del cuello



nueva TC de control no muestra cambios, por lo que se decide la intervención. Se realiza una punción y un drenaje quirúrgico transoral con pasaje de sonda y se obtiene material purulento. Cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR). Se rota el esquema antibiótico a 30 mg/kg/día de clindamicina más 600 mg/día de rifampicina, por vía endovenosa, por 10 días. Se otorga el egreso hospitalario con TC sin colección. Completa 21 días con clindamicina por vía oral.

## DISCUSIÓN

Los ARF y ALF son infecciones profundas con potencial morbilidad y mortalidad. Diferentes autores observaron un aumento de la incidencia en los últimos 15-20 años y lo atribuyeron a la mayor accesibilidad a centros de atención, mayor disponibilidad para realizarse una TC, al aumento de rescate bacteriológico y virulencia del *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A (SBHGA) y SAMR, a la predisposición de una respuesta inmune supurativa en niños menores de 5 años y a profesionales más preparados en sospechar y diagnosticar esta patología. Los microorganismos causales: SBHGA, SAMR y anaerobios, y la mayoría son polimicrobianos.<sup>1,5,6,8-10</sup>

El diagnóstico se complementa con la clínica, el análisis de laboratorio y el diagnóstico por imágenes. Diferentes autores hallaron el recuento de GB medio entre 20 500-25 000/mm<sup>3</sup>, con aumento de los reactantes de fase aguda.<sup>1,2,11</sup> La radiografía de perfil del cuello debe ser realizada con el cuello en extensión, en la fase de inspiración y sin que el niño llore para evitar una falsa impresión de una inflamación del espacio retrofaríngeo. La TC con contraste es muy sensible (81%), pero poco específica (67%).<sup>5</sup> Debe diferenciarse de patologías más comunes, como la linfadenitis cervical y parotiditis, de tumoraciones

cervicales (desde quiste tirogloso infectado hasta linfoma). Hay que tener una alta sospecha clínica de estos procesos y, aunque, en sus primeras fases, son idénticos a una faringitis no complicada, en su progresión, hay signos/síntomas que deben alertar por corresponder a la obstrucción de la vía aérea y/o digestiva.

Se cree que la TC es un estudio complementario, pero no debe ser imprescindible para decidir sobre el drenaje quirúrgico, ya que el edema tisular local puede imitar la acumulación de pus en la TC. Por lo tanto, es fundamental la corticoterapia sistémica en dosis antiinflamatorias en el tratamiento de esta patología. Cuando hay compromiso de las vías respiratorias, el drenaje quirúrgico se realiza sin demora. En caso contrario, la exploración quirúrgica debe ser conducta expectante según la respuesta a antibióticos parenterales por 48-72 horas.<sup>4,5,10,11</sup>

Se describen, en la *Tabla 1*, los factores predictivos en la TC de la presencia de pus y factores para el drenaje quirúrgico.<sup>4,5,10-13</sup>

El tratamiento de los APC continúa siendo controvertido en cuanto a la necesidad o no de cirugía.<sup>1,2,4,6,13,14</sup> En la última década, numerosos trabajos adoptan un manejo conservador.<sup>4,5,10</sup> Cheng et al., encontraron que el 66,3% de pacientes pediátricos respondía satisfactoriamente al tratamiento antibiótico exclusivo.

Wong et al. presentaron 15% de éxito en el tratamiento antibiótico sin cirugía en el grupo de niños con absceso > 25 mm. Estos estudios coinciden en que los abscesos > 2,2 cm se asocian a la falla del tratamiento antibiótico exclusivo y que los menores de 2 años deben monitorearse por mayor riesgo de infección por SAMR, de tener complicaciones y de posibilidad de drenaje quirúrgico.

Además, un estudio multicéntrico prospectivo constató que la demora en la cirugía en pacientes pediátricos no fue asociada a un aumento en la morbilidad/mortalidad en comparación con adultos en los que esta asociación fue significativa.

Tabla 1. Factores predictivos en la tomografía computada de la presencia de pus y factores para drenaje quirúrgico<sup>4,5,10-13</sup>

Factores predictivos de presencia de pus en la TC	Factores clínico-imagenológicos para el drenaje quirúrgico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realce periférico ante el contraste</li> <li>• Bordes del absceso poco delimitados.</li> <li>• Corte transversal al absceso mayor de 2,0 cm<sup>2</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los síntomas: mayor de 2 días. Pacientes que reciben un esquema antibiótico adecuado no mejoran o empeoran clínica y/o imagenológicamente.</li> <li>• TC de corte transversal del área de la lesión mayor de 2,0 cm<sup>2</sup>.</li> </ul>

Cuanto más características estén presentes en la TC, más probabilidad de que sea un absceso y no un flemón.

TC: tomografía computada.

El tratamiento antibiótico empírico consiste en 50 mg/kg/día de cefalosporina de 3<sup>ra</sup> asociada a 30 mg/kg/día de metronidazol o 30 mg/kg/día de clindamicina,<sup>8</sup> que cubren gérmenes anaeróbios, ya que está descrita la trombosis yugular y sepsis por *Fusobacterium necrophorum* o síndrome de Lemierre.<sup>4,6,13,14</sup> El tratamiento quirúrgico consiste en el drenaje transoral, que está indicado ante un absceso medial a los grandes vasos y limitado a un ganglio retrofaríngeo, o el drenaje externo, ante un absceso lateral, compromiso de grandes vasos del cuello y ruptura del absceso.

Como conclusión, se subraya el papel de la TC como herramienta fundamental para el diagnóstico diferencial con tumores y para el monitoreo durante el tratamiento de estas infecciones. La evolución clínica a las 48 horas del tratamiento médico es fundamental para decidir el eventual tratamiento quirúrgico o no. ■

## REFERENCIAS

1. Page NC, Bauer EM, Lieu JE. Clinical features and treatment of retropharyngeal abscess in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138(3):300-6.
2. Grisarú-Soen G, Komisar O, Aizenstein O, et al. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children - epidemiology, clinical features and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(9):1016-20.
3. Cabrera CE, Deutsch ES, Eppes S, et al. Increased incidence of head and neck abscesses in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(2):176-81.
4. Bolton M, Wang W, Hahn A, et al. Predictors for successful treatment of pediatric deep neck infections using antimicrobials alone. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(9):1034-6.
5. Ramos Díaz JC, Rizo Hoyos M, Canñuelo Ruiz O, et al. Infecciones profundas del cuello: abscesos retro y parafaríngeos. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(5):359-60.
6. Novis S, Pritchett C, Thorne M, et al. Pediatric deep space neck infections in U.S. children, 2000-2009. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(5):832-6.
7. Cramer J, Purkey M, Smith SS, et al. The Impact of Delayed Surgical Drainage of Deep Neck Abscesses in Adult and Pediatric Populations. *Laryngoscope* 2016;126(8):1753-60.
8. Ruiz Guiñazú J. Infecciones del cuello. En: Paganini H. *Infectología Pediátrica*. Buenos Aires: Interamericana, 2007:300-3.
9. Abdel-Haq N, Quezada M, Asmar B. Retropharyngeal Abscess in Children: The Rising incidence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(7):696-9.
10. Cheng J, Elden L. Children with deep space neck infections: our experience with 178 children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(6):1037-42.
11. Choche Santander B, Prieto del Prado A, Madrid Castillo MD, et al. Abscesos retrofaríngeo y parafaríngeo: experiencia en hospital terciario de Sevilla durante la última década. *An Pediatr (Barc)* 2011;75(4):266-72.
12. Johnston D, Schmidt R, Barth P. Parapharyngeal and retropharyngeal infections in children: Argument for a trial of medical therapy and intraoral drainage for medical treatment failures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:761-5.
13. Wong D, Brown C, Mills N, et al. To drain or not to drain - management of pediatric deep neck abscesses: a case-control study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(12):1810-3.
14. Adil E, Tarshish Y, Roberson D, et al. The Public Health Impact of Pediatric Deep Neck Space Infections. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(6):1036-41.



# Activador tisular del plasminógeno recombinante para el tratamiento de la vegetación intracardíaca en un lactante de muy bajo peso al nacer

*Recombinant tissue plasminogen activator treatment for intracardiac vegetation in a very low birth weight infant*

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir

## RESUMEN

Las nuevas opciones de tratamiento prolongan la hospitalización y aumentan las infecciones intrahospitalarias bacterianas y fúngicas, pero también mejoran la supervivencia de los recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Las infecciones fúngicas invasivas en neonatos están asociadas con una morbilidad significativa. También pueden diseminarse a órganos específicos y causar endocarditis, endoftalmitis, artritis séptica, nefropatía obstructiva y meningitis. En el caso de la endocarditis, se recomiendan tratamientos antimicóticos sistémicos agresivos y, en algunos casos, la intervención quirúrgica del neonato.

Informamos el caso de un lactante prematuro, de bajo peso al nacer, con vegetación intracardíaca. Esta es una complicación rara y potencialmente mortal de infecciones fúngicas invasivas. El paciente recibió tratamiento con caspofungina y un activador tisular del plasminógeno recombinante, en vez de una intervención quirúrgica.

**Palabras clave:** micótico, endocarditis, activador tisular recombinante, caspofungina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e307>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e307>

**Cómo citar:** Ozdemir AA. Activador tisular del plasminógeno recombinante para el tratamiento de la vegetación intracardíaca en un lactante de muy bajo peso al nacer. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(5):e307-e310

## INTRODUCCIÓN

Las nuevas opciones de tratamiento prolongan la hospitalización y aumentan las infecciones intrahospitalarias bacterianas y fúngicas, pero también mejoran la supervivencia de los recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). *Candida* spp. es la tercera causa más frecuente de infecciones de aparición tardía en recién nacidos con muy bajo y extremadamente bajo peso al nacer; su incidencia varía entre el 2,6% y el 10% y entre el 5,5% y el 20%, respectivamente. Se ha informado que en los recién nacidos prematuros, la tasa de mortalidad por infecciones fúngicas invasivas es de hasta 20%-60%.<sup>1-3</sup>

En los recién nacidos, la endocarditis fúngica es una complicación potencialmente mortal de las infecciones invasivas por *Candida* spp. Se recomienda la administración de un tratamiento antimicótico sistémico a largo plazo y, en algunos casos, recurrir a la intervención quirúrgica.<sup>4,5</sup> Este trabajo informa el caso de un recién nacido con muy bajo peso al nacer, con vegetación fúngica intracardíaca, que fue tratado con éxito con caspofungina y un activador tisular del plasminógeno recombinante (ATPr).

## A PROPÓSITO DE UN CASO

Recién nacido varón, prematuro, que nació a las 28 semanas de gestación por sufrimiento fetal. Su peso al nacer fue de 1030 g; la madre era secundípara, de 30 años de edad. El paciente fue trasladado a la UCIN y después de ser intubado por síndrome de dificultad respiratoria recibió tratamiento temprano con surfactante. Tras la inserción de una vía umbilical, se administraron ampicilina y gentamicina, ya que no era posible descartar una septicemia. Se inició profilaxis antimicótica con fluconazol debido al aumento de los factores de riesgo. Al tercer día, el paciente presentó hemorragia pulmonar por lo que se interrumpió la alimentación enteral. Se administraron un surfactante y plasma congelado en fresco. Se inició la alimentación

a. Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Hospital Médico de Estambul, Estambul, Turquía.

### Correspondencia:

Dr. Abdurrahman A. Ozdemir: [avarozdemir@gmail.com](mailto:avarozdemir@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 14-1-2017

Aceptado: 6-5-2017

enteral mínima el día 8. Al día siguiente el estado del paciente empeoró presentando distensión abdominal. La radiografía directa y la ecografía mostraron dilatación de las asas intestinales, en particular en la región ileocólica. En ese momento, los datos de laboratorio mostraron valores de leucocitos de  $17\,460/\text{mm}^3$ , trombocitos de  $107\,000/\text{mm}^3$ , nivel normal de PCR ( $0,3\text{ mg/dl}$ ) e hiperglucemia ( $159\text{ mg/dl}$ ). Se realizó el diagnóstico de enterocolitis necrotizante y se cambiaron los antibióticos a teicoplanina, cefoperazona-sulbactam y metronidazol; la alimentación enteral se interrumpió nuevamente. El día 14 se extubó al paciente y se inició la presión continua positiva en las vías respiratorias. Después de 3 días, se detectaron apnea y acidosis metabólica y el paciente fue reintubado. Se realizaron pruebas diagnósticas de septicemia y en el hemocultivo se identificó *C. parapsilosis*. En consecuencia, se retiró la vía umbilical y se inició el tratamiento con anfotericina B convencional. Las ecografías craneales y abdominales, la ecocardiografía y el examen oftalmológico resultaron normales. La siguiente semana, *Candida parapsilosis* continuó multiplicándose en los hemocultivos y al realizar una ecocardiografía se identificó una masa de  $7,7\text{ mm}$  de largo y  $7,3\text{ mm}$  de ancho (aspergiloma) en la aurícula derecha (Figura 1). El paciente también presentó hinchazón de los miembros inferiores debido a la obstrucción del flujo venoso. Como consecuencia, se agregó acetato de caspofungina ( $2\text{ mg/kg/día}$ ) a la anfotericina B convencional para el tratamiento combinado. Después de 8 días, no se detectó proliferación fúngica en los cultivos. La anfotericina B y la caspofungina se administraron durante 6 semanas. Los hemocultivos de control

siguieron arrojando resultados negativos. No obstante, durante los días siguientes, no se modificaron el tamaño de la vegetación ni la hinchazón de las extremidades inferiores. Por lo tanto, se decidió usar el ATPr para la trombólisis. Una vez que el Comité de Ética aprobó el protocolo de tratamiento y que los padres firmaron el consentimiento informado, se inició la infusión de ATPr a  $0,3\text{ mg/kg/hora}$  durante 6 horas, después de haber administrado plasma congelado en fresco al paciente. Antes del tratamiento, la ecografía de cráneo fue normal y los parámetros de coagulación iniciales (TP, TTPa, RIN y fibrinógeno) estaban dentro del rango normal. La infusión de ATPr se repitió durante 3 días bajo supervisión estricta. Las ecocardiografías seriadas revelaron que el tamaño de la vegetación disminuyó a  $2,1\text{ mm} \times 2,5\text{ mm}$  y no se observaron complicaciones (Figura 2). Después del tratamiento con ATPr se resolvió la obstrucción venosa y desapareció la hinchazón de los miembros inferiores. El paciente recibió el alta el día 84 desde la fecha de admisión y actualmente el Departamento de Cardiología Pediátrica es responsable de su seguimiento.

## DISCUSIÓN

En los recién nacidos, la causa más frecuente de infecciones fúngicas es por *Candida* spp. *Candida albicans* (*C. albicans*) y *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) son responsables de la mayoría de las infecciones invasivas por *Candida* en las UCIN.<sup>1,6</sup>

Los factores de riesgo que aumentan la frecuencia de las infecciones fúngicas son muchos: la prematuridad, el bajo peso al nacer, la intubación prolongada, el retraso de la alimentación enteral, el

FIGURA 1. Ecocardiografía que muestra la vegetación en la aurícula derecha antes del tratamiento con ATPr



FIGURA 2. Ecocardiografía que muestra la reducción de la vegetación después de 1 semana de tratamiento con ATPr



uso de antibióticos de amplio espectro, corticoides y bloqueadores de H<sub>2</sub>, las cirugías, la enterocolitis necrosante y el uso prolongado de una vía central.<sup>7</sup> Casi todos estos factores de riesgo estuvieron presentes en nuestro caso y en el hemocultivo se aisló *C. parapsilosis*.

*Candida* spp. puede diseminarse a órganos específicos y causar endocarditis, endoftalmitis, nefropatía obstructiva y meningitis. Se ha publicado que la frecuencia de compromiso cardíaco en las infecciones fúngicas invasivas varía entre el 5% y el 15%, y la mortalidad es muy alta. Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el manejo agresivo son fundamentales para que el tratamiento sea satisfactorio. La endocarditis fúngica puede estar asociada con la presencia de vegetaciones intracardíacas en el corazón derecho en los recién nacidos. En especial, el daño endotelial y las vías centrales contribuyen a la formación de endocarditis y trombos. Cuando se determina la presencia de candidemia debe retirarse la vía venosa central y deben realizarse una ecocardiografía, una oftalmoscopia y el análisis del líquido cefalorraquídeo y de orina.<sup>1,4,5,8</sup> Una vez detectada la presencia de *Candida* spp. se inició el tratamiento antimicótico y se retiró la vía umbilical. Se evaluaron todos los aparatos y sistemas en busca de diseminación a órganos específicos y la ecocardiografía reveló la presencia de una vegetación fúngica en la aurícula derecha.

El tratamiento de la candidiasis invasiva requiere el uso prolongado de antimicóticos como el fluconazol, formulaciones de anfotericina B (convencional y liposomal) o equinocandinas (micafungina y caspofungina) durante al menos 4 a 6 semanas o hasta 2 semanas después de 2 hemocultivos negativos. El fluconazol es un agente fungistático de espectro reducido; por lo tanto, para el tratamiento inicial de la endocarditis por *Candida* spp. en recién nacidos se recomiendan las formulaciones de anfotericina B y las equinocandinas. Sin embargo, en los recién nacidos no se ha definido claramente cuál es la dosis adecuada de caspofungina que deben recibir. La dosis recomendada de caspofungina (25 mg/m<sup>2</sup>/día o 1-2 mg/kg/día) para uso neonatal se basa en una pequeña serie de casos.<sup>9-11</sup> Los agentes antimicóticos podrían combinarse para el tratamiento de la endocarditis. En un estudio de revisión, Pana y col. informaron que el tratamiento antimicótico combinado estaba asociado con una menor mortalidad que la monoterapia.<sup>5</sup> En nuestro paciente, se administró anfotericina B convencional como tratamiento

inicial. En los días siguientes, *Candida* spp. continuó multiplicándose en los hemocultivos; por lo tanto, se agregó la caspofungina para el tratamiento combinado. Después de 8 días, no se aisló *Candida* spp. en los cultivos. La caspofungina y la anfotericina B se administraron durante 6 semanas.

En nuestro paciente, no se observó un cambio en el tamaño de la vegetación intracardíaca y la obstrucción del flujo sanguíneo, aunque los cultivos fueron negativos con el tratamiento con caspofungina. En estos casos, es necesario usar agentes antimicóticos conjuntamente con la extirpación quirúrgica del trombo para el tratamiento de la endocarditis fúngica. Sin embargo, la decisión de intervenir quirúrgicamente a un recién nacido prematuro es difícil, debido a la alta mortalidad por la inestabilidad clínica y el muy bajo peso al nacer.<sup>1,4,5</sup> En consecuencia, optamos por un tratamiento trombolítico en vez de una intervención quirúrgica. La uroquinasa, la estreptoquinasa y los ATPr se usan para el tratamiento trombolítico en niños y adultos. No obstante, la uroquinasa y la estreptoquinasa generalmente no son la alternativa preferida durante el período neonatal debido a la menor especificidad de la fibrina y la alta antigenicidad.<sup>12</sup> El ATPr es una proteína recombinante que cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina. Tiene algunas ventajas, tal como la baja antigenicidad, la activación directa del plasminógeno, la fibrinólisis sin causar proteólisis y una vida media breve, en comparación con la estreptoquinasa y la uroquinasa.<sup>13</sup> Por lo tanto, decidimos usar ATPr para el tratamiento trombolítico, aunque existen datos limitados sobre el tratamiento con este agente de prematuros con trombos fúngicos intracardíacos.

En general, el ATPr se usó en dosis de 0,1-0,6 mg/kg/hora durante 6 a 12 horas y se repitió durante 3 días, aunque en los diferentes estudios la dosis y la duración del tratamiento varían.<sup>8,13-15</sup> Antes del tratamiento trombolítico, es necesario evaluar a los pacientes para determinar si hay contraindicaciones, entre ellas convulsiones dentro de las 48 horas, hemorragia activa, deficiencia de la coagulación, procedimientos invasivos dentro de los 3 días, trombocitopenia, niveles bajos de fibrinógeno, hipertensión y septicemia grave.<sup>15</sup> En nuestro caso, no había contraindicaciones al tratamiento trombolítico, por lo cual comenzamos con la administración de ATPr después de haber administrado

plasma congelado en fresco para aportar suficiente plasminógeno. Al final de 3 días, la ecocardiografía mostró que el tamaño de la vegetación había disminuido notablemente y el tratamiento con ATPr se interrumpió. Por lo tanto, el tratamiento de la vegetación intracardíaca con ATPr, en dosis y duración promedio, fue satisfactorio y, en nuestro caso, no se observaron complicaciones durante o después del tratamiento.

En conclusión, sugerimos que la caspofungina podría ser una opción alternativa de tratamiento en recién nacidos prematuros con endocarditis por *Candida* spp. resistente a otros antimicóticos. Asimismo, la vegetación fúngica pudo tratarse satisfactoriamente con ATPr. Este caso muestra que el ATPr podría usarse, bajo estricta supervisión, para el tratamiento de trombos intracardíacos, y que podría ser una importante alternativa a la cirugía en recién nacidos de alto riesgo. Sin embargo, es necesario realizar estudios más amplios y prospectivos para determinar la dosis y duración seguras del tratamiento con ATPr de recién nacidos prematuros. ■

## REFERENCIAS

1. Kaufman DA, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(3):638-80.
2. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, et al. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1187-93.
3. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg* 2010;51(3):125-30.
4. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, et al. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32(7):1018-23.
5. Pana ZD, Dotis J, Iosifidis E, et al. Fungal endocarditis in neonates: A review of seventy-one cases (1971-2013). *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(8):803-8.
6. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003;20(3):153-63.
7. Swanson JR, Gurka MJ, Kaufman DA. Risk factors for invasive fungal infection in premature infants: Enhancing a targeted prevention approach. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(1):49-56.
8. Babayigit A, Cebeci B, Buyukkale G, et al. Treatment of neonatal fungal infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator in a low birth weight infant case report and review of the literature. *Mycoses* 2015;58(10):578-81.
9. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. Latin America Invasive Mycoses Network. *Rev Iberoam Micol* 2013;30(3):158-70.
10. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (Suppl 7):38-52.
11. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, et al. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(6):1381-95.
12. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(6):1337-48.
13. Hartmann J, Hussein A, Trowitzsch E, et al. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(1):F18-22.
14. Ferrari F, Vagnarelli F, Gargano G, et al. Early intracardiac thrombosis in preterm infants and thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(1):F66-9.
15. Aydın B, Beken S, Dilli D, et al. Fibrinolytic therapy of thrombosis in 27 newborns followed-up in neonatal intensive care unit. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(8):705-16.

# Recombinant tissue plasminogen activator treatment for intracardiac vegetation in a very low birth weight infant

Abdurrahman A. Ozdemir, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

Developing treatment options have resulted in prolonged admission and increased bacterial and fungal nosocomial infections as well as improved survival in neonatal intensive care unit. Invasive fungal infections in newborns are associated with significant morbidity and mortality and can cause end-organ dissemination such as endocarditis, endophthalmitis, septic arthritis, obstructive nephropathy and meningitis. Endocarditis requires aggressive systemic antifungal therapy and sometimes surgical intervention in neonates.

We report a low birth weight premature infant with intracardiac vegetation that is rare and a life-threatening complication of invasive fungal infections. He was treated with caspofungin and recombinant tissue plasminogen activator in stead of surgical intervention.

**Key words:** *mycotic, endocarditis, recombinant tissue activator, caspofungin.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e307>

**To cite:** Ozdemir AA. Recombinant tissue plasminogen activator treatment for intracardiac vegetation in a very low birth weight infant. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e307-e310.

## INTRODUCTION

Developing treatment options have resulted in prolonged admission and increased nosocomial fungal infections as well as improved survival in neonatal intensive care units (NICUs). *Candida* spp. is the third most common cause of late-onset infections in very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) infants with an incidence ranging from 2.6 to 10% and from 5.5 to 20%, respectively. The mortality rate of invasive fungal infections has been reported as high as 20-60% in preterm infants.<sup>1-3</sup>

Fungal endocarditis is a life-threatening complication of invasive *Candida* spp. infections in infants. It requires long-term systemic antifungal therapy and sometimes surgical interventions.<sup>4,5</sup> Herein, we report a VLBW infant with intracardiac fungal vegetation that was successfully treated with caspofungin and recombinant tissue plasminogen activator (rTPA).

## CASE REPORT

A premature male infant was born at 28<sup>th</sup> week of gestation because of fetal distress, with a birth weight of 1030 g from a 30 years old mother's second pregnancy. The patient was transferred to NICU and early surfactant therapy was given after intubation for respiratory distress syndrome. After umbilical catheter was inserted, ampicillin and gentamicin were administered because of sepsis could not be excluded. Fluconazole was started for antifungal prophylaxis due to increased risk factors. On the 3<sup>rd</sup> day, he presented a pulmonary hemorrhage; therefore enteral feeding was stopped, surfactant and fresh frozen plasma (FFP) were given. Minimal enteral feeding was started on the 8<sup>th</sup> day. The day after, patient's condition got worse with abdominal distention. Direct X-ray and ultrasonography showed dilated bowel loops, especially in the ileocolic region. At that time, laboratory data revealed leukocytes 17 460/mm<sup>3</sup>, platelets 107 000/mm<sup>3</sup>, normal CRP (0.3 mg/dL) level and hyperglycemia (159 mg/dL). He was diagnosed as necrotizing enterocolitis (NEC); antibiotics were changed to teikoplanin, cefoperazone-sulbactam and metronidazole; enteral feeding was stopped again. On the 14<sup>th</sup> day, the patient was extubated and nasal CPAP was started. After 3 days, apnea and metabolic acidosis emerged and he was reintubated. A sepsis work-up was performed and *C. parapsilosis* was identified in his blood culture. Thus, umbilical catheter was removed and conventional amphotericin B was started. Repeated cranial and abdominal ultrasounds, ECHO, eye examination were found normal. The following week, *Candida parapsilosis* continued to grow in his blood cultures and ECHO showed a mass of 7.7 mm in length and 7.3 mm in

a. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul Medicine Hospital, Istanbul, Turkey.

E-mail address:

Abdurrahman A. Ozdemir, M.D.: avarozdemir@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-14-2017

Accepted: 5-6-2017

width (fungal ball) at right atrium (*Figure 1*). Additionally, his lower extremities began to swell due to venous flow obstruction. Thus, caspofungin acetate (2 mg/kg/day) was added to conventional amphotericin B for combined therapy. After 8 days, fungal growth was not detected in his cultures, so amphotericin B and caspofungin were administered for a total of 6 weeks. Follow-up blood cultures remained negative. However, the size of the vegetation did not change as well as the swelling of lower extremities continued in following days. Hence, it was decided to use rTPA for thrombolysis. After the treatment protocol was approved by the ethics committee and informed consent was obtained from his parents, rTPA therapy was infused at 0.3 mg/kg/h for 6 h after fresh frozen plasma (FFP) was given to patient. Before treatment, cranial USG was found to be normal and basal coagulation parameters (PT, aPTT, INR and fibrinogen) were within normal range. rTPA was repeated for a total of 3 days under close monitoring. Serial ECHOs revealed that the size of the vegetation regressed to 2.1 mm x 2.5 mm and no complications were observed (*Figure 2*). After rTPA treatment, venous obstruction resolved and the swelling in his extremities disappeared. He was discharged on the 84<sup>th</sup> day of admission and he is now being followed by the Department of Pediatric Cardiology.

## DISCUSSION

The most common cause of fungal infections in newborns is *Candida* spp.; *Candida albicans* (*C. albicans*) and *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) are account for the most of invasive *Candida* infections in NICU.<sup>1,6</sup>

Many risk factors, such as prematurity, low birth weight, prolonged intubation, delay in enteral feeding, broad spectrum antibiotics, steroid and H2 blocker usage, surgical interventions, NEC and prolonged usage of central catheter increase the frequency of fungal infections.<sup>7</sup> The majority of the risk factors were present in our case and *C. parapsilosis* was isolated in his blood culture.

*Candida* spp. can cause end-organ dissemination such as endocarditis, endophthalmitis, obstructive nephropathy and meningitis. The frequency of cardiac involvement in invasive fungal infections has been reported between 5 to 15% and it has very high mortality. Therefore, early diagnosis and aggressive management are very important for successful treatment. Fungal endocarditis may be associated with intracardiac vegetations in the right heart in newborns. Especially, endothelial damage and central catheters contributes to the pathogenesis of endocarditis and formation of thrombus. When candidemia is determined, central venous catheter should be removed and ECHO must be performed as well as funduscopy, CSF, urine analysis.<sup>1,4,5,8</sup> After *Candida* spp. was detected, we started antifungal treatment and removed the umbilical catheter. All of systems were evaluated for end-organ dissemination and ECHO showed fungal vegetation in right atrium.

The treatment of invasive candidiasis requires prolonged use of antifungal agents such as fluconazole, amphotericin B formulations (conventional and liposomal), echinocandins (micafungin and caspofungin) for at least 4-6 weeks or until 2 weeks after 2 negative blood culture. Fluconazole is a

FIGURE 1. Echocardiography showing the vegetation in the right atrium before rTPA treatment



FIGURE 2. Echocardiography showing the shrinkage of the vegetation after 1 week of rTPA treatment



fungistatic agent with narrow spectrum, therefore amphotericin B formulations and echinocandins are recommended in the initial treatment of *Candida* spp. endocarditis in neonates. However, the appropriate dosage for caspofungin has not been clearly defined in neonates. The recommended infant dosage of caspofungin (25 mg/m<sup>2</sup>/day or 1-2 mg/kg/day) is based on a small number of case series.<sup>9-11</sup> Antifungal agents may be used in combination in the treatment of endocarditis. In a review study, Pana et al. reported that combined antifungal treatment was associated with lower mortality than monotherapy.<sup>5</sup> In our patient, conventional amphotericin B was administered for initial therapy. In following days, *Candida* spp. continued to grow in his blood cultures. Thus, caspofungin was added for combined therapy. After 8 days, *Candida* spp. was not isolated in cultures; caspofungin and amphotericin B were administered for a total of 6 weeks.

In our patient, there was no change in the size of the intracardiac vegetation and blood flow obstruction, although the cultures were negative with caspofungin treatment. In such cases, the treatment of fungal endocarditis requires use of antifungal agents with surgical removal of thrombus. However, the decision of surgical intervention in preterm infants is difficult because of high mortality risk due to clinic instability and very low birth weight.<sup>1,4,5</sup> Therefore, we decided to use thrombolytic therapy instead of surgical intervention. Urokinase, streptokinase and rTPA are used for thrombolytic therapy in children and adults. However, urokinase and streptokinase are not generally preferred in the neonatal period due to decreased fibrin specificity and high antigenicity.<sup>12</sup> rTPA is a recombinant protein that catalyzes the conversion of plasminogen to plasmin. It has some advantages such as low antigenicity, direct activation of plasminogen, fibrinolysis without causing proteolysis and a short half-life compared with streptokinase and urokinase.<sup>13</sup> Consequently, we decided to use rTPA for thrombolytic therapy, although there are very limited data about rTPA treatment in preterms with intracardiac fungal thrombus.

rTPA was generally used 0.1-0.6 mg/kg/h for 6-12 h and was repeated for 3 days, although the dose and duration varies in different studies.<sup>8,13-15</sup> Before thrombolytic treatment, the patients must be evaluated for contraindications that include seizures within 48 hours, active bleeding, coagulation deficiency, invasive procedures

within 3 days, thrombocytopenia, low fibrinogen levels, hypertension and severe sepsis.<sup>15</sup> In our case, there were no contraindications for thrombolytic treatment, so we started rTPA treatment after FFP was administered for providing sufficient plasminogen. At the end of 3 days, ECHO revealed that the size of vegetation significantly decreased and rTPA treatment was discontinued. Thus, intracardiac vegetation was successfully treated with average dosage and duration of rTPA and there was no complications during and after rTPA treatment in our case.

In conclusion, we suggest that caspofungin could be an alternative treatment option in preterm infants with *Candida* spp. endocarditis refractory to other antifungals. Additionally, fungal vegetation was successfully treated with rTPA. This case showed that rTPA could be used with close monitoring in the treatment of intracardiac thrombus and it might be an important alternative to surgical intervention in the high-risk infants. However, larger and prospective studies are required to determine the safe dosage and duration of the rTPA treatment in preterm infants. ■

## REFERENCES

1. Kaufman DA, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(3):638-80.
2. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, et al. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;44(9):1187-93.
3. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, et al. Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). *J Prev Med Hyg* 2010;51(3):125-30.
4. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, et al. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32(7):1018-23.
5. Pana ZD, Dotis J, Iosifidis E, et al. Fungal endocarditis in neonates: A review of seventy-one cases (1971-2013). *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(8):803-8.
6. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003;20(3):153-63.
7. Swanson JR, Gurka MJ, Kaufman DA. Risk factors for invasive fungal infection in premature infants: Enhancing a targeted prevention approach. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(1):49-56.
8. Babayigit A, Cebeci B, Buyukkale G, et al. Treatment of neonatal fungal infective endocarditis with recombinant tissue plasminogen activator in a low birth weight infant case report and review of the literature. *Mycoses* 2015;58(10):578-81.
9. Santolaya ME, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, et al. Recommendations for the management of candidemia in neonates in Latin America. Latin America Invasive Mycoses Network. *Rev Iberoam Micol* 2013;30(3):158-70.
10. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in

neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7: 38-52.

11. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, et al. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(6):1381-95.
12. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(6):1337-48.
13. Hartmann J, Hussein A, Trowitzsch E, et al. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: six years experience and review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(1):F18-22.
14. Ferrari F, Vagnarelli F, Gargano G, et al. Early intracardiac thrombosis in preterm infants and thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85(1):F66-9.
15. Aydın B, Beken S, Dilli D, et al. Fibrinolytic therapy of thrombosis in 27 newborns followed-up in neonatal intensive care unit. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(8):705-16.



# Sepsis secundaria a infección urinaria asociada a sonda vesical por *Trichosporon asahii* en una unidad pediátrica de quemados: reporte de 2 casos

*Trichosporon asahii* sepsis associated with urinary catheter in a pediatric burn unit: 2 case reports

Dra. Florencia Escarrá<sup>a</sup>, Dra. Jimena Lema<sup>b</sup>, Bqca. Beatriz Caracciolo<sup>c</sup>, Bqca. Susana Carnovale<sup>c</sup>, Lic. Verónica Álvarez<sup>d</sup>, Dra. Nidia Tramonti<sup>b</sup>, Dr. Fabián Guarracino<sup>b</sup> y Dra. M. Teresa Rosanova<sup>a</sup>

## RESUMEN

*Trichosporon asahii* es un hongo ubicuo que se ha aislado como parte de la microbiota humana. Recientemente, se ha visto una emergencia de este patógeno en infecciones tanto localizadas como sistémicas. En unidades de cuidados intensivos pediátricos para quemados, existen escasos reportes de infecciones del tracto urinario por este microorganismo. Se describen 2 pacientes pediátricos con internación prolongada por quemaduras extensas y múltiples tratamientos antibióticos previos. Ambos presentaron sepsis por infección del tracto urinario asociada a sonda vesical por *Trichosporon asahii*.

En ambos pacientes, se realizó el recambio de la sonda vesical y tratamiento con voriconazol por 10 días, con buena evolución. En los casos presentados, debido a la ausencia de otros aislamientos microbiológicos y a la buena respuesta al tratamiento antifúngico junto con el recambio de la sonda vesical, se asumió al *Trichosporon asahii* como el probable agente causal de la sepsis.

**Palabras clave:** *Trichosporon asahii*, infecciones urinarias, unidades de quemados, pediatría.

## ABSTRACT

*Trichosporon asahii* is a ubiquitous fungus that has been isolated as part of human microbiota. There has been an emergence of this pathogen in recent years, causing superficial and deep seated infections. There are scarce reports of urinary tract infections in pediatric intensive care burn units caused by this agent. We describe the cases of 2 pediatric patients with prolonged hospitalization due to severe burns that had received several antibiotic courses for previous infections. Both presented sepsis secondary to catheter related urinary tract infection by

*Trichosporon asahii*. Both patients underwent urinary catheter replacement and were treated effectively with voriconazole for 10 days.

In the cases presented, sepsis was assumed to be due to *Trichosporon asahii* since no other microorganism was identified and the patients showed favorable outcome with the prescribed treatment with voriconazole and replacement of the urinary catheter.

**Key words:** *Trichosporon asahii*, urinary tract infections, burn units, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e311>

**Cómo citar:** Escarrá F, Lema J, Caracciolo B, et al. Sepsis secundaria a infección urinaria asociada a sonda vesical por *Trichosporon asahii* en una unidad pediátrica de quemados: reporte de 2 casos. Arch Argent Pediatr 2017;115(5):e311-e314.

- Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
- Unidad de Cirugía Plástica y Quemados.
- Servicio de Microbiología.
- Control de Infecciones.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Correspondencia:

Dra. Florencia Escarrá, florescarra@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

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

Recibido: 7-2-2017

Aceptado: 9-6-2017

## INTRODUCCIÓN

*Trichosporon asahii* (*T. asahii*) es un hongo ubicuo que se ha aislado como parte de la microbiota humana, especialmente en el área perigenital.<sup>1</sup>

En los últimos años, se ha visto una emergencia de este patógeno en infecciones tanto localizadas como sistémicas en huéspedes inmunocomprometidos, quemados, trasplantados y en tratamiento con corticoides, entre otros. En unidades de cuidados intensivos pediátricos para quemados (UCIQ), existen escasos reportes de infecciones del tracto urinario (ITU) por este microorganismo.

Se presentan 2 pacientes con sepsis por ITU asociada a sonda vesical (SV) por *T. asahii* documentadas durante el mes de enero de 2016 en una UCIQ.

## Caso Nro. 1:

*T. asahii* se aisló en 2 oportunidades en la orina de un niño de 2 años que estaba internado por quemadura del 35% de su superficie corporal (SC) por líquidos calientes. El paciente requirió

internación prolongada, ventilación asistida, inotrópicos, SV, escarotomías sucesivas y autoinjerto debido a la mala evolución de la quemadura. Como complicaciones, presentó sepsis por *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, con tromboflebitis femoral e ilíaca derecha y dificultad respiratoria. En el día 14 de internación, presentó fiebre e hipotensión con requerimiento de inotrópicos. Se encontraba recibiendo tratamiento antibiótico con meropenem, colistín, ampicilina-sulbactam y vancomicina por las infecciones mencionadas anteriormente. Por un cuadro compatible con sepsis, se tomaron hemocultivos, cultivo diferencial de catéter y urocultivo. Al informarse sedimento urinario patológico y presencia de levaduras en dos urocultivos consecutivos, se adicionó anfotericina B desoxicolato al esquema antibiótico. El primer urocultivo se tomó por punción de SV con técnica adecuada, y el segundo, luego de su recambio. Se identificó *T. asahii* en ambos urocultivos. No presentaba otro foco clínico ni otro aislamiento microbiológico en ese momento.

#### Caso Nro. 2:

Paciente de 4 años que requirió internación por quemadura del 60% de la SC por fuego directo secundario a un incendio de la vivienda, asociado a síndrome inhalatorio. Requirió ventilación asistida, inotrópicos y SV desde su ingreso y tratamiento quirúrgico con escarotomías en 4 miembros. Recibió autoinjertos del 45% de su SC. Presentó sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente e infección de la quemadura por *Acinetobacter baumannii* multirresistente para los cuales estaba recibiendo tratamiento antibiótico con colistín y meropenem. En el día 26 de internación, presentó un episodio de fiebre e hipotensión arterial compatible con *shock* séptico. Se tomaron hemocultivos y cultivo diferencial de catéter, que resultaron negativos, y un urocultivo, con informe de sedimento patológico y presencia de levaduras, por lo que se agregó anfotericina B desoxicolato. Se obtuvo desarrollo de *T. asahii* en el urocultivo tomado por punción de SV con técnica estéril, el cual se repitió luego del recambio de la SV y se obtuvo un nuevo resultado positivo para el mismo germen.

Las muestras de orina obtenidas en muestras sucesivas de urocultivo pretratamiento antifúngico y con recambio de la SV se

sembraron para el estudio micológico en agar glucosado de Sabouraud y se incubaron a 37° C y 28° C. Al cabo de 48-72 horas, se observaron colonias características blancas y cremosas de aspecto cerebriforme y que, con el tiempo, se volvieron secas. El estudio microbiológico se realizó mediante el examen en fresco con azul de lactofenol, que evidenció la presencia de artroconidias características de *T. asahii*.

La identificación se realizó según la capacidad de hidrolizar sustratos cromogénicos en presencia de un indicador (CHROMAgar), según la utilización de hidratos de carbono por API 20C AUX (BioMérieux) y según la producción de compuestos nitrogenados (urea).<sup>2</sup>

Al identificarse el *T. asahii*, se modificó el tratamiento antifúngico a voriconazol. Ambos pacientes recibieron tratamiento por 10 días, con buena evolución, y, actualmente, se encuentran en seguimiento ambulatorio por las secuelas funcionales y estéticas secundarias a la quemadura.

#### COMENTARIO

Los pacientes con quemaduras extensas presentan múltiples factores de riesgo que los predisponen a la colonización y/o infección fúngica, entre ellos, las múltiples cirugías, uso de esteroides, presión antibiótica, nutrición parenteral, profilaxis antifúngica, accesos vasculares, neutropenia, sondaje urinario y ventilación mecánica invasiva.<sup>3</sup> El riesgo aumenta en aquellos pacientes con quemaduras de más del 30% de la SC, quemaduras profundas y en aquellos que no han recibido injertos precozmente.

El *T. asahii* es un germen infrecuente en la Unidad de Quemados, y *Candida* spp. son los hongos más frecuentes. En una cohorte prospectiva estudiada en la UCIQ del Hospital Garrahan entre 2007 y 2009, se registraron 48 episodios de sepsis. De los agentes fúngicos, *Candida* spp. fueron los más frecuentes, y se reportaron 2 casos por *T. asahii*.<sup>4</sup>

Dada su ubicuidad y por ser un colonizante habitual del tracto genitourinario, es difícil atribuirle al *T. asahii* un rol patógeno. En un estudio realizado por Taverna et al. en Argentina, se identificó el *T. asahii* como la especie de *Trichosporon* más frecuente causante de infecciones profundas, y el genotipo más frecuente fue el 1.<sup>5</sup>

La identificación del *T. asahii* se realiza, generalmente, sobre la base de sus características

fisiológicas (asimilación de hidratos de carbono, resistencia a la cicloheximida, desarrollo a 37° C) y morfológicas. En el cultivo en agar Sabouraud, se desarrolla formando colonias blancas o cremosas, de aspecto cerebriforme (Figura 1) y se caracteriza por la formación de artroconidias, blastoconidias, hifas y pseudohifas.<sup>6</sup>

La habilidad del *T. asahii* para formar biofilm en materiales protésicos contribuye a su invasividad, ya que le permite evadir la respuesta inmune del huésped y el tratamiento antifúngico.<sup>7</sup>

La identificación precisa es relevante dada la sensibilidad disminuida del *Trichosporon* a la anfotericina B. El tratamiento de elección se modificó a lo largo del tiempo. Ya no se recomienda la anfotericina B porque mostró pobre respuesta y fallas de tratamiento. Las equinocandinas, dada la concentración inhibitoria mínima (CIM) alta del *T. asahii* a este grupo, no constituyen una opción y, además, se documentaron infecciones intra-tratamiento con ellas.<sup>8</sup>

Si bien comités internacionales, como el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) y *European Committee on Antimicrobial Susceptibility*

*Testing* (EUCAST), no establecieron, a la fecha, puntos de corte que permitieran determinar el perfil de sensibilidad para *T. asahii*, varios son los trabajos que demuestran que los valores de CIM para anfotericina son mayores que para las drogas azólicas, que constituyen el tratamiento de elección. Entre estas últimas, diversos autores coinciden en que los valores más bajos de CIM corresponderían a voriconazol.<sup>4,9,10</sup> Este es un antifúngico triazólico utilizado en el tratamiento de *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. y otros hongos. Sus vías de administración son oral y endovenosa. En pediatría, se recomienda una dosis de carga de 9 mg/kg/dosis cada 12 h y luego dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/dosis cada 12 h con el fin de alcanzar niveles plasmáticos  $\geq 1-2 \mu\text{g/ml}$ . Habitualmente, es bien tolerado; los principales efectos adversos son alteraciones visuales dependientes de la dosis, reversibles, como visión borrosa, cambios en la percepción de los colores y/o fotofobia. También se describen aumento en transaminasas hepáticas y reacciones cutáneas, como fotosensibilidad.<sup>11</sup>

Se describen, en la bibliografía, ITU por *T. asahii* como infección nosocomial en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con comorbilidades graves, presencia de SV e infecciones bacterianas concomitantes que requirieron uso de antimicrobianos de amplio espectro.<sup>12,13</sup>

La mortalidad descrita para las ITU por *T. asahii* en algunas series de adultos hospitalizados es del 20-40%, mientras que, para las formas invasivas, asciende a 66-83%, mayor en pacientes neutropénicos o pretérmino.<sup>12,14,15</sup>

Dada su elevada morbimortalidad y que puede preceder a una infección invasiva, es importante mantener un alto índice de sospecha para realizar un correcto diagnóstico y jerarquizar su presencia en las muestras clínicas de los pacientes, especialmente en quemados.

A modo de conclusión, el *T. asahii* es un hongo infrecuente en la Unidad de Quemados.

En los casos presentados, debido a la ausencia de otros aislamientos microbiológicos y a la buena respuesta al tratamiento antifúngico junto con el recambio de SV, se lo asumió como el probable agente causal de la sepsis en ambos pacientes. El voriconazol fue efectivo en ambos pacientes. ■

### Agradecimientos

A todo el equipo de la Unidad Pediátrica de Quemados del Hospital "Juan P. Garrahan".

FIGURA 1. Desarrollo de *Trichosporon asahii* en la muestra de orina del paciente del caso 1



Cultivo de *Trichosporon asahii* en agar Sabouraud. Colonias blancas o cremosas de aspecto cerebriforme.

## REFERENCIAS

1. Tamayo Lomas L, Domínguez-Gil González M, Martín Luengo AI, et al. Infección nosocomial por *Trichosporon asahii* en un paciente quemado crítico. *Rev Iberoam Micol* 2015;32(4):257-60.
2. Biasoli MS, Carlson D, Chiganer GJ, et al. Systemic infection caused by *Trichosporon asahii* in a patient with liver transplant. *Med Mycol* 2008;46(7):719-23.
3. Ha JF, Italiano CM, Heath CH, et al. Candidemia and invasive candidiasis: a review of the literature for the burns surgeon. *Burns* 2011;37(2):181-95.
4. Rosanova MT, Stamboulian D, Lede R. Infecciones en los niños quemados: análisis epidemiológico y de los factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):303-8.
5. Taverna CG, Córdoba S, Murisengo OA, et al. Molecular identification, genotyping and antifungal susceptibility testing of clinically relevant *Trichosporon* species from Argentina. *Med Mycol* 2014;52(4):356-66.
6. Carnovale S, Guelfand L. *Trichosporon asahii*. *Rev Argent Microbiol* 2012;44(3):231.
7. Di Bonaventura G, Pompilio A, Picciani C, et al. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen *Trichosporon asahii*: development, architecture, and antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3269-76.
8. Liao Y, Hartmann T, Zheng T, et al. Break through *trichosporon osisin* patients receiving echinocandins: case report and literature review. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(14):2632-5.
9. Hazirolan G, Canton E, Sahin S, et al. Head-to-head comparison of inhibitory and fungicidal activities of fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, and isavuconazole against clinical isolates of *Trichosporon asahii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(10):4841-7.
10. Mekha N, Sugita T, Ikeda R, et al. Genotyping and antifungal drug susceptibility of the pathogenic yeast *Trichosporon asahii* isolated from Thai patients. *Mycopathologia* 2010;169(1):67-70.
11. Steinbach WJ, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK. Principios de tratamiento antifúngico. In: Kliegman R, Stanton B, Geme J, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.1512-5.
12. Silva V, Zepeda G, Alvarado D. Infección urinaria nosocomial por *Trichosporon asahii*. Primeros dos casos en Chile. *Rev Iberoam Micol* 2003;20(1):21-3.
13. Mattede Md, Piras C, Mattede KD, et al. Urinary tract infections due to *Trichosporon spp.* in severely ill patients in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015;27(3): 247-51.
14. Rodrigues Gda S, Faria RR, Guazzelli LS, et al. Infección nosocomial por *Trichosporon asahii*: revisión clínica de 22 casos. *Rev Iberoam Micol* 2006;23(2):85-9.
15. Vashishtha VM, Mittal A, Garg A. A fatal outbreak of *Trichosporon asahii* sepsis in a neonatal intensive care Unit. *Indian Pediatr* 2012;49(9):745-7.

# Granuloma laríngeo posintubación: una rara complicación de la intubación traqueal en pediatría. Caso clínico

*Post-intubation laryngeal granuloma: a rare complication of tracheal intubation in pediatrics. Case report*

Dra. Giselle Cuestas<sup>a</sup>, Dra. Verónica Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Flavia Doormann<sup>a</sup>, Dr. Patricio Bellia Munzón<sup>a</sup> y Dr. Gastón Bellia Munzón<sup>b</sup>

## RESUMEN

Los granulomas laríngeos son lesiones benignas localizadas en el tercio posterior de la glotis, sobre todo, a nivel de la apófisis vocal del cartílago aritenoides. Típicamente, se asocian a tres factores etiológicos: intubación endotraqueal, uso inapropiado de la voz y/o reflujo gastroesofágico.

La formación de un granuloma laríngeo posintubación es una complicación tardía relacionada con la lesión por la intubación. Es poco frecuente en el niño, en especial, si el período de intubación es corto. Generalmente, es unilateral y produce disfonía, sensación de cuerpo extraño faríngeo y tos. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica cuando la lesión es pediculada o causa compromiso respiratorio.

Se presenta a una adolescente de 14 años que desarrolló un granuloma laríngeo pediculado después de una intubación orotraqueal de menos de 24 horas, el cual se hizo evidente 3 meses después de una cirugía cardíaca. Se describe la patogenia, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de esta patología.

**Palabras clave:** granuloma laríngeo, intubación endotraqueal, pediatría.

## ABSTRACT

Laryngeal granulomas are benign lesions located in the posterior third of the glottis, mainly at the level of the vocal apophysis of the arytenoid cartilage. They are typically associated with three etiological factors: endotracheal intubation, inappropriate voice use and/or gastroesophageal reflux.

The formation of a post-intubation laryngeal granuloma is a late complication related to intubation injury. It is uncommon in the child, especially if the period of intubation is short. It is usually unilateral and produces dysphonia, pharyngeal foreign body sensation and cough. Treatment consists of surgical removal when the lesion is pediculated or causes respiratory compromise.

- 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: 23-3-2017

Aceptado: 17-5-2017

We present a 14-year-old girl who developed a pediculated laryngeal granuloma after orotracheal intubation of less than 24 hours, which was evidenced 3 months after cardiac surgery. We describe the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of this pathology.

**Key words:** laryngeal granuloma, endotracheal intubation, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e315>

**Cómo citar:** Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Granuloma laríngeo posintubación: una rara complicación de la intubación traqueal en pediatría. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):e315-e318.

## INTRODUCCIÓN

Los granulomas por intubación son raros en pediatría.<sup>1,2</sup> Su incidencia se estima en 1 cada 800-1000 intubaciones traqueales.<sup>1</sup> Son más comunes en la cuarta o quinta década de vida y en el sexo femenino.<sup>3,4</sup> Se relacionan, con frecuencia, con la intubación prolongada, pero pueden ocurrir después de un período corto de intubación (menos de 24 horas), por lo que la duración de la intubación no es el único factor determinante para la aparición de la lesión.<sup>1,2,5,6</sup>

Típicamente, son unilaterales y se localizan en la apófisis vocal del cartílago aritenoides.<sup>1,3</sup> Los síntomas aparecen a los 21 días de la extubación aproximadamente y los principales son la disfonía intermitente, la sensación de cuerpo extraño faríngeo, la carraspera, la odinofagia, la tos seca y la fatiga vocal.<sup>3,6,7</sup> Con menor frecuencia, se manifiestan con estridor y dificultad respiratoria.<sup>1</sup> El diagnóstico se confirma mediante el examen endoscópico. Cuando la apariencia es típica, la biopsia no es obligatoria.<sup>3</sup>

La mayoría no son diagnosticados específicamente y se resuelven sin tratamiento.<sup>1</sup> El tratamiento quirúrgico está indicado cuando fracasa el manejo conservador, la lesión es voluminosa y causa obstrucción de la vía aérea o cuando la biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico.<sup>1,6,8,9</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 14 años que consultó al Departamento de Urgencias por disfonía de inicio brusco y tos seca posterior a un episodio de atoramiento con una cápsula de analgésico. Fue derivada a la Sección de Endoscopía por la sospecha de aspiración de un cuerpo extraño.

En el examen físico, no presentaba estridor ni dificultad respiratoria. Como antecedentes, refirió cirugía cardíaca por comunicación interventricular e interauricular e insuficiencia mitral hacía 3 meses, por la cual estuvo intubada 20 horas aproximadamente. Presentaba molestias faríngeas, episodios recurrentes de ahogo nocturno y disfonía intermitente desde hacía un mes.

Se realizó una evaluación endoscópica de la laringe con anestesia local (con fibra óptica flexible) y se visualizó una formación de color parduzco en la subglotis. Con anestesia general (con instrumental rígido), se evaluaron las características de la lesión. Se evidenció una masa redondeada de 1 cm de diámetro aproximadamente, pediculada, de consistencia firme, localizada en la apófisis vocal del cartílago aritenoides izquierdo y que comprometía la luz laríngea en más del 90% (Figura 1). No se observaron signos indirectos de reflujo gastroesofágico.

Se efectuó una resección de la lesión con instrumental frío bajo control endoscópico. Se intubó delicadamente para evitar la ruptura del pedículo y el desplazamiento de la masa a la tráquea, lo que hubiera resultado en la obstrucción de la vía aérea. Se seccionó el pedículo con microtijera y se extrajo la masa con

pinza de copa (Figura 2). Se controló la hemostasia mediante electrocauterización de la base de implantación.

Se logró permeabilizar la vía aérea y se enviaron las muestras a Anatomía Patológica, la cual informó la presencia de tejido de granulación inflamatorio hemorrágico y confirmó el diagnóstico de granuloma por intubación.

No se presentaron complicaciones. Se indicó reposo vocal relativo y se otorgó el egreso hospitalario a las 24 horas. A los 3 meses de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática sin recidiva de la lesión.

## DISCUSIÓN

En el 63% de las intubaciones, se producen lesiones laríngeas, entre las cuales se incluyen el eritema, el edema, la úlcera, el hematoma, la subluxación aritenoidea, el laringoespasma, la alteración de la movilidad cordal, la estenosis adquirida y el granuloma.<sup>6</sup> Los sitios más afectados por el tubo endotraqueal son la apófisis vocal de los aritenoides y la región posterior y lateral del cartílago cricoides.<sup>10</sup>

Los factores predisponentes de las lesiones por intubación pueden ser propios del paciente (anomalía congénita de la vía aérea, cuello corto, obesidad, reflujo gastroesofágico, factores sistémicos que ocasionan hipoperfusión de la mucosa, como anemia, sepsis e hipotensión) o extrínsecos, del tubo endotraqueal (gran tamaño, dureza excesiva), de la intubación (traumática, prolongada) y de la enfermería (sedación insuficiente, excesiva movilización del tubo).<sup>6,10</sup>

El granuloma laríngeo representa del 2,5% al

FIGURA 1. A y B. Granuloma posintubación en la apófisis vocal izquierda (flecha), que bascula dentro y fuera de la luz laríngea



44% de las lesiones por intubación.<sup>6</sup> El contacto del tubo durante la intubación causa un trauma mecánico en la laringe posterior, lo que produce inflamación, erosión y ulceración de la mucosa. En un intento de cicatrización secundaria, se promueve la formación de tejido de granulación; inicialmente, se forma un granuloma sésil y después pediculado.<sup>1,4</sup> La lesión pedunculada puede actuar como una masa que bascula dentro y fuera de la vía aérea y ocasiona compromiso respiratorio.

Los factores principales que contribuyen a la formación del granuloma son la intubación traumática, la presión inducida por el tubo y las características de la laringe femenina, que presenta menor dimensión y mayor contacto de la mucosa con el tubo endotraqueal.<sup>5</sup> De estos factores, el sexo femenino fue el único asociado a nuestro caso.

El inicio de los síntomas puede ser insidioso, aparece semanas o meses después de la extubación.<sup>4</sup> Los granulomas pequeños pueden ser asintomáticos y observarse de forma accidental en la laringoscopia. A medida que crecen, pueden dar síntomas de prurito y dolor de garganta, carraspera, tos seca, sensación de cuerpo extraño, cambios en la voz y/o dificultad respiratoria.

Con el examen endoscópico, se observa tejido de granulación exuberante que forma,

generalmente, una masa redondeada, pediculada y unilateral, de color blanco, rosado o rojizo, de superficie suave o irregular, localizada a nivel de la apófisis vocal.<sup>3,6</sup> Se puede asociar con signos de reflujo faringolaríngeo.

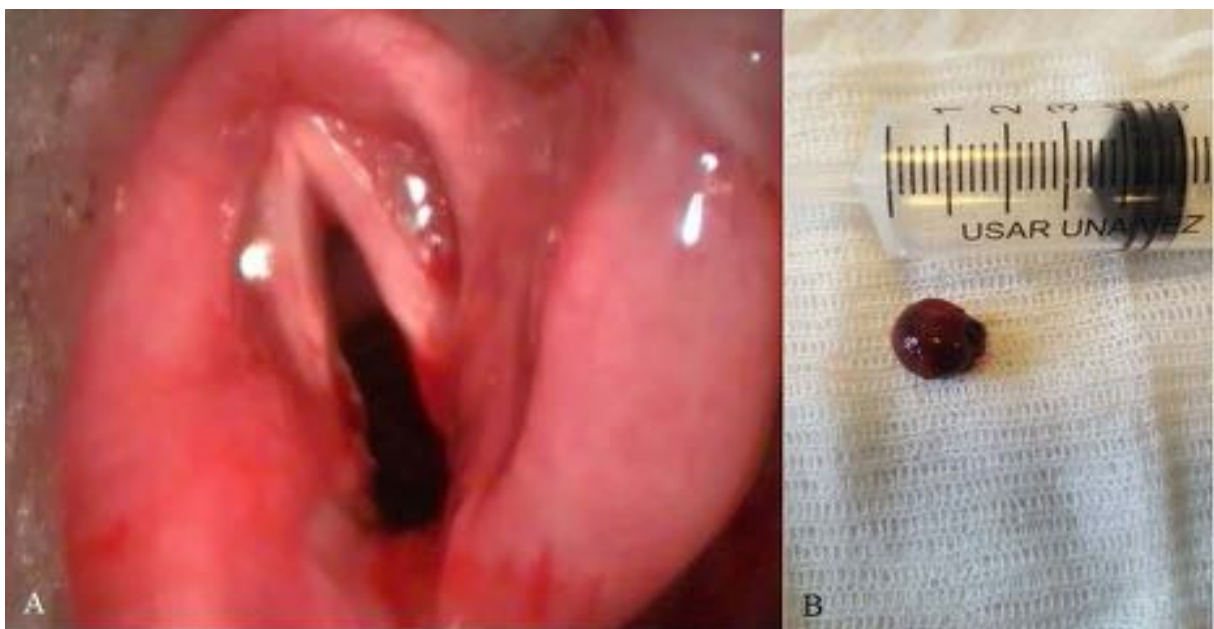
La histología muestra inflamación aguda y crónica con proliferación vascular en el corion. Puede haber hiperplasia y metaplasia del epitelio. No hay células gigantes, por lo cual el término correcto es "tejido de granulación" y no "granuloma".<sup>11,12</sup> Esta lesión no tiene potencial maligno.<sup>11</sup>

El diagnóstico diferencial de granuloma por intubación incluye el granuloma de la apófisis vocal debido a reflujo faringolaríngeo, a mala utilización de la voz y/o, con menor frecuencia, a esclerosis del cartílago aritenoides o a malrotación del aritenoides secundario a parálisis de la cuerda vocal. La presentación clínica, el patrón de afección en la endoscopia y la respuesta al tratamiento definen los factores de riesgo principales en la génesis del granuloma. También se debe diferenciar de la queratosis benigna, el papiloma y otras neoplasias.<sup>3</sup>

Ante un granuloma de la apófisis vocal, es importante detectar la causa y definir los factores de riesgo. El tratamiento de los factores causales es necesario para evitar la recurrencia.<sup>3</sup>

En el granuloma por intubación, el factor causal no se perpetúa, por lo que, generalmente,

FIGURA 2. A. Imagen endoscópica de la laringe después de la microcirugía. B. Granuloma resecado



se observa regresión espontánea en un período de 3 meses.<sup>6</sup> La cirugía se indica cuando hay duda diagnóstica y cuando la lesión es voluminosa y pediculada.<sup>3,4</sup> Cuando el granuloma es sésil, está contraindicada la cirugía debido a la alta tasa de recurrencia.<sup>4</sup>

En nuestro caso, la remoción quirúrgica fue necesaria para establecer el diagnóstico y aliviar los síntomas.

El tratamiento usual consiste en la remoción cuidadosa del granuloma bajo anestesia general utilizando un tubo endotraqueal pequeño que permita visualizar el área quirúrgica lo más claramente posible.<sup>5</sup> Se debe evitar el trauma quirúrgico para no exacerbar la formación del tejido de granulación.<sup>3</sup>

La tasa de recurrencia de los granulomas de la apófisis vocal después de la cirugía varía del 21% al 92%, principalmente, cuando la causa persiste, por lo que el seguimiento es importante.<sup>13</sup>

Como terapias alternativas, se han descrito la inyección local de corticoides y de toxina botulínica y el sulfato de zinc oral.<sup>6,9,14</sup>

Se debe controlar el reflujo faringolaríngeo, si está presente, y realizar un tratamiento foniatrico si hay patrones de abuso vocal.<sup>15</sup>

Es fundamental la prevención. Evitar los factores etiológicos, elegir el tamaño ideal de tubo endotraqueal, evitar la excesiva flexión o extensión cervical, la inmovilización adecuada del paciente y la habilidad y el cuidado en la introducción del tubo son medidas que deben aplicarse para reducir la incidencia de esta y otras complicaciones asociadas a la intubación endotraqueal.<sup>4,6</sup>

Se debe tener en cuenta que el granuloma laríngeo puede desarrollarse después de la intubación traqueal, aunque sea de corta duración, y que la manipulación cuidadosa de la vía aérea es necesaria para evitar esta potencial complicación. La presencia de disfonía u otros

síntomas respiratorios persistentes o recurrentes cuando hay historia de intubación requiere la evaluación endoscópica de la vía aérea para descartar granulomas u otras complicaciones de la intubación. ■

## REFERENCIAS

1. Kelly S, April M, Tunkel D. Obstructing laryngeal granuloma after brief endotracheal intubation in neonates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115(1):138-40.
2. Drosnes DL, Zwillenberg DA. Laryngeal granulomatous polyp after short-term intubation of a child. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(3 Pt 1):183-6.
3. Woo P. Granulation and contact granuloma. En: *Stroboscopy*. San Diego C: Plural Publishing; 2010:203-9.
4. Keiser G, Bozentka N, Gold B. Laryngeal granuloma: A complication of prolonged endotracheal intubation. *Anesth Prog* 1991;38(6):232-4.
5. Altun D, Yilmaz E, Başaran B, et al. Surgical excision of postintubation granuloma under jet ventilation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2014;42(4):220-2.
6. Mota LA, de Cavalho GB, Brito VA. Laryngeal complications by orotracheal intubation: Literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2012;16(2):236-45.
7. Lanás A. Manejo y tratamiento de la disfonía en niños y adultos: Cuándo y cómo. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20(4):477-85.
8. Karkos PD, George M, Van Der Veen J, et al. Vocal process granulomas: a systematic review of treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(5):314-20.
9. Hoffman HT, Overholt E, Karnell M, et al. Vocal process granuloma. *Head Neck* 2001;23(12):1061-74.
10. Monnier P. Acquired post-intubation and tracheostomy-related stenoses. En: *Pediatric Airway Surgery*. Berlin / Heidelberg: Springer; 2011:183-98.
11. Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. Vocal process granuloma of the larynx-recognition, differential diagnosis and treatment. *Oral Oncol* 2005;41(7):666-9.
12. Martins RH, Dias NH, Santos DC, et al. Clinical, histological and electron microscopic aspects of vocal fold granulomas. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75(1):116-22.
13. Carroll TL, Gartner-Schmidt J, Statham MM, et al. Vocal process granuloma and glottal insufficiency: an overlooked etiology? *Laryngoscope* 2010;120(1):114-20.
14. Sun GB, Sun N, Tang HH, et al. Zinc sulfate therapy of vocal process granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(9):2087-90.
15. Emami AJ, Morrison M, Rammage L, et al. Treatment of laryngeal contact ulcers and granulomas: a 12-year retrospective analysis. *J Voice* 1999;13(4):612-7.



# Recomendaciones sobre la prevención de la aspiración de cuerpos extraños orgánicos

## *Recommendations for the prevention of organic foreign bodies aspiration*

Dr. Hugo Rodríguez<sup>a</sup>, Dra. Giselle Cuestas<sup>b</sup>, Prof. Dario Gregori<sup>c</sup>, Lic. Giulia Lorenzoni<sup>c</sup>, Dra. Susana Tortosa<sup>d</sup>, Dr. Máximo Rodríguez D'Aquila<sup>e</sup>, Dr. Juan A. Rodríguez D'Aquila<sup>f</sup>, Dra. Sandra Carrera<sup>f</sup> y Prof. Dr. Desiderio Passali<sup>g</sup>

- a. Servicio de Endoscopia Respiratoria, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
- b. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Buenos Aires, Argentina.
- c. Laboratorio de Métodos Epidemiológicos y Bioestadística del Departamento de Medicina Ambiental y Salud Pública, Universidad de Padua, Padua, Italia.
- d. Endoscopia Respiratoria, Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia", Santa Fe, Argentina.
- e. Fundación Arauz, Buenos Aires, Argentina.
- f. Centro OIR, Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
- g. Departamento de Otorrinolaringología, Universidad de Siena, Siena, Italia.

Correspondencia:  
Dra. Giselle Cuestas:  
giselle\_cuestas@yahoo.com.ar

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-12-2016  
Aceptado: 26-4-2017

### RESUMEN

La aspiración de un cuerpo extraño sigue siendo un problema pediátrico frecuente y potencialmente grave.

La mayoría de los cuerpos extraños en la vía aérea son orgánicos. La educación de los padres y cuidadores sobre los riesgos de asfixia y cómo evitarla es un elemento crucial para reducir la incidencia de estos eventos. El rol del pediatra es clave para promover la prevención.

Se señalan las características principales de los alimentos peligrosos y se presentan recomendaciones sobre comidas apropiadas para la edad, formas adecuadas de preparación de los alimentos y hábitos de alimentación seguros con el fin de disminuir su aspiración.

**Palabras clave:** aspiración de alimentos, cuerpos extraños, prevención, pediatría.

### ABSTRACT

Foreign body aspiration remains a common and potentially serious pediatric problem.

Most aspirated foreign bodies are food. The education of parents and caregivers about choking hazards and how to avoid them is critical to reduce the incidence of these events. The pediatricians play a key role in promoting injury prevention.

We indicate the main characteristics of hazardous food and we present recommendations on age-appropriate meals, adequate forms of food preparation and behavioral rules at mealtimes in order to reduce food choking.

**Key words:** food choking, foreign bodies, prevention, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.512>

**Cómo citar:** Rodríguez H, Cuestas G, Gregori D, et al. Recomendaciones sobre la prevención de la aspiración de cuerpos extraños orgánicos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):512-516.

### INTRODUCCIÓN

La aspiración de un cuerpo extraño (CE) es un evento evitable que se observa, principalmente, en menores de 4 años.<sup>1</sup> En este grupo etario, la

obstrucción de la vía aérea por un CE produce el 7% de las muertes.<sup>2</sup> No solo puede originar la muerte de manera inmediata, sino que, en ocasiones, es causa de lesiones cerebrales graves debidas a la hipoxia.<sup>3</sup> También puede producir enfermedad respiratoria crónica (atelectasias, neumonías, bronquiectasias).

La mayoría de los CE que se aspiran son orgánicos. Los alimentos representan del 60% al 80% de los CE en la vía aérea en los niños, y los más comunes son las semillas y los frutos secos (principalmente, semillas de girasol y maníes).<sup>1,3-7</sup> Con menor frecuencia, son causa de aspiración otros tipos de alimentos, así como una diversidad de objetos inorgánicos pequeños (partes de bolígrafos y de juguetes).

Se estima que, en Estados Unidos de América (EE.UU.), muere un niño cada 5 días con relación a episodios de sofocación con CE de origen alimentario.<sup>3</sup>

La mayoría de los episodios de asfixia ocurren bajo la supervisión de adultos, lo que sugiere que los padres y los cuidadores del niño no reconocen adecuadamente situaciones de riesgo y objetos peligrosos. Los pediatras son una fuente de información confiable y son fundamentales para promover la prevención de la aspiración de CE.<sup>8</sup> La mayor conciencia pública a través de campañas en los medios de comunicación y la educación de los padres y cuidadores podrían reducir la incidencia de la morbimortalidad relacionada con la aspiración de un CE.

## Epidemiología

La tasa de mortalidad y la prevalencia de enfermedades causadas por la aspiración de un CE son más altas en los niños debido a la vía aérea relativamente estrecha y a los mecanismos de protección inmaduros. Los niños menores de 4 años son las víctimas prevalentes por numerosas razones, que incluyen la exploración del ambiente por medio de la boca, la deglución inmadura, la dentadura incompleta y la tendencia a la distracción mientras comen; sin embargo, se ha señalado que el problema es relevante hasta los 14 años.<sup>6,9-11</sup> Es discretamente más común en varones.<sup>3,7,10</sup>

La mayoría de los episodios de asfixia se producen durante la comida o el juego, y, aproximadamente, el 60% de los casos son presenciados por adultos.<sup>2,12</sup> La alta presencia de adultos en el momento de la aspiración demuestra que la prevención primaria tiene un rol clave para evitar este tipo de lesiones.

## Características de los alimentos peligrosos

La gravedad de las lesiones por la aspiración de un CE de origen alimentario está estrictamente relacionada con las características particulares de los alimentos, tales como el tamaño, la forma, la consistencia y la textura, que los hacen propensos a la obstrucción completa de la vía aérea.<sup>1</sup>

FIGURA 1. Cuerpos extraños más frecuentes en la vía aérea: frutos secos y semillas. A. Semilla de girasol en la tráquea. B. Maní en el bronquio fuente derecho. C. Poroto en el bronquio fuente izquierdo. D. Maíz en el bronquio fuente derecho



Las semillas y los frutos secos son los CE más documentados, así como también los más frecuentemente involucrados en los casos que presentan complicaciones y requieren hospitalización (Figura 1). Sin embargo, los CE más a menudo asociados con resultados fatales son las salchichas, seguidas por los caramelos duros y las uvas.<sup>1,13-16</sup>

Los CE de origen vegetal ocasionan complicaciones más temprano que los inorgánicos. Por su contenido oleoso, generan una reacción inflamatoria importante en el árbol bronquial (neumonía lipoidea), que contribuye a la obstrucción temprana de la vía aérea, mientras que la identificación y la extracción endoscópica del objeto son más difíciles.<sup>16</sup> Otros CE no se atascan y pueden generar granulomas (maní).<sup>9</sup> Las semillas que se hidratan (maíz, poroto) se deben extraer lo antes posible, ya que, al absorber humedad, aumentan su tamaño y pueden obstruir la vía aérea.<sup>9,16</sup>

Tanto los alimentos pequeños (frutos secos y semillas) como los grandes (salchichas, trozos de frutas y verduras crudas) son peligrosos: los primeros pueden llegar a la vía aérea antes de que el niño pueda masticarlos, y los voluminosos (ya sea por estar mal cortados o mal masticados) son difíciles de mover en la boca y pueden detenerse a nivel de la supraglotis.

Los CE esféricos y cilíndricos (como las uvas, las aceitunas y los tomates cherry) son, a igual volumen, más peligrosos, ya que se amoldan a las cavidades de la vía aérea y la obstruyen completamente.<sup>9,16</sup>

Los alimentos duros (caramelos), con propiedades de alta elasticidad o lubricidad, representan un nivel significativo de riesgo.<sup>1,15</sup> Las texturas más peligrosas son la fibrosa (apio), la pegajosa (mantequilla de maní) y la compresible (salchichas). Los alimentos duros y fibrosos son difíciles de masticar por la falta de molares, los compresibles son extremadamente peligrosos porque pueden deslizarse hacia la hipofaringe antes de ser masticados y los pegajosos son difíciles de eliminar si quedan atasados en la vía aérea.

Los huesos, con sus bordes afilados, plantean un riesgo significativo de laceración y perforación (Figura 2).

## Recomendaciones para prevenir la asfixia por alimentos

Para establecer las recomendaciones para prevenir la aspiración de alimentos en los niños,

se realizó una revisión de guías de diferentes países.<sup>3,11,17-25</sup>

### Se deben evitar los alimentos peligrosos

Hay algunos alimentos peligrosos que se pueden preparar con el fin de hacerlos más seguros, mientras que otros deben ser evitados hasta que el niño madure. Debe destacarse la falta de conocimiento de este problema en el ambiente familiar e, incluso, escolar. Muchas veces, los alimentos peligrosos están presentes en todo tipo de celebraciones, incluidos los cumpleaños infantiles.<sup>3</sup>

FIGURA 2. A. Radiografía simple cervical. Hueso de pollo en la tráquea (flecha). B. Se visualiza el hueso por debajo de las cuerdas vocales. C. Imagen endoscópica ampliada



Existe un gran desconocimiento sobre la edad de introducción de los frutos secos en la dieta infantil. En el marco del Proyecto Susy Safe en Argentina, se observó que la edad media de los niños que se aspiraron semillas de girasol y maníes fue de 3 años y de 2,7 años, respectivamente.<sup>7,26</sup> Es importante educar y concientizar a los padres sobre el riesgo de dar frutos secos y semillas a menores de 4 años, ya que, a esa edad, no son capaces de masticar y deglutir con alto grado de coordinación.

También se aconseja evitar a esta edad los caramelos duros o pegajosos, la goma de mascar, los bombones y las pastas espesas (crema de chocolate, mantequilla de maní), ya que representan un riesgo de asfixia significativo y no añaden ningún valor nutritivo a la dieta del niño.<sup>3</sup>

### Formas de preparación de los alimentos

Se deben cocinar los alimentos hasta que estén lo suficientemente suaves, tal que permita hacerlos puré con un tenedor y no requieran mucha masticación.

Los alimentos redondos y cilíndricos (como las uvas, las aceitunas, los tomates cherry y las salchichas) son, por su tamaño y forma, extremadamente peligrosos de producir asfixia, por lo cual deben ser cortados de forma longitudinal y en trozos pequeños (aproximadamente, de 5 mm de diámetro) (Figura 3).

FIGURA 3. Formas de preparación de alimentos peligrosos. A y B. Salchicha cortada en forma longitudinal y en trozos pequeños. C. Alimentos redondos (tomates cherry y aceitunas) cortados en trozos de, aproximadamente, 5 mm de diámetro. D. Verduras picadas<sup>17</sup>



Las frutas y las verduras crudas (como la manzana y la zanahoria) deben ser cortadas en trozos pequeños o ralladas.

Se deben retirar los huesos de la carne y las espinas del pescado. Las espinas de pescado (especialmente, los de río) son de gran riesgo a cualquier edad. Es importante no confiarse de los "filetes" denominados "sin espinas".<sup>24</sup>

Se deben quitar las semillas, las pieles y las fibras.

### Hábitos de la alimentación

La alimentación debe ser supervisada por un adulto, en lo posible, sentado a su lado.<sup>25</sup> Los niños deben estar sentados en posición vertical mientras comen y lejos de las distracciones. Nunca deben correr o jugar durante las comidas. No hay que hacer reír o llorar a los niños mientras estén comiendo ni obligarlos a comer. Hay que garantizar un ambiente tranquilo. Hay que enseñar a los niños a comer lentamente y masticar bien. También hay que enseñarles a comer de uno a uno los frutos secos (no a puñados) y a masticarlos de modo adecuado.<sup>3</sup>

No se deben dar alimentos a los niños en un vehículo de transporte.

Se aconseja sostener al bebé mientras se le da un biberón y asegurarse de que el orificio de la tetina no sea demasiado grande (si el biberón está boca abajo, las gotas que caen deben caer una a una y no hacer una corriente).

Se deben servir los alimentos que sean de la textura adecuada para el niño en desarrollo.

Se debe evitar el uso de anestésicos tópicos para el alivio del dolor de la dentición antes de la hora de comer, ya que pueden interferir en la masticación.

### Maniobras de desobstrucción de la vía aérea

La identificación de los alimentos peligrosos, para evitar aquellos que presentan un peligro de asfixia inaceptable, y la preparación adecuada de alimentos peligrosos con el fin de hacerlos más seguros son consejos simples que no pueden ser ignorados en el cuidado de los niños.

Sin embargo, dado que no todos los episodios de ahogamiento pueden prevenirse, se recomienda que los padres y los cuidadores del niño aprendan a realizar maniobras de desobstrucción de la vía aérea, así como maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Si bien se pueden enseñar maniobras sencillas de extracción de CE, se debe aconsejar no realizarlas cuando el niño no está completamente obstruido (es decir, cuando puede movilizar aire adecuadamente, la tos es eficaz, presenta llanto o respuesta verbal y el estado de conciencia está conservado), ya que la maniobra de Heimlich u otros intentos de remoción (golpes en la espalda, búsqueda digital a ciegas en la boca) pueden, sin intención, obstruir completamente la vía aérea.

En casos de obstrucción grave (crisis de asfixia, disnea extrema, tiraje, cianosis, imposibilidad de vocalizar o emitir sonidos, incapacidad de toser eficientemente, si se aprieta la garganta con las dos manos –gesto universal de ahogo– y/o con nivel de conciencia disminuido), se debe solicitar ayuda y realizar las maniobras de desobstrucción de la vía aérea (golpes dorsales y compresiones torácicas en niños menores de un año y golpes dorsales y maniobra de Heimlich en niños mayores de 1 año)<sup>27</sup> (Figura 4).

El estudio realizado por Higuchi et al. destacaba la importancia de brindar información adecuada, especialmente, a madres con niños menores de 12 meses y primerizas.<sup>28</sup>

También, los pediatras y los padres disponen del *Manual de Prevención de Accidentes*, de la Sociedad Argentina de Pediatría, en el que se explica la forma de evitar estos eventos.<sup>24,25</sup>

Además de establecer programas sobre el manejo de la obstrucción de la vía aérea, se deben promover estrictos estándares industriales para recipientes seguros, mejorar el diseño de productos alimentarios peligrosos y colocar etiquetas de advertencia.<sup>1</sup>

FIGURA 4. Maniobras de desobstrucción de la vía aérea. A. Golpes dorsales. B. Compresiones torácicas. C y D. Maniobra de Heimlich



## CONCLUSIONES

La aspiración de un CE orgánico es un evento común en los niños y puede dar lugar a complicaciones graves.

Un número considerable de padres carecen de conocimientos sobre los riesgos de asfixia. La prevención es mejor que el tratamiento. La implementación de estrategias de educación con respecto a conductas seguras es fundamental para prevenir lesiones y necesita ser promovida por los profesionales de la salud.

El rol del pediatra es clave para promover la prevención de la aspiración de CE. En todas las visitas, el pediatra debe informar sobre comidas apropiadas para la edad, formas de preparación de los alimentos para reducir el peligro de asfixia, situaciones de riesgo y control del acceso a objetos peligrosos. ■

## REFERENCIAS

- Sih T, Bunnag C, Ballali S, et al. Nuts and seed: a natural yet dangerous foreign body. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(Suppl 1):S49-52.
- Moreno R, Rufach D, Caprotta G, et al. II Consenso de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica 2006. 3ra parte. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(1):56-66.
- Lluna J, Olabarri M, Domènech A, et al. Recomendaciones sobre la prevención de aspiraciones de cuerpos extraños. *An Pediatr (Barc)* 2017;86(1):50.e1-6.
- Foltran F, Ballali S, Passali FM, et al. Foreign bodies in the airways: a meta-analysis of published papers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(Suppl 1):S12-9.
- Altuntas B, Aydın Y, Eroglu A. Foreign bodies in trachea: A 25-years of Experience. *Eurasian J Med* 2016;48(2):119-23.
- Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, et al. Demora en el diagnóstico de un cuerpo extraño en la vía aérea en los niños. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(3):e69-73.
- Rodríguez H, Cuestas G, Gregori D, et al. Foreign bodies in the airway in children: Experience in Argentina. *Prensa Med Argent* 2015;101:2.
- Moretti C, Foltran F. Prevention and early recognition: the role of family pediatrician. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(Suppl 1):S39-41.
- Rodríguez H, Passali GC, Gregori D, et al. Management of foreign bodies in the airway and oesophagus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(Suppl 1):S84-91.
- Salih A, Alfaki M, Alam-Elhuda D. Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency. *World J Emerg Med* 2016;7(1):5-12.
- Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Prevention of choking among children. *Pediatrics* 2010;125(3):601-7.
- Gregori D, Foltran F, Ballali S, et al. The Susy Safe project overview after the first four years of activity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(Suppl 1):S3-11.
- Feltbower S, McCormack J, Theilen U. Fatal and near-fatal grape aspiration in children. *Pediatr Emerg Care* 2015;31(6):422-4.
- Bamber AR, Pryce J, Ashworth M, et al. Fatal aspiration of foreign bodies in infants and children. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33(1):42-8.
- Altkorn R, Chen X, Milkovich S, et al. Fatal and non-fatal food injuries among children (aged 0-14 years). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(7):1041-6.
- Rodríguez H, Cuestas G, Botto H, et al. Complicaciones debido a la aspiración de cuerpos extraños en niños. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2016;67(2):93-101.
- Prochild. Safe Food for Children (SF4C) MOOC. [Acceso: 2 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.safefood4children.org>.
- Cyr C, Canadian Paediatric Society, Injury Prevention Committee. Preventing choking and suffocation in children. *Paediatr Child Health* 2012;17(2):91-4.
- Australia. Department of Health. Preventing choking on food: children under 4 years of age. Government of South Australia, 2011. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: [http://www.cyh.com/HealthTopics/library/Preventing\\_Choking\\_Fact\\_sheet.pdf](http://www.cyh.com/HealthTopics/library/Preventing_Choking_Fact_sheet.pdf).
- Ministry of Health. Food and nutrition guidelines for healthy infants and toddlers (aged 0-2): A background paper. 4th ed. Wellington: Ministry of Health, 2012. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/food-and-nutrition-guidelines-healthy-infants-and-toddlers-revised-dec12.pdf>.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Nutrition and wellness tips for young children: Provider handbook for the child and adult care food program. Alexandria, 2012. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.fns.usda.gov/sites/default/files/handbookintro.pdf>.
- U.S. Department of Agriculture. Building blocks for fun and healthy meals: A menu planner for the child and adult care food program. Washington: Team Nutrition, USDA, 2000.
- U.S. Department of Agriculture. Feeding infants: A guide for use in the child nutrition programs. Alexandria: USDA, 2001. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: [https://fns-prod.azureedge.net/sites/default/files/feeding\\_infants.pdf](https://fns-prod.azureedge.net/sites/default/files/feeding_infants.pdf).
- Iñón A, Nasta C, Dimarco V, et al. Manual de Prevención de Accidentes. 2.ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2005. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: [http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/manual\\_accidentes.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/manual_accidentes.pdf).
- Iñón A, Dimarco V, Gershanik A, et al. Manual de Prevención de Accidentes. Buenos Aires: SAP, 2001. [Acceso: 27 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/accidentes.pdf>.
- Rodríguez H, Chinski A, Gregori D, et al. El proyecto Susy Safe: una iniciativa internacional encaminada a evitar lesiones asfícticas por cuerpos extraños en los niños. Una convocatoria a la participación. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(4):384.
- Rodríguez H, Cuestas G. Cuerpos extraños en faringe, laringe y tráquea, extracción. En: Iñón A, Vázquez Estévez J, eds. *Urgencias en pediatría. Manual de procedimientos*. Buenos Aires: Panamericana, 2015:151-62.
- Higuchi O, Adachi Y, Adachi YS, et al. Mothers' knowledge about foreign body aspiration in young children. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2013;77(1):41-4.

## Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. Resumen ejecutivo

*Hypochromic microcytic Anemias: Guideline for diagnosis. Executive summary*

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S83>

Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")

### INTRODUCCIÓN

Las anemias microcíticas son las de observación más frecuente en niños. Se deben, fundamentalmente, a trastornos del hierro o a trastornos de la hemoglobina. Si bien la causa más frecuente es la deficiencia de hierro, existe una serie de enfermedades hereditarias del metabolismo de este que son poco conocidas por el médico pediatra y que viene aumentando de modo incesante en los últimos años con la detección de distintas mutaciones. Además, las talasemias y otros trastornos de la hemoglobina son patologías hereditarias de alta frecuencia en nuestro país, pero aún insuficientemente comprendidas por el médico pediatra.

Se detallan, a continuación, los principales aspectos que se abordan en esta guía.

### Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

Involucran, fundamentalmente, al sistema de la hepcidina y a las proteínas regulatorias del hierro. Algunos se manifiestan como anemia microcítica de gravedad variable, mientras que otros llevan a síndrome de sobrecarga de hierro. Esta guía se refiere solo a aquellas que se manifiestan con anemia:

- **IRIDA:** Conocida por sus siglas en inglés de "anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro", esta entidad es la más frecuente dentro de este grupo de patologías raras. Se caracteriza por lo siguiente:
  - Anemia hipocrómica microcítica (por lo general, hemoglobina < 9 g/dL).
  - Volumen corpuscular medio (VCM) muy bajo (por lo general, < 65 fL).
  - Porcentaje de saturación muy bajo (por lo general, < 12%)
  - Ferritina sérica normal o elevada.
  - Absorción intestinal de hierro alterada (evidenciada por la falta de mejoría hematológica luego del tratamiento con hierro oral).

**Cómo citar:** Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 5:S83-S90.

Correspondencia:  
Dr. Hugo Donato:  
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-1-2017  
Aceptado: 18-1-2017

Coordinador: Dr. Hugo Donato

Colaboradores: Dra. María C. Rapetti, Dra. Aurora Feliu Torres, Dra. Viviana Bacciedoni, Dra. Silvia Eandi Eberle, Dra. Alejandra Cedola y Dr. Marcelo Coirini

- Utilización anormal del hierro (evidenciada por una respuesta terapéutica incompleta al hierro parenteral)
- Patrón de transmisión genética recesivo
- Niveles de hepcidina normales o elevados
- **Hipotransferrinemia:** Los pacientes, habitualmente, presentan anemia microcítica hipocrómica desde el nacimiento, junto con niveles, en extremo, bajos de transferrina, porcentaje de saturación del 100%, ferritina sérica elevada, hepcidina disminuida y absorción de hierro aumentada.
- **Mutaciones del transportador divalente de metal 1:** La anemia no responde al tratamiento con hierro oral ni parenteral. Los pacientes tienen niveles elevados de porcentaje de saturación y de ferritina.
- **Anemia sideroblástica congénita:** Es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por la presencia en la médula ósea de eritroblastos en anillo. Hay dos variantes: la de *transmisión ligada al X* y la forma *autosómica recesiva*. Sus principales hallazgos son los siguientes: a) anemia microcítica hipocrómica con amplitud de distribución eritrocitaria elevada, dismorfismo eritrocitario y presencia ocasional de cuerpos de Pappenheimer en la sangre periférica; b) abundantes sideroblastos en anillo en la médula ósea; c) respuesta clínica variable al tratamiento con piridoxina. La enfermedad suele manifestarse desde los primeros meses de vida, aunque puede también comenzar en la niñez tardía o, incluso, en los adultos.
- **Aceruloplasminemia:** Los pacientes presentan anemia leve, bajo porcentaje de saturación, niveles bajos de cobre en suero, ferritina sérica elevada y ausencia de ceruloplasmina detectable en suero. La tríada clásica de esta patología se pone en evidencia en la mediana edad e incluye degeneración retiniana, diabetes mellitus y trastornos neurológicos diversos.

### Trastornos de la hemoglobina

Pueden ser causados por disminución de la síntesis de cadenas (talasemias), por alteraciones en la estructura primaria de estas (hemoglobinopatías estructurales) o por una asociación de ambos factores (hemoglobinopatías talasémicas). Se debe sospechar el diagnóstico de trastorno de hemoglobina en las siguientes situaciones:

- Anemia microcítica hipocrómica persistente

sin respuesta al tratamiento con hierro

- VCM y/o hemoglobina corpuscular media (HCM) disminuidos no atribuibles a ferropenia.
- Cuadro hematológico similar en familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos).
- Antecedentes familiares confirmados de talasemia (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos).

**Síndromes talasémicos:** De acuerdo con el tipo de cadena de globina afectada, las talasemias se clasifican en  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - o  $\delta$ -talasemia; las  $\alpha$ - y las  $\beta$ -talasemias son las de mayor importancia clínica. Si bien los síndromes talasémicos son patologías de distribución universal, su prevalencia es considerablemente más elevada en determinados grupos poblacionales. Para  $\beta$ -talasemia, los genotipos posibles son heterocigota, homocigota o doble heterocigota, que se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor, talasemia menor o talasemia intermedia. Para  $\alpha$ -talasemia, la expresión clínica difiere según la cantidad de alelos anormales heredada y varía desde el portador asintomático hasta la forma homocigota incompatible con la vida. Las formas que se manifiestan con anemia microcítica son portador  $\alpha^0$ -talasemia y enfermedad con hemoglobina H; los portadores de  $\alpha^+$ -talasemia suelen tener solo disminución de VCM y/o HCM.

**Hemoglobinopatías estructurales:** En Argentina, la más frecuente, dentro de su rareza, es la hemoglobina Lepore. En su forma heterocigota, el hemograma es similar a una  $\beta$ -talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino revela una banda anormal de hemoglobina Lepore, que representa 5-15% de la hemoglobina total y que corre a la altura de la hemoglobina S. La prueba de falciformación es negativa. Las formas homocigota y doble heterocigota (hemoglobina Lepore/ $\beta$  talasemia) se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor o intermedia.

**Diagnóstico de trastornos de la hemoglobina:** Requiere de una combinación de técnicas de laboratorio, que deben ser interpretadas en el contexto de la edad y sexo del paciente, de su historia personal, de sus antecedentes familiares y de su origen étnico. El estudio de laboratorio incluye los siguientes métodos:

- *Hemograma:* La hemoglobina está, generalmente, 2-3 g/dL por debajo del valor normal, aunque puede ser normal; el recuento

de eritrocitos es elevado y el VCM y la HCM están disminuidos. La morfología muestra hipocromía, microcitosis, dianocitos a veces, policromatofilia y punteado basófilo.

- *Electroforesis de hemoglobina*: Identifica las bandas correspondientes a hemoglobinas normales (A, A<sub>2</sub> y F) y anormales (S, C, Lepore, etc.). En β-talasemia, se observa aumento de la banda correspondiente a la hemoglobina A<sub>2</sub>. En α-talasemia, la electroforesis es normal. El método, habitualmente, se realiza en medio alcalino. Frente a la aparición de una banda anormal, se debe realizar también en medio ácido para poder identificarla con mayor precisión.
- *Cuantificación de hemoglobina A<sub>2</sub>*: Se puede realizar por distintos métodos. Los valores superiores a 3,5% son confirmatorios de β-talasemia; típicamente, están entre 4% y 6%, aunque pueden llegar, rara vez, hasta 8%. En α-talasemia, el dosaje de hemoglobina A<sub>2</sub> es normal o bajo.
- *Cuantificación de hemoglobina F*: Se observan valores elevados en menos del 30% de los casos de β-talasemia, pero también se pueden ver en otras patologías menos frecuentes.
- *Prueba de falciformación ("sickling")*: Se basa en la característica que presentan los hematíes con hemoglobina S de adoptar una forma falciforme frente a condiciones de hipoxia. Es positiva en los síndromes de hemoglobina S.
- *Tinción con azul brillante de cresilo*: Se utiliza para la búsqueda de hemoglobina H (tetrámero de cadenas β), que se desnaturaliza en presencia del azul brillante y forma cuerpos redondeados característicos ("pelota de golf"). Estos cuerpos se encuentran en porcentaje variable (5-50%) en la enfermedad por hemoglobina H; en portadores de α-talasemias leves, los porcentajes suelen ser más bajos (de 1:1000 a 1:10000 eritrocitos).
- *Pruebas para hemoglobinas inestables*: Las más utilizadas son la prueba del isopropanol (Carrell & Kay) y la prueba de estabilidad térmica. Son positivas en muchas variantes de hemoglobinas inestables, pero no en todas.
- *Estudio molecular*: El estudio molecular de las cadenas α y β permite identificar la mutación que origina el trastorno, tanto en talasemias como en hemoglobinopatías

estructurales. Actualmente, es el método de elección utilizado para el diagnóstico de α-talasemia. En β-talasemia, se debe solicitar, básicamente, frente a los casos en que han dado resultados dudosos las pruebas convencionales o en situaciones que requieran diagnóstico prenatal de la patología. En el caso de las hemoglobinopatías estructurales, es conveniente realizarlo siempre para confirmar el diagnóstico sin margen de error.

- *Estudio del estado del hierro*: El estudio de trastornos de hemoglobina debe siempre incluir la evaluación del estado del hierro, ya que su deficiencia puede llevar a dosajes de hemoglobina A<sub>2</sub> falsamente normales.
- El diagnóstico correcto de un trastorno de hemoglobina implica, como una de sus finalidades principales, dar un consejo genético adecuado sobre la forma de herencia y el riesgo de tener hijos afectados con las formas graves de la enfermedad, como así también evitar tratamientos innecesarios al niño.

#### Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

Se muestran los diagnósticos diferenciales de anemias microcíticas según los resultados de los distintos métodos utilizables.

#### Comentario

Los objetivos principales establecidos al elaborar esta guía fueron básicamente dos. Por un lado, dar a conocer los fundamentos clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de distintos trastornos hereditarios del metabolismo del hierro, con la finalidad de que el médico los tuviera presentes en aquellos casos con diagnóstico dudoso de anemia ferropénica. El segundo objetivo fue concientizar a los pediatras clínicos sobre la necesidad imperiosa de realizar precozmente el diagnóstico de certeza de los distintos trastornos de hemoglobina en todos los miembros del grupo familiar, en los casos en que algún miembro presentara un diagnóstico confirmado de cualquiera de estas enfermedades. De esta forma, mediante el consejo genético adecuado, se podrá disminuir significativamente la aparición de casos nuevos de patologías homocigotas o doble heterocigotas graves (talasemia mayor y otras).



## Guía de práctica clínica: Alergia a picadura de himenópteros en pediatría: actualización de 2017

*Guidelines for Clinical Practice: Hymenoptera sting allergy in children: 2017 update*

Comité de Alergia e Inmunología

### RESUMEN

Las picaduras por himenópteros son frecuentes en la infancia. La mayoría producen reacciones locales, consecuencia de un mecanismo inflamatorio, no alérgico, no tienen progresión y se resuelven con simples medidas terapéuticas.

Las reacciones más extensas, generalmente, están asociadas a mecanismos alérgicos, mediados por inmunoglobulina E. Su máxima expresión, la anafilaxia, presenta síntomas cutáneos, respiratorios, cardiovasculares, digestivos y/o neurológicos, con riesgo de muerte. La prevalencia de anafilaxia en pacientes con mastocitosis sistémica es más alta.

La familia *Hymenoptera*, que incluye hormigas coloradas, abejas y avispas, es la causante de las picaduras de mayor riesgo, potencialmente fatales.

Los pilares del diagnóstico son la historia clínica, la identificación del insecto, y las pruebas diagnósticas cutáneas y/o *in vitro* interpretadas por el especialista en Alergia e Inmunología. La inmunoterapia con veneno es el tratamiento de elección para prevenir reacciones anafilácticas por picaduras de himenópteros.

**Palabras clave:** himenópteros, alergia, anafilaxia, inmunoterapia, mastocitosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S91>

**Cómo citar:** Comité de Alergia. Guía de práctica clínica: Alergia a picadura de himenópteros en pediatría: actualización de 2017. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 5:S91-S98.

## Las humanidades en la medicina: un camino para reflexionar acerca de la práctica clínica

*Humanities in Medicine: a road to reflect on clinical practice*

Subcomisión de Humanidades

### RESUMEN

La medicina de hoy produce insatisfacción en los pacientes y en los profesionales. La queja fundamental es la dificultad del encuentro. Este escenario no permite abarcar la experiencia de los pacientes, de los familiares e incluso de los propios médicos que deben enfrentar la frustración y el agotamiento. La subcomisión de Humanidades de la Sociedad Argentina de Pediatría nace como consecuencia de esta preocupación y toma este tema desde una perspectiva humanística. El espíritu de este grupo es el de generar un espacio institucional para la producción de contenidos, apuntando a promover la sensibilización e incorporación de recursos que prioricen la calidad humana en la práctica profesional.

Este artículo busca reflejar la primera actividad realizada en el 37 Congreso Nacional de Pediatría de 2015: el sustento teórico, el desarrollo de sus objetivos y la participación activa de la audiencia.

**Palabras clave:** humanidades, medicina narrativa, desgaste profesional, comunicación en salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S99>

**Cómo citar:** Subcomisión de Humanidades. Las humanidades en la medicina: un camino para reflexionar acerca de la práctica clínica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 5:S99-S104.

## Colecho en el hogar, lactancia materna y muerte súbita del lactante. Recomendaciones para los profesionales de la salud

*Bedsharing at home, breastfeeding and sudden infant death. Recommendations for health professionals*

Subcomisión de Lactancia Materna y Grupo de Trabajo de Muerte Súbita e Inesperada del Lactante

### RESUMEN

El Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante, junto con la Subcomisión de Lactancia Materna de la Sociedad Argentina de Pediatría, elaboraron nuevas recomendaciones sobre la práctica del colecho, en la cual el niño duerme en la misma superficie junto a su madre, situación que es motivo de controversia. El colecho favorece la lactancia materna, que, a su vez, es protectora de la muerte súbita del lactante. Un pequeño grupo de niños presenta mayor riesgo de muerte súbita del lactante y accidentes fatales durante el colecho en ciertas circunstancias, que incluyen dormir en un sillón o sofá, padres fumadores, ingesta de sedantes, drogas y/o consumo de alcohol, niños prematuros y/o de bajo peso. El colecho en niños alimentados con leche humana, sin los factores de riesgo mencionados y con padres responsables de implementar un ambiente de sueño seguro, no aumenta el riesgo de muerte súbita del lactante.

Esta guía no recomienda taxativamente la prohibición del colecho. Instruye a los profesionales de la salud a propalar a las familias un mensaje balanceado que incluya tanto los riesgos como los beneficios del colecho, lo que les permite a los padres una decisión informada al respecto. El documento señala que la cohabitación sin colecho es el lugar más seguro para los bebés al momento de dormir.

**Palabras clave:** muerte súbita del lactante, lactancia materna, colecho, cohabitación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.S105>

**Cómo citar:** Subcomisión de Lactancia Materna y Grupo de Trabajo de Muerte Súbita e Inesperada del Lactante. Colecho en el hogar, lactancia materna y muerte súbita del lactante. Recomendaciones para los profesionales de la salud. *Arch Argent Pediatr* 2017;115 Supl 5:S105-S110.

Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")

PEDIATRICS 2017 MAY 2. PII: e20170098.  
[Epub ahead of print]

## Dosis de aspirina y prevención de anomalías coronarias en la enfermedad de Kawasaki

Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease

Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, et al.

### Resumen

**Introducción:** el ácido acetilsalicílico (AAS) forma parte del tratamiento recomendado para la enfermedad de Kawasaki (EK). Existen controversias sobre la dosis óptima de AAS a utilizar. El objetivo fue evaluar la no inferioridad del AAS a una dosis antiplaquetaria en la EK aguda para prevenir las anomalías de las arterias coronarias.

**Métodos:** estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo, no aleatorizado; se incluyeron niños de 0 a 10 años de edad con EK aguda, entre 2004 y 2015, atendidos en 5 instituciones de las cuales 2 utilizan en forma rutinaria dosis bajas de AAS (3-5 mg/kg/día) y 3 usan dosis altas de AAS (80 mg/kg/día). La variable de resultado fue la presencia de anomalías de las arterias coronarias definidas como un diámetro con un puntaje Z  $\geq 2,5$ . Se evaluó la diferencia de riesgo de anomalías coronarias de acuerdo a la dosis de AAS. Todos los sujetos recibieron AAS e inmunoglobulina endovenosa dentro de los 10 días del comienzo de la fiebre.

**Resultados:** se incluyeron 1213 sujetos; 848 en el grupo de AAS a dosis alta y 365 en el grupo de dosis baja. No hubo diferencias en el riesgo de anomalías coronarias entre el grupo de dosis baja y el de dosis alta (22,2% vs. 20,5%). La diferencia de riesgo ajustada por confundidores fue 0,3% (IC 95% -4,5% a 5,0%). La diferencia de riesgo ajustada para anomalías coronarias persistentes a las 6 semanas del seguimiento fue de -1,9% (IC 95% -5,3 a 1,5%). El IC 95% de la diferencia de riesgo de anomalías coronarias ajustada por confundidores estuvo dentro del margen preespecificado del 5% considerado como no inferior.

**Conclusiones:** junto con la inmunoglobulina endovenosa, dosis bajas de AAS en la EK aguda no son inferiores a las dosis altas para reducir el riesgo de anomalías coronarias.

### Comentario

El trabajo de Dallaire y colaboradores responde la incógnita de si la dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) dada concomitantemente con la gamaglobulina endovenosa, tiene impacto en el riesgo de desarrollo y/o mantenimiento en el tiempo de lesiones coronarias en pacientes con un primer episodio de enfermedad de Kawasaki.

Los autores plantearon un estudio de no inferioridad, definiendo esta condición si la diferencia entre el grupo que recibía AAS a bajas dosis (3 a 5 mg/kg/d) o a altas dosis (más de 10 mg/kg/d), era menor al 5%.

A pesar de ser retrospectivo, con el consiguiente riesgo de sesgo de indicación, hace muy interesante y válido el estudio, que la asignación a una u otra dosificación se relacionó con el hospital donde se trataba el paciente. Lo adecuado de esta forma de asignación se refleja en que las características de ambos grupos son similares en los datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

Los autores plantearon una análisis por intención de tratamiento (analizar cada paciente según el hospital), pero también controlaron los resultados según la dosis de AAS recibida, ya que algunos pacientes en cada grupo recibían dosis diferentes a las supuestas que hubieran recibido en la institución donde fueron atendidos. Las dos estrategias de análisis muestran resultados muy similares.

Otra fortaleza del estudio es la adecuada revisión de la bibliografía, destacándose la cita del trabajo de Kim y colaboradores, quienes en un análisis retrospectivo, en pacientes tratados en Corea, encontraron un aumento de riesgo de lesiones coronarias en el grupo de dosis alta de AAS. En dicho estudio sí hay un riesgo de sesgo de indicación ya que la dosificación de AAS no responde a condiciones estandarizadas previamente.<sup>1</sup>

Por lo previamente expuesto los hallazgos de los autores permiten definir que utilizar dosis antiagregantes de AAS junto a gamaglobulina, no es inferior a la utilización de dosis elevadas de AAS, en el riesgo de lesiones coronarias, en pacientes con primer episodio de enfermedad de Kawasaki.

Dr. Julián Llera

Jefe de Servicio de Clínica Pediátrica  
Hospital Italiano de Buenos Aires

### Referencias

1. Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, et al. Medium- or higher-dose acetylsalicylic acid for acute Kawasaki disease and patient outcomes. *J Pediatr* 2017;184:125-9.

PEDIATRICS 2017;139(3):e20161411

## Estudio colaborativo multicéntrico para mejorar la atención de niños hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad

A multicenter collaborative to improve care of community acquired pneumonia in hospitalized children

Parikh K, Biondi E, Nazif J, et al.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** la Value in Inpatient Pediatrics Network (Red de Valor de Pacientes Pediátricos Hospitalizados) financió el estudio colaborativo *Improving Care in Community Acquired Pneumonia* (Mejora en la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad –NAC–) destinado a promover el manejo basado en la evidencia de estos niños. Los objetivos fueron: aumentar el uso de antibióticos de espectro reducido, disminuir el uso de macrólidos y disminuir el tratamiento concurrente de neumonía y asma.

**Métodos:** los datos fueron recolectados a través de la revisión de historias clínicas del Departamento de Emergencias, internación y egresos. Los centros revisaron hasta 20 historias en cada uno de los 6 ciclos de 3 meses cada uno. Para evaluar el cambio, se utilizó como primer método el análisis de medias con límites de control  $3\text{-}\sigma$ . El panel de expertos desarrolló un proyecto con medidas, objetivos e intervenciones. A través de seminarios en línea, se difundió un paquete de cambio con herramientas basadas en la evidencia para promover el uso adecuado de los antibióticos y llamar la atención sobre el codiagnóstico de asma y neumonía. Para motivar el cambio se utilizó el acompañamiento por pares y la evaluación comparativa periódica (*benchmarking*).

**Resultados:** se enrolaron 53 hospitales y 48 (91%) completaron el proyecto de 1 año (julio 2014 – junio 2015). Se revisaron en total 3802 historias clínicas; 1842 durante los ciclos basales y 1960 durante los ciclos pos-intervención. La mediana de uso de antibióticos de espectro reducido antes y después aumentó 67% en el DE, 43% en la internación y 25% al egreso. La mediana antes y después, del uso de macrólidos disminuyó en 22% en el DE y 27% en la internación. Se notó una disminución en el codiagnóstico de asma y NAC pero el cambio no fue sostenido.

**Conclusiones:** estrategias de bajo costo, que incluyen el trabajo colaborativo, la evaluación comparativa y el acompañamiento por pares, aumentaron el uso adecuado de antibióticos en un grupo diverso de hospitales para la atención de niños con NAC.

### Comentario

Las infecciones respiratorias agudas bajas se encuentran entre las principales causas de morbimortalidad en niños menores de 5 años en nuestro país y el mundo. La mortalidad posneonatal por causa respiratoria en la Argentina representa 20% de las causas de muerte. La adherencia a guías de práctica clínica del proceso diagnóstico-terapéutico, disminuyendo la variabilidad, constituye la forma de mejorar la calidad asistencial en los distintos escenarios.

Este estudio colaborativo multicéntrico de intervención de 1 año de duración, fue diseñado para promover la atención basada en la evidencia de niños hospitalizados con neumonía adquirida de la comunidad (NAC), promovido por la Red de Valor de Pacientes Pediátricos Hospitalizados, de la Asociación Americana de Pediatría. Sus objetivos fueron: 1. Incrementar la utilización de antibióticos de espectro reducido; 2. Disminuir la indicación de macrólidos; 3. Disminuir el tratamiento concurrente de neumonía y asma.

El método utilizado consistió en: evaluación inicial de 3 ciclos trimestrales, aplicación de paquete de estrategias para cambiar conductas y análisis del impacto del aprendizaje en otros 3 ciclos.

La intervención incluyó seminarios en línea con casos clínicos, comunicación efectiva, set de diapositivas educativas y asesoramiento por expertos individualizados por proyecto. Los temas abarcaban protocolos basados en evidencia para optimización del tratamiento de la NAC, modelos de mejora continua y herramientas para promover cambios de comportamiento en la práctica asistencial.

Los 48 hospitales voluntarios que lo completaron compartieron retroalimentaciones del desempeño individual y comparado con el del conjunto en un entorno digital. Se analizaron resultados y experiencias individuales de sus esfuerzos para afianzar el cambio mientras recibían asesoramiento virtual. Se observó un incremento significativo del uso adecuado de antibióticos en niños hospitalizados al cumplir con los 2 primeros objetivos, no así el último, intrínsecamente complejo de separar.

Este espacio de trabajo articulado en línea, con actores motivados y comprometidos, demuestra que la

*calidad asistencial de niños con NAC puede mejorarse con estrategias comunicacionales y de educación continua electrónica que agregan valor y son de bajo costo. Se posibilitó el entrenamiento y supervisión de profesionales para aumentar la concientización de la importancia de implementar guías de recomendación clínica, y evitar riesgos y costos innecesarios.*

Dra. Alicia Halac

Coordinadora de Gestión de Calidad

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

## Referencias

- 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.
- Handy LK, Bryan M, Gerber JS, et al. Variability in antibiotic prescribing for community-acquired pneumonia. *Pediatrics* 2017;139(4). Epub 2017 Mar 7.
- Wilson KM, Torok MR, Localio R, et al. Hospitalization for community-acquired pneumonia in children: effect of an asthma codiagnosis. *Hosp Pediatr* 2015;5(8):415-22.

---

PEDIATRICS 2017 MAY;139(5). pii: e20164091. Epub 2017 Apr 3

---

## Efectividad de la vacunación durante el embarazo para prevenir el coqueluche en los niños

Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis

Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP.

## Resumen

**Introducción:** la vacunación contra *Bordetella pertussis* durante el embarazo se recomienda para proteger a los recién nacidos aunque hay información limitada sobre la efectividad de la vacuna con toxoide tetánico, diftérico y pertussis acelular (Tdap), antes de la primera dosis de vacuna anti diftérica-tetánica-pertussis acelular (DTaP) del niño y durante el primer año de vida de los niños que recibieron esta vacuna.

**Métodos:** estudio retrospectivo de cohorte de niños nacidos en la Red Kaiser Permanente Northern California desde 2010 a 2015. Se estimó la efectividad de la vacunación contra *B. pertussis* en la madre para proteger al recién nacido en los primeros 2 meses de vida y en el primer año de vida de acuerdo a cada dosis de DTaP recibida.

**Resultados:** entre 148981 niños, la efectividad

de la vacuna Tdap administrada a la madre fue 91,4% (IC 95% 19,5-99,1) durante los primeros dos meses de vida y 69% (IC 95% 43,6 a 82,9%) en el primer año de vida. La efectividad de la vacuna fue 87,9% (IC 95% 41,4 a 97,5%) cuando los niños no tenían ninguna dosis de DTaP, 81,4% (IC 95% 42,5 a 94,0%) entre 1 y 2 dosis, 6,4% (IC 95% -165,1 a 66,9%) entre 2 y 3 dosis y 65,9% (IC 95% 54,5 a 87,8%) después de las 3 dosis de DTaP.

**Conclusiones:** la vacunación materna con Tdap fue altamente protectora contra la pertussis infantil, especialmente en los primeros 2 meses de vida. Incluso después de la dosis infantil de DTaP hubo evidencia de una protección adicional por la vacunación materna en el primer año de vida. Este estudio apoya fuertemente la recomendación actual de los EE. UU. de administrar vacuna Tdap durante cada embarazo.

## Comentario

*La infección por Bordetella pertussis puede afectar a personas de cualquier edad, pero es particularmente virulenta en lactantes pequeños. En los primeros meses de vida la protección está dada fundamentalmente por anticuerpos maternos, ya que la vacunación se aplica luego de los 2 meses y la efectividad es baja con las primeras dosis de vacuna. Si la madre no es vacunada con triple acelular de adultos (Tdap) durante el embarazo, los anticuerpos maternos del lactante declinan sustancialmente a las 6 semanas de edad y son indetectables a los 4 meses. Se vio que los lactantes de madres vacunadas en el embarazo con Tdap presentaban alto nivel de anticuerpos antes de recibir la primera dosis de triple acelular pediátrica (DTaP).*

*La estrategia de vacunar en el embarazo es relativamente reciente y fue difícil implementarla por las dudas que suscitaba la seguridad de su utilización en esta población.*

*Sin embargo, demostró ser segura y, de aplicarla en el primer embarazo, pasó a ser aplicada en cada embarazo para asegurar un alto nivel de anticuerpos circulante en la madre y por ende mejor pasaje al feto. En nuestro país se incorporó en 2013 como estrategia en la embarazada en el primer embarazo, dado el pico de casos ocurridos durante 2011 y 2012; luego en 2014 se indicó un refuerzo a los 3 años durante el embarazo y en 2015 se indicó en cada embarazo.*

*Este es un estudio poblacional retrospectivo que agrega evidencia sobre una gran base poblacional de la efectividad en la vida misma de la utilización de vacuna Tdap en el embarazo para prevenir el síndrome coqueluchoide en el lactante analizando dos períodos, los primeros 2 meses y el primer año de vida. Se*

demonstró un alto nivel de efectividad del 88% para prevenir coqueluche en infantes antes que reciban su primera dosis de DTaP, y una protección del 69% extra para el primer año de vida luego de que estos recibieran sus vacunas con DTaP.

Además no se halló evidencia de efectividad de la vacunación materna post-parto. Esto reafirma la importancia de su indicación por parte de los obstetras especialmente a las 27 a 36 semanas.

Dra. Adriana Parra

Médica pediatra infectóloga asistente.

Coordinadora del Centro de Vacunas

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

## Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(7):131-5.
- Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(5):136-8.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(41):1424-6.
- Winter K, Nickell S, Powell M, et al. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):3-8.
- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384(9953):1521-8.

---

PEDIATRICS. 2017 APR;139(4). Epub 2017 Mar 10

## Bacteriemia en niños de 3 a 36 meses de edad después de la introducción de las vacunas conjugadas antineumococo

Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines

Greenhow TL, Hung YY, Herz A.

## Resumen

**Antecedentes y objetivos.** En junio de 2010 la

Kaiser Permanente Northern California reemplazó la vacuna conjugada 7-valente antineumococo (VCAN 7) por la vacuna conjugada 13-valente (VCAN 13). Nuestros objetivos fueron comparar la incidencia de bacteriemia en niños de 3 a 36 meses en 3 períodos: pre-VCAN 7, post-VCAN7/pre-VCAN 13 y post-VCAN.

**Métodos.** Se trató de un estudio retrospectivo con datos médicos electrónicos de los cultivos de sangre realizados en niños de 3 a 36 meses de vida en la Kaiser Permanente Northern California desde Septiembre 1 de 1998 a Agosto 31 de 2014 en pacientes en el Departamento de Emergencias y en las primeras 24 horas de hospitalización.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio, 57 733 hemocultivos de sangre fueron recolectados en la población de niños entre 3 a 36 meses. La implementación de rutina de la inmunización con la vacuna conjugada contra neumococo resultó en el 95,3% de reducción de la bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* que disminuyó desde 74,5 de 3,5 por 100 000 niños por año en el período post-VCAN 13. Con la disminución del neumococo, otros gérmenes como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, y *Staphylococcus aureus* causaron el 77% de bacteriemia. El 76% de todas las bacteriemias en el período post-VCAN 13 ocurrieron por esas bacterias.

**Conclusiones.** En EE. UU. las inmunizaciones rutinarias han hecho que las bacteriemias en niños previamente sanos sea un evento raro. Como la incidencia de bacteriemia por neumococo ha disminuido, *E coli*, *Salmonella* spp, y *S aureus* han aumentado en forma relativamente importante. Nuevas guías son necesarias para niños febriles en la atención ambulatoria.

## Comentario

*El Streptococcus pneumoniae es uno de los principales gérmenes causantes de enfermedad grave en los niños a nivel mundial. Es el responsable de bacteriemia, neumonía, meningitis, sinusitis y otitis media aguda. Presenta alta mortalidad con una elevada tasa de secuelas asociadas.*

*Previo a la vacunación universal era el primer agente causal de neumonía en la infancia y de meningitis fuera de los brotes epidémicos por Neisseria meningitidis. Los factores de riesgo señalados por OMS/OPS son: el hacinamiento, déficit de vacunas específicas, ausencia de lactancia natural, bajo peso al nacer, desnutrición, barreras al acceso a la consulta y derivación oportunas y, en algunas regiones, déficit de vitamina A.*

*En huéspedes inmunocomprometidos el S. pneumoniae conlleva un mayor riesgo de provocar infecciones invasivas, incluyendo a los niños con asplenia funcional o anatómica, SIDA, otros compromisos inmunes graves, diabéticos, nefrópatas, trasplantes de órganos sólidos, enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas, condiciones todas para las cuales el CDC de Atlanta recomienda el uso de la vacuna polisacárida 23 valente a partir de 2 años de edad.*

*En EE.UU. antes de la vacunación infantil universal con vacuna antineumocócica conjugada, el S. pneumoniae era el causante de 17.000 casos de enfermedad invasiva cada año en niños menores de cinco años de edad. La incorporación al calendario de la vacuna conjugada contra neumococo, redujo la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en un 60 a 90 por ciento en aquellos niños menores de dos años, y una disminución de 84% y 67% en la incidencia de bacteriemia causada por S. pneumoniae y bacteriemia en general.*

*En nuestro país la vacuna contra neumococo ingresó al calendario en 2012, y con su incorporación tuvimos un descenso de casi el 60 por ciento en los casos de meningitis y neumonía. principalmente en menores de 1 año en el 2012 y en menores de 2 años en 2013.*

*En este trabajo se demuestra que luego de la incorporación de la vacuna las bacteriemias por neumococo en chicos entre los 3 a 36 meses fueron poco frecuentes encontrándose si un aumento de otros gérmenes como: E coli, Salmonella spp y S aureus con relativa importancia. Esto sería un motivo para revisar las guías sobre el manejo del lactante febril en esta etapa de la vida.*

Dr. José Marcó del Pont

Sección de Infectología Pediátrica. Departamento de Pediatría  
Profesor Asociado del Instituto Universitario  
Hospital Italiano de Buenos Aires

## Referencias

- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Introducción de la vacuna conjugada contra el neumococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2011.
- Gentile A, Bakir J, Bialorus L, et al. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en la incidencia de neumonía consolidante en menores de 5 años en el partido de Pilar, Buenos Aires: estudio de base poblacional. Arch Argent Pediatr 2015;113(6):502-9.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES/CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

## Tendencias de nacimientos por repitencia de embarazos y uso de anticoncepción posparto entre las adolescentes - Estados Unidos, 2004-2015

Trends in repeat births and use of postpartum contraception among teens - United States, 2004-2015.

Dee DL; Pazol K; Cox S; Smith RA; et al. MMWR/ April 28, 2017/Vol. 66/Nº 16

### Resumen

La maternidad adolescente (uno o más nacidos vivos antes de los 20 años) pueden tener consecuencias negativas sanitarias, sociales y económicas para la madre y sus niños. Partos adolescentes repetidos (dos o más nacidos vivos antes de los 20 años) pueden limitar la habilidad de la madre para aprovechar oportunidades educacionales o laborales, y es más probable que tengan recién nacidos pretérminos o de bajo peso que en el primer parto.

A pesar de la declinación histórica en la tasa de partos adolescentes en EE. UU. durante 1991-2015, de 61,8 a 22,3 partos cada 1000 mujeres de 15-19 años de edad, muchas adolescentes continúan repitiendo su maternidad.

El American College of Obstetricians and Gynecologists y la American Academy of Pediatrics recomiendan que los clínicos aconsejen a las mujeres (incluyendo adolescentes) durante el cuidado prenatal acerca del espacio intergenésico y el uso de contraceptivos postparto, incluyendo la seguridad y efectividad de métodos reversibles de larga duración que pueden ser iniciados inmediatamente postparto.

Para ampliar investigaciones previas que evalúen patrones y tendencias en el uso de anticonceptivos de parto repetitivo y postparto entre adolescentes con un reciente nacimiento vivo, el CDC analizó datos de natalidad del National Vital Statistics System (2004 y 2015) y del Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS; 2004-2013).

El número y proporción de partos adolescentes que fueron partos repetidos disminuyó de 2004 (82 997; 20,1%) a 2015 (38 324; 16,7%); en 2015, el porcentaje de partos adolescentes que fueron partos repetidos varió por estado de 10,6% a 21,4%. Entre los adolescentes sexualmente

activos con un recién nacido vivo reciente, el uso postparto de métodos anticonceptivos efectivos (dispositivos intrauterinos e implantes anticonceptivos) se incrementó de 5,3% en 2004 a 25,3% en 2013; sin embargo, en 2013, aproximadamente uno de cada tres reportó usar un método menos efectivo (15,7%) o no usar nada (17,2%).

Las estrategias que aborden integralmente las necesidades sociales y de salud de los padres adolescentes pueden facilitar el acceso y el uso de métodos anticonceptivos efectivos y colaborar en prevenir embarazos adolescentes repetidos.

### Comentario

La OMS propone para la prevención de embarazos no planificados y de intervalos intergenésicos cortos durante los primeros 12 meses después del parto, estrategias de "Planificación familiar posparto" (PFPP).<sup>1,2</sup> Esto contribuye a que las mujeres espacien y limiten embarazos en el futuro, y a la disminución de las tasas de mortalidad materna e infantil.

Muchas adolescentes que cursan el período de 0 a 12 meses posparto desean evitar el embarazo pero no usan métodos anticonceptivos y no reciben orientación adecuada prenatal y postnatal.

La Academia Americana de Pediatría, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) señalan que los dispositivos anticonceptivos reversibles de acción prolongada son las opciones más eficaces para evitar el embarazo entre las adolescentes sexualmente activas. Son seguros, fáciles de usar, bien tolerados, y rentables.<sup>3,4</sup>

Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración incluyen el implante subdérmico de etonogestrel y el dispositivo intrauterino (DIU).

El Ministerio de Salud los ofrece gratuitamente y ambos métodos pueden utilizarse en el postparto inmediato, pero como no ofrecen ninguna protección contra el VIH/sida y otras infecciones de transmisión sexual, recomienda el uso del doble método con el preservativo.<sup>5,6</sup>

El artículo que presentamos refiere los datos que el CDC analizó de 30 estados y Nueva York para medir el uso de anticonceptivos posparto entre las adolescentes <20 años. Los métodos anticonceptivos se clasificaron en tres niveles de efectividad basados en el porcentaje de usuarias que se embarazaron durante el primer año de uso típico: las que usaron los más eficaces se embarazaron en un porcentaje menor al 1%, las que usaron los moderadamente eficaces, 6%-10%, las que usaron los menos eficaces, más del 10%. Los métodos

anticonceptivos más eficaces fueron el dispositivo intrauterino y el implante anticonceptivo. Pero su uso para evitar un segundo embarazo no es frecuente y varía según el lugar.

Para aumentar su acceso en el posparto inmediato es necesario tener servicios amigables que ofrezcan orientación en sexualidad y respeten la confidencialidad de los padres adolescentes, cuenten con los insumos necesarios y cuyos profesionales conozcan la gama completa de métodos anticonceptivos.

Dra. Diana Pasqualini

Directora del Programa de Actualización Salud Integral del Adolescente (Presencial en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez), desde 1996 hasta la actualidad. Facultad de Medicina, UBA.

### Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Planificación familiar. Nota descriptiva. Ginebra: OMS; 2016. [Acceso: 19 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/es/>
2. Organización Mundial de la Salud. Estrategias para la Programación de la Planificación Familiar Posparto. Ginebra: OMS; 2014. [Acceso: 19 de junio de 2017]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112766/1/9789243506494\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112766/1/9789243506494_spa.pdf)
3. Allen S, Barlow E. Long-Acting Reversible Contraception: an Essential Guide for Pediatric Primary Care Providers. *Pediatr Clin N Am* 2017; 64(2):35969.
4. Ott MA, Sucato GS. Pediatrics Contraception for Adolescents. *Pediatrics* 2014;134(4):e1257-81.
5. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Consejerías en salud sexual y salud reproductiva. Propuesta de diseño, organización e implementación. Buenos Aires; Ministerio de Salud de la Nación; 2014. [Acceso: 19 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/medfam/2015/3.pdf>
6. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación presenta nuevo anticonceptivo destinado a adolescentes. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2014. [Acceso: 19 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/prensa/index.php/articulos/lista-de-slide-de-destacados/2110-ministerio-de-salud-de-la-nacion-presenta-nuevo-anticonceptivo-destinado-a-adolescentes>

JAMA PEDIATR. 2017 JUN 1;171(6):564-572

### **Rendimiento académico, función motora y comportamiento, 11 años después del uso de Citrato de Cafeína en el tratamiento de la apnea del prematuro. Un seguimiento de 11 años en un estudio clínico aleatorizado**

Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal Caffeine Citrate therapy for apnea of prematurity. An 11-year follow-up of the cap randomized clinical trial

Schmidt B, Robin S. Roberts RS, et al.

#### **Resumen**

**Importancia.** La terapia de citrato de cafeína para apneas de la prematuridad reduce la prevalencia de displasia broncopulmonar, retinopatía grave, y alteraciones en el neurodesarrollo a los 18 meses y podría mejorar la motor función motora a los 5 años.

**Objetivo.** Evaluar si la terapia neonatal con cafeína está asociada con la mejoría de resultados funcionales a los 11 años.

**Diseño, lugar, participantes.** Un estudio de seguimiento fue realizado en 14 hospitales académicos en Canadá, Australia y el Reino Unido desde Mayo 7 de 2011, a Mayo 27 de 2016, en niños de habla inglés y francés quienes fueron enrolados en el estudio aleatorizado, placebo-controlado de Cafeína para Apnea de la Prematuridad entre Octubre 11 de 1999, y Octubre 22, 2004. Un total de 1202 niños con peso al nacer de 500 a 1250 g fueron elegibles para ese estudio; 920 (76.5%) tuvieron datos adecuados de la variable principal de resultado.

**Intervenciones.** Administración de Citrato de Cafeína o placebo hasta que la farmacoterapia para la apnea del prematuro ya no fue necesaria.

**Variable principal y medidas.** El deterioro funcional fue una combinación de mal rendimiento académico (definida como al menos 1 puntaje estándar mayor de 2 debajo de la media en el *Wide Range Achievement Test-4*), discapacidad motora (definido como rango del percentilo 5 del *Movement Assessment Battery for Children – Second Edition*), y problemas en el comportamiento (definidos con el *Total Problem T score\_2 SD above the mean on the Child Behavior Checklist*).

**Resultados.** Entre los 920 niños (444 niñas y 476 varones; edad media 11,4 años [rango intercuartilo, 11,1-11,8 años]), las tasas combinadas de discapacidad funcional no fueron

significativamente diferentes entre los 457 niños asignados a recibir cafeína comparado con los 463 niños asignados a recibir placebo (145 [31,7%] vs. 174 [37,6%]; el *odds ratio* ajustado fue 0,78; 95%CI, 0,59-1,02;  $P=,07$ ). Con todos los datos disponibles, incluidos los 24 de los participantes del ensayo sueco, las tasas de pobre rendimiento académico en 1 o más de 4 *subtests* (66 de 458 [14,4%] vs. 61 de 462 [13,2%]; *odds ratio* ajustado, 1,11; 95%CI, 0,77-1,61;  $P=,58$ ), y problemas en el comportamiento (52 de 476 [10,9%] vs. 40 de 481 [8,3%]; *odds ratio* ajustado 1,32; 95%CI, 0,85-2,07;  $P=,22$ ) fueron ampliamente similares entre el grupo que recibió cafeína y el que recibió placebo. Sin embargo, la terapia con cafeína estuvo asociado con una reducción del riesgo de discapacidad motora comparado con placebo (90 de 457 [19,7%] vs. 130 de 473 [27,5%]; *odds ratio* ajustado, 0,66; 95%CI, 0,48-0,90;  $P=,009$ ).

**Conclusiones y relevancia.** La terapia con cafeína para la apnea de la prematuridad no redujo significativamente la tasa combinada de discapacidades académicas, motoras, y del comportamiento, pero estuvo asociada con la reducción del riesgo de discapacidad motora en niños de 11 años de edad que tuvieron muy bajo peso al nacer. A las dosis usadas en este estudio, la cafeína neonatal fue efectiva y segura en niños con edades en la mitad de la escolaridad.

#### **Comentario**

*La administración de Metilxantinas en la denominada apnea del prematuro, ha sido empleada en las unidades neonatales desde hace más de 30 años. Su principal mecanismo de acción es el de la inhibición de la Adenosina a través del proceso de desfosforilación del adenosín monofosfato (AMP). Asimismo, desde la dosis de carga, la cafeína aumenta la actividad diafragmática y el volumen tidal en prematuros. Los resultados han sido muy beneficiosos por lo cual se mantiene como el principal tratamiento de las apneas. En un principio se emplearon Teofilina y Aminofilina y luego de un par de años fueron reemplazadas por la Cafeína. Aunque los resultados de las tres son similares, la cafeína tiene varias ventajas, en especial porque es más segura ya que con las dosis recomendadas no suele presentar efectos colaterales y además, no es necesario medir las concentraciones plasmáticas debido a que tiene un margen muy amplio entre la concentración terapéutica y la tóxica. Múltiples estudios han evaluado la eficacia de la cafeína en prematuros con apneas, desde sus resultados en el período neonatal como los que se observan a largo plazo. Un importante estudio incluyó*



más de 5000 neonatos pretérminos muy pequeños y encontraron que la cafeína administrada en los primeros dos días disminuía la frecuencia de displasia broncopulmonar, y también la mortalidad cuando comenzaba después del tercer día en prematuros extremos que tenían una muy elevada probabilidad de presentar apneas,<sup>1</sup> aspectos que fueron similares en otra investigación.<sup>2</sup> Desde años recientes se comenzaron a publicar estudios bien diseñados sobre los efectos a mediano y largo plazo de la cafeína en el neurodesarrollo.<sup>3-5</sup> El grupo que formó parte del "Caffeine for Apnea of Prematurity" (CAP TRIAL) se destacó en varias investigaciones sumamente importantes y observó un mejor desarrollo neurológico a los 18 meses en los niños que recibieron cafeína. No obstante, a los 5 años no encontraron diferencias significativas en el neurodesarrollo, excepto una disminución de la alteración en el control de la coordinación motora.<sup>4</sup>

En el presente estudio, el mismo grupo continuó la evaluación de la cafeína hasta los 11 años de edad, en una investigación que participaron 14 hospitales de Canadá, Australia y el Reino Unido. Realmente, significa un excepcional estudio al poder mantener el seguimiento de 1200 niños en edades más avanzadas. Sus resultados confirman lo que hallaron a los 5 años en cuanto a que no observaron diferencias en el rendimiento académico y en el comportamiento, pero reafirmaron que el grupo que recibió cafeína presentó

una significativa reducción del riesgo de discapacidad motora comparado con placebo (19,7% vs. 27,5%, OR ajustado 0,66; 95% CI, 0,48-0,90; P= ,009). En un futuro cercano esperamos tener nuevos estudios en edades mayores, que podrán evaluar otros aspectos de interés en jóvenes y adultos.

Dr. José. M. Ceriani Cernadas

Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires  
Consejo de Publicaciones, Sociedad Argentina de Pediatría

## Referencias

1. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015;169(1):33-8.
2. Patel RM, Leong T, Carlton DP, et al. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2013;33(2):134-40.
3. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007;357(19):1893-902.
4. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012;307(3):275-82.
5. Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(7):791-9.

*Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Maternidad  
Director: Prof. José C. Lozano*

## HEMORRAGIAS CEREBRALES EN EL RECIEN NACIDO

POR LOS DÑAS.

PROF. ELIAS HALAC Y J. J. HALAC

Las hemorragias cerebrales obstétricas del recién nacido, son aquellas que se producen durante el parto o en los días subsiguientes al mismo. Estas es necesario diferenciarlas, de las paquimeningitis hemorrágicas del lactante, descritas por Robert, Debré y Georges Semelaigne, que no se relacionan ni dependen del parto. Nosotros estamos de acuerdo con dichos autores, que ambas afecciones tienen diferente etiología, patogenia, etc.

Comenzamos nuestro estudio hace cuatro años recopilando los casos de hemorragias cerebrales del recién nacido producidas en el Instituto de Maternidad de Córdoba. Hemos seguido uno por uno investigando los antecedentes fisiológicos y patológicos.

1° En la madre: embarazos, partos y reacciones de Wassermann, Kahn y Kline, para conocer la influencia de la lúes y cualquier otra afección sobre los mismos.

2° En el niño hemos buscado los distintos factores que lo predisponen a este accidente: prematurez, debilidad congénita, hipovitaminosis (C y K), y fragilidad vascular.

Estudiamos detalladamente el parto, sea éste espontáneo o artificial y en este último caso, las maniobras que se hubieren hecho.

Los casos que hemos tomado para esta publicación son solamente aquellos que fallecieron durante el parto o después de él por la misma causa. Dentro de éstos, hemos hecho el diagnóstico clínico en muchos de ellos.

La punción lumbar no fué posible en algunos, en otros no dió resultado (en blanco) y en un último grupo no la hicimos deliberadamente. Creemos que no es indispensable para el diagnóstico. Más

aún, puede ser contraproducente y hasta peligrosa en algunos casos. Como diagnóstico no es terminante, salvo su positividad y como tratamiento no tiene gran valor. Puede aumentar la hemorragia por la descompresión que produce.

Podemos afirmar que, quien ha visto algunos niños con hemorragia cerebral, no le será difícil diagnosticarla, con los síntomas clínicos únicamente. En más de una oportunidad, a pesar que el recién nacido presentara otra afección, pudimos constatar los que pertenecían a la hemorragia cerebral y que luego fueron confirmados por la autopsia.

Los factores etiopatogénicos de las hemorragias cerebrales, son múltiples.

Confesaremos que muchas veces es difícil encontrarlos. En otros casos tenemos un conjunto de causas etiológicas reunidas: en la madre, en el parto y en el niño. Si bien hasta hace poco, se hablaba en primer lugar del parto como causa preponderante, debemos nosotros hacer resaltar, que el factor predisponente del niño resulta de gran importancia. Su conocimiento constituirá una nueva fuente profiláctica y terapéutica. Estamos actualmente investigando la importancia de las alteraciones cuantitativas, de la vitamina C, del tiempo de protrombina y la fragilidad capilar del recién nacido. Estos factores pueden a nuestro criterio, ser parte de las causas predisponentes del mismo para la hemorragia cerebral, tanto en el prematuro como en el recién nacido a término. Esto será motivo de otra publicación próxima.

Hemos dividido nuestros casos en dos grupos:

1° *Fallecidos*: Con diagnóstico clínico y confirmados en la autopsia.

2° *Vivos*: A) Con síntomas clínicos certeros (con punción) y curados clínicamente; B) Posibles hemorragias cerebrales (asfixia).

Este trabajo tratará sobre el grupo N° 1, es decir, de niños que han muerto durante el parto o después de él, con diagnóstico de hemorragia cerebral y confirmado por la autopsia. Debemos hacer la salvedad, que en algunos casos, por razones especiales, ésta no se pudo hacer y a pesar de la certeza que teníamos del diagnóstico clínico, no fueron incluidos en este trabajo. Los casos confirmados de hemorragias cerebrales son 59 sobre 149 niños autopsiados (fallecidos por distintas causas), durante los años 1939, 40 y 41, es decir, 39,59 % sobre el número de autopsia. Esta cifra es mayor a la que otros autores como F. Deluca publica en su trabajo sobre "Las hemo-

— 344 —

rragias en los recién nacidos". Este autor sobre 770 autopsias, encuentra 134 con hemorragia cerebral, es decir, 17,40 %.

Es interesante relacionar el número de las hemorragias cerebrales con la cantidad total de partos producidos durante el mismo tiempo. De 5812 partos hechos en el Instituto de Maternidad, hemos extraído el material de este trabajo, que asciende en total a 186 entre vivos y muertos, con hemorragia cerebral. Volvemos a recordar que los porcentajes arriba mencionados son sobre casos que fallecieron de hemorragia cerebral y se les hizo autopsia, por lo tanto, excluimos aquellos que viven y que representan una cifra alta sobre el total (127).

Siendo nuestro fin llegar a una profilaxis de las hemorragias cerebrales, hemos pensado que sería un tema de interés investigar los posibles factores etiológicos.

Enumeraremos las principales causas maternas y del parto que tienen influencia en la producción de la hemorragia cerebral.

- 1° Primiparidad y multiparidad.
- 2° Presentaciones.
- 3° Distocias: a) partes blandas; b) partes duras.
- 4° Intervenciones.
- 5° Lúes y otras.
- 6° Trastornos menstruales.

#### 1° PRIMIPARIDAD Y MULTIPARIDAD

En el total de 5812 partos, 2423 corresponden a primigestas y primíparas (los hemos colocado en un solo grupo) y 3394 a multiparas.

Los casos fallecidos con hemorragia cerebral en las primeras, son 30 (partos artificiales y espontáneos), es decir, 1,27 %, mientras que en las segundas son 29, es decir, 0,85 %. Esta diferencia no es debida a la mayor frecuencia de partos artificiales en las primíparas, tenemos que en 34 partos artificiales 19 son de multiparas y 15 de primíparas. En los espontáneos, 15 de primíparas y 10 de multiparas.

#### PRIMIPARAS SIN INTERVENCION

*Primera observación:* B. C. N. 1059/40.

*Antecedentes hereditarios:* Nada de particular; marido sano.

*Antecedentes fisiológicos:* Normales.

*Antecedentes patológicos:* Enfermedades eruptivas. Wassermann: Negativa; Kahn standard, negativa; presuntiva, +; Kline: negativa.

*Antecedentes obstétricos:* Dos abortos provocados.

*Embarazo actual, normal.*

*Pelvimetría externa:* Normal, embarazo de 8 y 1/2 meses.

*Parto:* Presentación O. D. P. Estado general y obstétrico durante el parto: normales; hubo alteraciones de los latidos fetales. Período de dilatación, 12 horas; período de expulsión, 1 hora.

*Niño:* Nace asfítico, respira con dificultad; se le hacen baños, se le coloca lobelina, en la sala de partos y se lo manda a la sección niños para su observación y tratamiento.

*Sexo:* masculino. Peso, 2.700 gr. Talla, 50 cm. Diámetros de la cabeza, O. M., 14; O. F., 11,8; S. O. B., 97; S. O. F., 98; B. P., 93; B. T., 85; el perímetro S. O. F., 32 y el O. F., 33.

*Estado del niño en los días subsiguientes:*

*Primer día:* Cianosis (más marcada en la región peribucal) quejido continuo, hipertonia muscular; latidos cardíacos normales. Arritmia respiratoria. Aparato digestivo, nada de anormal, se le indica hielo a la cabeza, calor local, inmovilizarlo, vitamina C. coaguleno.

*Segundo día:* Los mismos síntomas, exagerándose las contracturas de las extremidades, se sigue con el mismo tratamiento.

*Cuarto día:* Cianosis marcada, no puede tragar, somnolencia, hipertonia generalizada, fontanela hipertensa.

*Quinto y sexto días:* Los mismos síntomas y peor estado general.

*Séptimo día:* Fallece.

*Diagnóstico clínico:* Hemorragia cerebral. Protocolo de autopsia, múltiples hemorragias pequeñas a nivel de la cisura de Silvio.

*Segunda observación:* B. C. N. 372/40.

*Antecedentes hereditarios:* Todos los partos de la madre terminaron artificialmente con fórceps. Marido sano.

*Antecedentes personales:* Sin importancia. Wassermann, negativa. Kahn standard y presuntiva, negativas. Kline D. E., negativas.

*Antecedentes obstétricos:* Dos abortos provocados. Embarazo actual normal. Pelvimetría externa, normal. Embarazo a término. Parto: presentación O. I. A. estado general durante el parto, normal. No hubo manifestaciones de sufrimiento fetal en ningún momento. Período de dilatación, 17 horas y 35 minutos. Período expulsivo, 30 minutos. Al nacer el niño no se consigue reanimarlo; latidos cardíacos con una frecuencia de 30 por minuto; se hace respiración artificial, baños y lobelina en la sala de partos, no se pudo hacer respirar.

*Sexo:* femenino. Peso, 3.350 gr. Talla, 50 cm. Diámetro de la cabeza: O. M., 14; O. F., 11,5; S. O. B., 9; S. O. F., 10; B. P., 95; B. T., 85. Perímetro a nivel del diámetro S. O. F., 31, y del O. F., 34.

*Protocolo de autopsia:* Desgarro de la tienda del cerebro.

— 346 —

En ambos casos no encontramos ningún antecedente patológico anterior al embarazo, ni en el mismo. El parto fué espontáneo en ambos casos con período de dilatación y de expulsión, sin embargo, los dos niños, el primero a los 7 días y el segundo al nacer, fallecieron con diagnóstico de hemorragia cerebral clínicamente el primero y en la autopsia los dos. El único antecedente que podemos hacer resaltar es la primiparidad de ambas. Döderlein hace notar que la paridad deja modificaciones morfológicas y funcionales que asientan especialmente en el canal del parto que hacen que el pronóstico del mismo sea completamente diferente entre primíparas y múltiparas.

Estos factores que cambian el pronóstico del parto, también actúan sobre el niño y si a esto agregamos las alteraciones de orden patológico o constitucional (predisposición), que puede traer consigo, esto puede explicar la frecuencia mayor de las hemorragias cerebrales en las primíparas.

## 2° PRESENTACIONES

Las presentaciones viciosas son causas de maniobras durante el parto (extracciones, versiones, forceps), que producen traumatismos obstétricos especialmente en el feto, los que sumados a veces, al factor predisponente patológico o constitucional del niño, determinan hemorragia cerebral. Los partos espontáneos en las presentaciones viciosas traen también alteraciones de la fisiología obstétrica y acarrear trastornos sobre el feto.

<i>Presentación</i>	<i>Total de partos</i>	<i>Fallecidos por H. C.</i>	<i>%</i>
Vértice .....	1927	33	0.58
Pelviana .....	227	15	6.60
Cara .....	27	2	7.40
Frente .....	9	3	33.33

En este cuadro vemos los porcentajes de niños fallecidos por hemorragia cerebral según las presentaciones; así vemos que las presentaciones de vértice producen menor mortalidad por hemorragia cerebral 0,58 %, mientras que las presentaciones de frente producen la mayor mortalidad: 33,33 %.

Los casos de presentación de vértice, 16 son de posición derecha de los cuales 12 artificiales y 4 espontáneos; 17 izquierdas, 4 artificiales y 13 espontáneos. Hacemos resaltar que las presenta-

ciones izquierdas fueron casi todas anteriores y las derechas posteriores.

En las presentaciones pelvianas, 9 terminan con parto artificial y 6 con parto espontáneo, los de cara y frente son todos partos artificiales.

*Primera observación:* B. C. N. 852/39.

*Antecedentes hereditarios:* Sin importancia. Trastornos menstruales.

*Antecedentes obstétricos:* Un aborto espontáneo (de 6 meses); tres partos espontáneos (largos); tres partos artificiales (forceps).

*Antecedente del embarazo:* Calambres, acidez gástrica. Pelvimetría externa, normal.

*Parto:* Presentación nasoderecha transversa, libre no encajada. No hay sufrimiento fetal. A pesar de la dinámica uterina normal, la presentación no progresa, se intenta transformar en vértice o cara, pero no se consigue; se hace versión interna y gran extracción pelviana.

El niño nace con síntomas de asfisia azul y luxación de hombro izquierdo. En la sala de partos se hacen baños, respiración artificial, lobelina, consiguiendo que respire con dificultad y lo envían a la sección niños.

*Sexo:* Femenino. *Peso:* 3.700 gr. *Talla:* 50 cm. *Diámetro O. M.,* 13; *O. F.,* 11; *S. O. B.,* 9,5; *S. O. F.,* 10,5; *B. P.,* 9,4; *B. T.,* 8. Evolución del niño en los días subsiguientes.

*Primer día:* Cianosis, hipotermia, bradicardia, arritmia respiratoria. Pérdida de sangre por la boca, contractura muscular, quejido, no traga. Estado general grave. Se hace diagnóstico clínico de hemorragia cerebral.

*Segundo día:* Los síntomas anteriores se exageran y fallece.

*Tratamiento:* Inmovilización, hielo en la cabeza, calor local, coaguleno y vitamina C.

*Protocolo de autopsia:* Desgarro de la tienda del cerebelo, hematoma en la región axilar y en la región retrolaríngea.

*Segunda observación:* B. C. N. 1935/40.

*Antecedentes hereditarios:* Nada de importancia. Trastornos menstruales. Wassermann, negativa. Kahn standard y presuntiva, negativas. Kline D. E., negativas.

*Antecedentes obstétricos:* Un parto gemelar y uno de vértice.

*Embarazo actual:* Normal. Pelvimetría externa: Normal.

*Parto:* Presentación S. I. T. *Periodo de dilatación,* 28 horas. *Periodo de expulsión,* 2 horas. Se hace maniobra de Mauriceau.

*Niño:* Nace con síntomas de asfisia. En la sala de partos se hace respiración artificial, baños, lobelina, oxígeno y carbógeno. Se le envía a sección niños.

*Sexo:* masculino. *Peso,* 4.200 gr. *Talla,* 52 cm. *Diámetro:* *O. M.,* 14; *O. F.,* 12,5; *S. O. B.,* 10; *S. O. F.,* 11,8; *B. P.,* 10,4; *B. T.,* 9. *Perímetro a nivel del diámetro S. O. F.,* 36; y del *O. F.,* 37.

— 348 —

Estado del niño.

*Primer día:* Cianosis marcada, fontanela tensa, bradicardia quejido continuo, hipotermia, no deglute. Punción positiva.

*Segundo día:* Continúa con los síntomas anteriores.

*Tercer día:* Cianosis, quejido continuo, bradicardia, fontanela muy tensa, se agrega contractura generalizada y convulsiones.

*Cuarto día:* Fallece.

*Diagnóstico de autopsia:* Desgarro de la tienda del cerebelo.

Citamos estas dos observaciones solamente con el objeto de demostrar que las anomalías de las presentaciones dan origen a trastornos del parto o distocias; así E. Bumm dice: "que rigurosamente fisiológico es tan sólo el parto en presentación de vértice. Todas las desviaciones de esta presentación típica llevan en sí mayores peligros para la madre o para el feto y deben ser consideradas como anormales".

J. Comby, atribuye gran mortalidad fetal a la presentación pelviana modalidad de nalga y sobre todo si es en primíparas o con feto grande. Así en 4 presentaciones pelvianas con hemorragia cerebral (por desgarro de la tienda del cerebelo), 3 son de modalidad de nalga. Cita dos de estos casos y hace resaltar que no hubo asfixia intensa ni larga, capaz de explicar las graves lesiones intracraneales y por otra parte dice que "el trauma obstétrico fué poco importante, quedando por considerar la debilidad del niño".

### 3° DISTOCIAS

#### A) De la dinámica uterina o de partes blandas.

Las alteraciones de la dinámica uterina obrando como único factor o bien dando lugar a maniobras secundarias (forceps, gran extracción, uso de antiespasmódicos, etc.), determinan primero: partos con período de dilatación y de expulsión muy prolongados o demasiado cortos; ambos resultan traumatizantes para el feto.

De los 59 casos, en 24 hubo alteraciones de la dinámica uterina. En 27 fué normal. En 5 casos no hemos podido tener datos, y en 3 se hizo cesárea al comienzo del trabajo de parto.

*Primera observación:* B. C. N. 1967/40.

*Antecedentes hereditarios:* Madre fallece por hemorragia postpartum.

*Antecedentes fisiológicos:* Normales. Antecedentes patológicos, nada de particular. Edad, 23 años. Antecedentes obstétricos: un aborto provocado de 2 1/2 meses.



Embarazo: Mareos, acidez gástrica, pelvimetría externa normal.

Parto: Presentación O. I. T.

Período de dilatación: 40 horas, como no se consigue mejorar el estado de la dinámica uterina y comienza a manifestarse síntomas de sufrimiento fetal, se hace dilatación manual y se extrae el feto con forceps.

Estado del niño al nacer: Asfixia. En la sala de partos se hace baños, lobelina. Se reanima a los 20 minutos y se lo envía a la sección niños para su observación.

Peso: 3.400 gr. Sexo: femenino. Talla, 49. Diámetro, 13, 10,5, 10,2, 9,5 y 8,5.

Evolución del niño:

*Primer día:* Cianosis, hipotermia, bradicardia, quejido continuo, fontanela de tensión normal; no traga.

*Se hace diagnóstico clínico de:* Hemorragia cerebral.

*Se indica:* Inmovilización, hielo, calor local, vitamina C y coaguleno.

*Segundo día:* Se exageran los síntomas anteriores y el niño fallece.

*Protocolo de autopsia:* Desgarro bilateral de la tienda del cerebelo. Hemorragia supra e infratentorial.

*Segunda observación:* B. C. N. 55/40.

*Antecedentes hereditarios, familiares, fisiológicos y patológicos:* Nada de particular. Wassermann, negativa. Kahn standard y presuntiva, negativas.

*Antecedentes obstétricos:* Primigesta. Embarazo: edema, várices, vómitos, mareos, útero desviado a la izquierda, presentación O. D. P. bolsa rota 43 horas antes del parto.

Parto: No hay sufrimiento fetal; total del trabajo de parto, 74 horas. Fatiga materna, se termina el parto con forceps. El niño al nacer respira con dificultad. Sexo masculino. Peso, 3.500 gr. Talla, 47 cm. Diámetro: 14, 11, 9,6, 11, 9,3 y 7,8.

*Primer día:* Cianosis, bradicardia, equimosis en la conjuntiva ocular.

*Segundo día:* Bradicardia, hipotermia, hipertonia muscular; no traga.

*Tercer día:* Los síntomas anteriores se exageran, convulsiones clónicas.

*Cuarto día:* Desaparecen las convulsiones. Fallece.

*Se hizo diagnóstico clínico de:* Hemorragia cerebral.

*Protocolo de autopsia:* En región subdural, gran coágulo localizado en la región frontal y parietotemporal.

Son dos casos en que la dinámica uterina alterada, ha dado lugar a partos artificiales (ambos casos con forceps), y los niños fallecieron por hemorragia cerebral.

— 350 —

David Berdeal Avila y Delio Aguilar Giraldes, estudian 3 casos de hemorragia cerebral por perturbaciones de la dinámica uterina y concluyen diciendo: "Insistimos nuevamente sobre la importancia que debe asignarse a las perturbaciones de la dinámica uterina durante el trabajo de parto susceptibles de determinar, por sí solas, graves lesiones cerebromeningeas en el recién nacido".

#### B) *De partes duras (pélvis ósea).*

Siempre se atribuyó a las distocias por pélvis óseas de ser las causantes de muchas hemorragias cerebrales del recién nacido.

Comenzado el parto, las contracciones uterinas hacen progresar el feto a través del canal óseo y blando, si existe una alteración del primero que determina una desproporción pélvico-fetal, debemos imaginarnos que el choque continuado de la cabecita contra el plano óseo constituye un trauma intenso y capaz por las deformaciones que produce en la misma determinar desgarros de los vasos intracraniales.

Sobre 56 niños nacidos de madres con pélvis óseas distócicas, 3 fallecen por hemorragia cerebral, es decir, 5,35 %.

En nuestros casos no constituye una de las causas más importantes de hemorragia cerebral y lo atribuimos a un diagnóstico prepartum de dichas distocias que guía a una intervención precoz e impide el trauma sobre el feto.

En los 59 niños fallecidos por hemorragia cerebral, 3 nacen de madre con distocias óseas, es decir, 5,08 %, cifra muy inferior a la de muchos autores.

#### 4° INTERVENCIONES

Todas las causas arriba mencionadas impiden muchas veces que el parto sea espontáneo, exigiendo la terminación artificial de éste, con diferentes intervenciones, según el caso clínico. Estas intervenciones agravan muchas veces el estado de la madre como el del hijo, por los traumatismos que acarrearán sobre ambos.

Las causas de orden obstétrico, son las que producen mayores y más graves traumatismos, porque actúan sobre un terreno materno-fetal en estado de sufrimiento y por consiguiente una inferioridad de condiciones tanto anatómicas como funcionales. Sin embargo, existen casos de indicación de la intervención sin sufrimiento previo de uno ni de otro. Estos casos se presentan en las cardiopatas o baci-losas, siendo la indicación puramente de orden profiláctico, la que puede también en ciertos casos producir trastornos más o menos

graves, sea por la misma intervención o por una fragilidad o propensión adquirida del feto en su vida intrauterina, ocasionada por la enfermedad crónica de la madre que repercute sobre la nutrición y el desarrollo de aquél.

En los mismos 59 casos, 34 son artificiales y 25 espontáneos; en los primeros tenemos 19 de forceps, 11 de gran extracción y 3 cesáreas.

El total de forceps hechos en los 3 años, es de 324, es decir, que fallecen con hemorragia cerebral por forceps 5,86 %. Tenemos 98 de gran extracción, incluyendo en los que se hace versión y gran extracción, mueren con esta maniobra y por hemorragia cerebral 11,22 %. En 39 cesáreas fallecen con el mismo diagnóstico 7,68 %.

*Primera observación:* B. C. N. 2084/41.

*Antecedentes de la madre. Antecedentes hereditarios y fisiológicos:* Nada de importancia. Trastornos menstruales. Wassermann, negativa. Kahn presuntiva y standard, negativas. Kline, negativa.

*Antecedentes obstétricos:* Primigesta de 22 años.

*Embarazo actual:* Pelvimetría externa normal. Presentación S. I. T. Parto: Dinámica uterina normal. Sufrimiento fetal, por lo que se hace gran extracción pelviana. La intervención resulta dificultosa. El niño respira bien al nacer. Sexo: masculino. Peso, 3.150 gr. Talla, 51 cm. Diámetro: 13, 11,5, 13, 11, 9,5, 8,3, 33 y 35.

*El primer y segundo días del nacimiento el niño permaneció con la madre, ya que no presentaba ninguna alteración de importancia.*

*Tercer día:* Crisis de cianosis, convulsiones, estrabismo, contractura fontanela tensa.

*Cuarto y quinto días:* Los mismos síntomas.

*Sexto día:* A los síntomas anteriores se agrega quejido continuo.

*Séptimo día:* Se exageran los síntomas anteriores.

*Octavo día:* Estado general grave.

*Noveno día:* Fallece.

*Tratamiento:* Inmovilización, hielo, coaguleno, vitamina C y vitamina K, bebida de luminal.

*Protocolo de autopsia:* Desgarro de la tienda del cerebelo.

*Segunda observación:* B. C. N. 475/39.

*Antecedentes:* Nada de importancia Wassermann, negativa. Kahn standard y presuntiva, negativas. Chediack, negativa.

*Embarazo:* Vómitos, mareos, pelvimetría externa, normal. Presentación O. D. P.

*Parto:* Distocia de contracción (espasmo de cuello), se indica forceps. Se hace primera toma llevando la presentación de O. D. P. a O. D. T. debido a que no se consigue el descenso de la cabeza; se tiene

— 352 —

que hacer una nueva toma, descendiendo y rotando la cabeza a O. P. Se hace una tercera toma en directa.

Niño que respira con dificultad, asfíctico. Peso, 3.650 gr. Sexo: masculino. Talla, 52 1/2 cm. Diámetro: O. M., 15; O. F., 12,7; S. O. B., 9,7; S. O. F., 14,2; B. P., 9,5; B. T., 8,3.

*Primer día:* Cianosis, arritmia respiratoria, hipotermia, estrabismo, convulsiones, bradicardia.

*Segundo día:* Fontanela tensa, los síntomas anteriores se exageran. Fallece.

*Diagnóstico clínico:* Hemorragia cerebral.

*Tratamiento:* Inmovilización, coaguleno, cebión, hielo, calor.

*Protocolo de autopsia:* Desgarro de la tienda del cerebelo.

En estos casos, el traumatismo producido por la versión y gran extracción en el primer caso, el forceps en el segundo, explica que fué intenso y capaz por sí solo de determinar la hemorragia cerebral.

Demelin y Devraigne, refiriéndose a la etiología de la hemorragia cerebral dicen que ella se produce primero: en niños bien desarrollados a término y normales; segundo: en prematuros, débiles, enfermos, malconformados. En el primer caso son casi siempre de origen traumático debido a aplicación de forceps: que exigen esfuerzos enérgicos, extracciones manuales de la cabeza última, después de versiones internas; la maniobra de Mauriceau (verificada con brusquedad, sobre todo si la flexión perfecta de la cabeza no ha sido asegurada o si la dilatación del cuello no ha sido completa), lesiona los vasos meníngeos.

Nuestros casos están de acuerdo con la opinión de estos autores, ya que de los 34 partos artificiales con hemorragia cerebral tenemos 6 prematuros y 28 a término, pero agregamos que las causas por la que se indica la intervención (distocias, paridad, presentación), se suman a ésta, para determinar la hemorragia cerebral.

Los niños extraídos por cesárea, no están sometidos a las 10, 20 ó más horas de trabajo de parto, tampoco al paso por las vías del canal, causas suficientes para traumatizar el feto. Sin embargo, de 39 niños extraídos por cesárea, mueren 3 por hemorragia cerebral; 2 de ellos son prematuros.

*Primer caso:* Peso, 2.300 gr. Talla, 46 cm. (cesárea indicada por tumor previo; se hizo al comienzo del parto).

Respiró bien al nacer, pero a las pocas horas se constata cianosis, bradicardia, espuma sanguinolenta por la boca. El segundo día, a los síntomas anteriores se agrega un quejido continuo e hipotermia, falleciendo al tercer día con diagnóstico de hemorragia cerebral que se

confirma con la autopsia. Protocolo de autopsia: Hemorragias sub-arraenoideas (en la cara externa de ambos hemisferios).

*Segundo caso:* Niño de 1.800 gr. Sexo: masculino (cesárea indicada por pelvis total y generalmente estrecha); nace asfíctico, indicándose baños y lobelina.

*Primer día:* Quejido continuo, cianosis, vómitos porráceos.

*Segundo día:* Los síntomas anteriores más marcados, agregando hipotermia y convulsiones.

*Tercer día:* Fallece; diagnóstico clínico: hemorragia cerebral.

*Diagnóstico de autopsia:* Hemorragia múltiple de cerebro y otros órganos.

*Tercer caso:* Niño de 3.650 gr. de peso; 50 cm. de talla (cesárea indicada por placenta previa oclusiva), el niño respira bien al nacer. A las 4 horas de nacer: cianosis, bradicardia, hipotermia, quejido continuo.

*Segundo día:* Los síntomas anteriores, vómitos porráceos, convulsiones.

*Tercer día:* Los mismos síntomas.

*Cuarto día:* Contractura generalizada y fallece.

*Diagnóstico clínico:* Hemorragia cerebral.

*Diagnóstico de autopsia:* Desgarro de la tienda del cerebelo.

En los 3 casos, no se puede atribuir a ningún trauma la hemorragia cerebral, ya que la intervención (cesárea), se hace al comienzo del parto. En los 2 primeros, la prematuridad del feto puede ser un factor suficiente, pero en el tercero es un niño nacido a término; no hubo durante las intervenciones maniobras traumatizantes.

Hess J. H. explica la hemorragia cerebral de niños nacidos con cesárea por el cambio brusco de la presión.

Las causas maternas locales que hemos enumerado obran sobre el feto en el momento del parto, no así ciertas afecciones de orden general (lúes, toxicosis gravídicas, afecciones cardíacas, etc.), que actúan sobre el feto mucho antes, determinando alteraciones en la constitución de los tejidos, predisponiéndolo a las afecciones del recién nacido.

#### 5° LUES Y OTROS

La lúes constituye la etiología de múltiples afecciones del recién nacido. Actúa sobre el embrión desde el momento que la circulación placentaria se establece, determinando alteración en la constitución del mismo, que puede producir su muerte en cualquier época del

embarazo, otras veces el desarrollo intrauterino del feto alcanza el séptimo u octavo mes dando lugar a los prematuros, o bien el embarazo llega a término con un niño débil congénito unas veces y aparentemente normal otras.

Frecuentemente las lesiones se localizan en algunos órganos con preferencia. En gran parte de las malconformaciones congénitas se debe investigar antecedentes, ya que suele ser su causa la heredoñies.

Actualmente vemos rara vez la forma florida de la sífilis congénita. Ahora debemos buscarla, sospecharla, cuando tenemos pequeños síntomas.

Como consecuencia de los tratamientos mejor llevados y más intensos, tenemos menos abortos, prematuros o malconformaciones congénitas, quedando posiblemente alguna influencia de la sífilis sobre la constitución de los tejidos, alteración que no se manifiesta al examen clínico, pero que suele aparecer en la evolución de la vida del niño por cualquier síntoma inespecífico. La lúes suele modificar la constitución de las paredes vasculares (tejido, por el cual tiene predilección), determinando fragilidad de los mismos y altera la función normal de muchos órganos que sumados a cualquier otro factor, son capaces de producir la ruptura de los vasos, esto es lo que sucede en algunos casos de hemorragia cerebral y que dan reacciones positivas en la madre.

En 25 partos espontáneos, 5 tienen reacciones positivas, es decir, 22,72 %, en 17 casos dan negativa 77,27 %, y en 3 casos no se hicieron las reacciones.

En 34 partos artificiales, tenemos 6 con reacciones positivas, es decir, 33,33 % y 12 con reacciones negativas, es decir, 66,76 %, en 16 casos no se hicieron dichas reacciones.

Si bien el porcentaje de estos últimos es mayor en lúes, debemos recordar sin embargo, que aquí hubo además traumatismos obstétricos producidos por las intervenciones, que pueden ser causa directa o desencadenante de la hemorragia cerebral.

#### TOXICOSIS GRAVIDICAS

Considerando que el feto hasta su nacimiento constituye como una parte del organismo materno, todo factor tóxico que obra sobre ella lo hace también sobre aquél; así tenemos que en niños que nacen muertos de madres eclámpticas, se encuentra en la autopsia, lesiones semejantes a las que se observan en los órganos de las mujeres fallecidas por esta afección.

#### OTRAS CAUSAS

En nuestros casos no tenemos madres con antecedentes cardiacos, ni bacilosos. ¿Pueden actuar éstos sobre el feto predisponiéndolo a una hemorragia cerebral?

A continuación relatamos un caso de una madre epiléptica cuyo niño fallece con hemorragia cerebral.

B. C. N. 200/41.

*Antecedentes hereditarios:* Sin importancia; marido sano.

Wassermann, Kahn y Kline, negativas.

*Antecedentes patológicos:* Epilepsia desde chica.

Durante el embarazo ha tenido ataques de epilepsia.

Pelvimetría externa, normal. Presentación O. D. T. Período de dilatación, 4 horas 40 minutos. Período expulsivo, 30 minutos.

Dos horas y media antes de expulsarse el feto, la madre tiene un ataque de epilepsia. Los latos fetales antes del ataque eran normales; después del ataque se alteran y dejan de auscultarse a la hora y media; el niño nace muerto. De 3.000 gr. de peso. Talla, 49 cm. Diámetro O. M. 12,5; O. F., 11; S. O. B., 9; S. O. F., 9,4; B. T., 9,8; perímetro a nivel del diámetro: S. O. F., 31, y del O. F., 33.

*Protocolo de autopsia:* Hemorragia subaracnoidea a nivel de la cisura de Silvio, lado derecho

#### TRASTORNOS MENSTRUALES

Nos llama la atención la cifra alta de mujeres con trastornos menstruales que hacen partos espontáneos o artificiales y el niño muere por hemorragia cerebral; creemos que merece detenerse al respecto y hacer un estudio de esta relación: nosotros la atribuimos a una correlación indirecta, dependiendo de alteraciones endocrinas o constitucionales que obran sobre la esfera genital que al producirse pueden ocasionar malconformaciones del tractus genital o bien alteraciones funcionales del motor uterino y propender a partos distócicos.

En 34 enfermos con partos artificiales 20 (58,82 %), figuran con antecedentes de trastornos menstruales y 14 (41,18 %), sin trastornos.

En 25 partos espontáneos, 9 (37,50 %) enfermas tienen trastornos menstruales y 15 (63,50 %), son normales.

Como acabamos de ver, las hemorragias cerebrales obstétricas constituyen un factor importante de mortalidad de los recién nacidos.

Nobecourt cita en su obra a Lane Laypon, quien atribuye a las hemorragias cerebrales el 25 % de las muertes de los mismos.

Cruikshank, citado en la misma obra, estudia 800 niños muertos durante las dos primeras semanas de la vida, constatando que 161 es decir, 20,1 % fallecen por hemorragia cerebral.

Nosotros, sobre 187 recién nacidos, fallecidos en los primeros días de la vida (siempre en 3 años), 42 mueren por hemorragia cerebral, es decir, 22,45 %. Si sumamos a éstos los fallecidos durante el parto que ascienden a 151, tenemos que en 338 mueren por hemorragia cerebral 59, es decir, 17,39 %. Esta disminución es lógica, puesto que no todos los que hacen hemorragia cerebral mueren en el acto del parto; algunos pueden vivir varios días y hasta no morir en este período de la vida por esta afección, desarrollándose normalmente.

Con el Prof. Lascano tenemos ejemplos de niños recién nacidos con graves hemorragias cerebrales (líquido de punción francamente hemorrágico). Actualmente uno tiene 12 años de edad y con normal desarrollo psíquico y físico. Otros quedan con sus secuelas, que se descubren mucho más allá.

Las hemorragias cerebrales constituyen también una causa importante de morbilidad. En las clínicas la vigilancia inmediata del pediatra sobre el recién nacido permite el diagnóstico de una gran parte de ellas. No sucede lo mismo en los partos atendidos en las casas particulares (representan una cifra mucho mayor que los atendidos en las clínicas), en donde podemos afirmar con Nobecourt: que el recién nacido no se beneficia suficientemente de la atención del partero, esencialmente ocupado de la salud de la madre. Cuando se constata un estado asfíctico del recién nacido, se piensa en cualquier causa y no en una lesión cerebromeningea. Más tarde, si se ve en el niño secuelas de lesiones nerviosas centrales, se atribuye a una infección cualquiera, a una sífilis, a un traumatismo cerebral pero raramente a una hemorragia cerebral del recién nacido.

Teniendo en cuenta, la alta mortalidad por hemorragia cerebral, el pronóstico a distancia de los que viven (síndrome de Little, hemiplejías, diplejías espásticas, epilepsias, idiocías, etc.), y la posibilidad de evitar muchos de los factores etiológicos de este accidente, tanto durante el embarazo como durante el parto, creemos poder hacer un plan de profilaxis con el objeto de reducir las cifras de mortalidad y morbilidad por esta causa.



#### CONCLUSIONES

1° Los hijos de primíparas fallecen por hemorragia cerebral más que los de múltiparas, 1,27 % y 0,85 % respectivamente, por lo tanto debe hacerse una vigilancia durante el parto mucho más severa en las primíparas.

2° La mortalidad de los fetos nacidos de presentación de frente (33,33 %), es superior a los de cara (7,40 %) y pelvianas (6,60 %). En las presentaciones de vértice sólo fallecen 0,59 %. Tratar de reducir durante el embarazo o en el parto las presentaciones viciosas en presentaciones menos peligrosas y más fáciles para el parto.

3° Las distocias por pelvis óseas y otros obstáculos mecánicos diagnosticados después de comenzado el parto, afectan al feto. Debemos hacer un diagnóstico prepartum de los mismos.

4° Las alteraciones de la dinámica uterina pueden dar lugar a partos demasiado largos o cortos, producir sufrimientos fetales y como consecuencia, intervenciones: todas éstas son traumatizantes para el feto. Aplicar los tratamientos médicos necesarios para corregir estas distocias es evitar factores etiológicos de las hemorragias cerebrales.

5° La elección de la intervención y una buena técnica es importante. 5,86 % de niños nacidos con forceps mueren por hemorragia cerebral, 11,22 % con versión interna seguida de gran extracción y 7,68 % en los extraídos por cesárea.

6° Las infecciones y las intoxicaciones pueden acarrear alteración en los tejidos del feto; diagnosticarlas antes o durante el embarazo es disminuir el porcentaje de niños predispuestos a hemorragia cerebral.

7° Los trastornos menstruales son factores que deben tenerse en cuenta, ya que precozmente nos anuncian posibles alteraciones del parto y como consecuencia desencadenan causas etiológicas de hemorragia cerebral.

8° Mantener una vigilancia severa durante el embarazo por medio de exámenes clínicos, obstétricos y de laboratorio.

9° Prodigar los cuidados necesarios al niño nacido de un parto con algunos de los antecedentes enumerados y si manifestara síntomas de asfixia, indicar tratamiento profiláctico; hacer con mucha cautela las maniobras de reanimación, pensar siempre en la hemorragia cerebral, indicando inmovilización inmediata y prolongada

— 358 —

(15 a 20 días), hielo en la cabeza, vitaminas (C y K), coaguleno, etc. Práctica que hacemos en el Servicio.

El Prof. Lascano ha implantado en la clínica, con el mismo fin profiláctico, la inyección sistemática de vitamina K en toda parturienta que ofrezca alguna probabilidad de parto largo u operatorio o con cualquier otra causa predisponente para hemorragia cerebral del feto.

10° El niño con diagnóstico de hemorragia cerebral, además del tratamiento correspondiente, debe ser vigilado estrictamente su desarrollo y crecimiento durante los primeros meses de edad.

Aconsejar a los padres de estos niños asistir a los consultorios externos durante los primeros años de la vida.

11° Siempre que se asiste a un recién nacido asfíctico, con hemorragia cerebral o sospechoso de ésta, hacer un pronóstico inmediato muy severo, uno a distancia reservado en cuanto al porvenir de ese niño.

## BIBLIOGRAFIA

- Anderodius et Deriville.*—Sur plusieurs cas d'hémorragie méningée du nouveau-né à la suite d'accouchements spontanés. "Société d'Obst. et de Gynec. de Bordeaux", 1938, pág. 693.
- Bettinatti S. I.*—Hidrocefalia traumática en un recién nacido. "Revista de Especialidades", junio, T. III, N° 1, pág. 38.
- Berdeal Avila D. y Aguilar Giraldes D.*—Consideraciones sobre algunos casos de hemorragia meníngea en el recién nacido. "Anal. de la Soc. de Puericultura de Buenos Aires", 1937, T. III, N° 4 y "Rev. de la Assoc. de Médicos del Hosp. Durand", 1937, año III, N° 5.
- Basson E.*—Tratado completo de obstetricia, pág. 467. (4ª Edición).
- Blaise L.*—Las hemorragias intracraniales del recién nacido. "Bol. de la Soc. de Pediatría de Montevideo", 1928, pág. 284.
- Comby J.*—Hémorragies intracrâniennes des nouveau-nés (revue générale). "Arch. de Med. des Enfants", 1935, pág. 102.
- Debré Robert et Semelaigne Georges.*—La Pachyméningite Hémorragique du Nourrisson. "La Presse Médicale", 1926, pág. 521.
- Demella-Desvaigne.*—Manuel du Puericulteur, pág. 210.
- Degkwitz R.*—Tratado de Pediatría, pág. 44.
- Döderlein A.*—Tratado de Obstetricia, pág. 339.
- Deluco F. A.*—Las hemorragias en los recién nacidos. "Arch. Amer. de Med.", 1928.
- Encyclopedie Médico-Chirurgicale. Le maladies du nouveau-ne. (Pediatría).
- Erlích Martk.*—A propos d'un symptôme des hémorragies cérébro-méningées du nouveau-né. "Bulletins de la Soc. de Pédiatrie de Paris", diciembre 1931, pág. 595.
- Finkelstein H.*—Tratado de las enfermedades del niño de pecho, pág. 134.
- Gerrahen J. P.*—Medicina Infantil, pág. 375.

- Garrahan J., Thomas y Lerguía.*—Vitamina K en Pediatría.
- Hess J. H.*—The Premature Infant, pág. 172.
- Huisin V.*—Le Maladies des Enfants. T. II, pág. 443.
- Mönckeberg.*—Sobre la etiología de las hemorragias de los centros nerviosos en el recién nacido. "Arch. Chil. de Pediatría", enero 1928.
- Nobécourt P. et Babonneix L.*—Traité de Médecine des enfants, T. V, págs. 46 y 157.
- Pérez M. L.*—Tratado de Obstetricia. T. II, pág. 595.
- Puyet M.*—Considerations médico-légales sur un cas de mort tardive par hémorragie méningée chez un nouveau-né. "La Presse Médicale", 1936, pág. 509.
- Pfeundler M. y A. Schlemmann.*—Tratado enciclopédico de Pediatría, T. I, pág. 473.
- Voron J. et Pigeaud.*—Etude anatomique et étiologique des hémorragies intracrâniennes obstétricales du nouveau-né. "La Presse Médicale", 1932, pág. 774.

## Guía de enfermería para la administración de fármacos

Lic. María Sol Ferrentino y Lic. Lorena González

Ediciones Z, 2017.

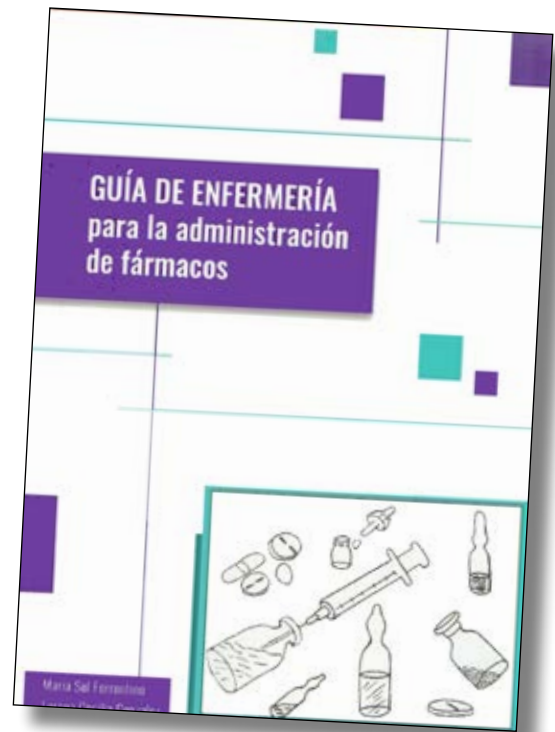
60 páginas.

Buenos Aires.

El error en la administración de medicamentos es el más frecuente en la práctica médica. Se ven involucrados varios actores: médicos, enfermero/s, y farmacéuticos. Los momentos donde más equivocaciones surgen son la prescripción y la administración propiamente dicha. En la formación de los pediatras y de los profesionales de enfermería pediátrica la enseñanza de la farmacología básica aplicada a la práctica clínica, es indispensable para evitar errores.

Esta guía aborda conocimientos básicos para profesionales en formación sobre la administración de fármacos, en una manera sencilla, clara y concreta. Administrar medicamentos es mucho más que infundir una droga, y esto aborda el apartado de la guía sobre el proceso de atención de enfermería y la farmacología. La guía acerca al lector sobre consideraciones prácticas respecto a la dosificación y cálculo de goteo de infusiones continuas.

La ejercitación que propone respecto a los cálculos de medicación, dilución y administración le da a la guía un acercamiento real a la tarea de administrar medicamentos en los servicios de atención médica.



En conclusión, el lector se encontrará con una guía práctica para el aprendizaje de la administración de medicamentos, que seguramente redundará en el mejor cuidado de los pacientes internados, con necesidad de recibir medicación para su recuperación. ■

*Esp. Lic. Guillermina Chattás*  
Universidad Austral  
FUNDASAMIN

### Importancia del seguimiento de la evolución natural de las enfermedades raras. A propósito de un caso de neurofibromatosis 1.

*Importance of monitoring rare diseases evolution. A case report of neurofibromatosis 1.*

*Sr. Editor*

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se caracteriza, entre otras posibles manifestaciones, por el riesgo de crecimiento de tumores nerviosos y otras anomalías como alteraciones cutáneas y deformidades óseas que aparecen durante la edad pediátrica<sup>1,2</sup> y cuyas complicaciones son infrecuentes en la edad adulta. Es habitual que muchas patologías controladas en neuropediatría como la neurofibromatosis no tengan seguimiento posterior, en detrimento del mejor conocimiento de la evolución natural de las enfermedades y del adecuado seguimiento de los pacientes y sus familiares.

Se presenta un paciente de 35 años afecto de NF1, no controlado desde los 20 años, que consulta porque su hijo de 5 meses presenta manchas café con leche.

Padre e hijo presentan múltiples manchas café con leche; el padre además presenta neurofibromas subcutáneos en espalda y mamila izquierda, sin haber presentado hasta ahora otros síntomas. El estudio genético, no realizado al padre hasta entonces, identifica en padre e hijo la mutación C.499\_502delTGTT en el exón 5 del gen NF1.

La última resonancia magnética realizada al padre en 2012, primera tras el alta de neuropediatría, muestra cambios respecto a las RM realizadas durante el control en neuropediatría, última en 1993 (*Figura 1*). En la última resonancia magnética realizada (*Figura 2*) se objetiva la desaparición de un glioma de nervio óptico izquierdo y disminución de tamaño de una lesión redondeada en núcleo pálido y cápsula interna izquierdos, ambas lesiones nunca sintomáticas.

Durante todo este tiempo el paciente no ha tenido un seguimiento periódico de su síndrome y no había recibido por ello asesoramiento ni consejo genético.

Los tumores más frecuentes del sistema nervioso central en pacientes afectados de NF1 lo constituyen los gliomas de bajo grado, siendo el glioma óptico el más frecuente, con una prevalencia del 15-25%.<sup>3</sup> Se clasifican en astrocitomas pilocíticos (Grado I) y astrocitomas difusos o pilomixoides (Grado II).

La clínica se basa en la localización; en el caso del glioma del nervio óptico las alteraciones visuales como estrabismo, disminución de agudeza visual y alteración de la función pupilar entre otros, constituyen los síntomas más frecuentes.<sup>3,4</sup>

En los gliomas cerebrales predomina la clínica de hipertensión intracraneal con cefalea, vómitos y crisis convulsivas.

En casos sintomáticos se valora la quimioterapia con carboplatino y vincristina en los gliomas de nervio óptico y la cirugía en gliomas cerebrales, combinada en algunos casos con quimioterapia.<sup>3,4</sup>

Sin embargo, con frecuencia el paciente permanece asintomático y estos tumores a partir de los 6-7 años de edad<sup>5</sup> pueden tener un lento crecimiento e incluso presentar regresión espontánea, tal y como sucedió en nuestro caso. Es por ello que en pacientes asintomáticos se debe tener una actitud expectante con frecuentes controles de neuroimagen.

Se destaca la importancia del control de por vida de la patología crónica, especialmente en enfermedades raras. Es necesario establecer adecuadas estrategias de transferencia y posterior seguimiento de pacientes de neuropediatría a los servicios de adultos. Es de una enorme responsabilidad la adecuada información y vigilancia de los riesgos asociados, así como del asesoramiento genético y opciones de diagnóstico prenatal. El seguimiento a largo plazo y la adecuada comunicación entre especialistas de niños y de adultos son herramientas de primer orden para el mejor manejo de nuestros pacientes que así se pueden beneficiar de los continuos avances técnicos, científicos y sociales, y para el conocimiento de la evolución natural de las enfermedades. ■

*Dra. Silvia B. Sánchez Marco<sup>a</sup>,*

*Dr. Francisco J. López Pisón<sup>a</sup>, Dra. Ruth Fernando Martínez<sup>a</sup> y Dra. Cristina Fuertes Rodrigo<sup>b</sup>.*

*a. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.*

*b. Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Calahorra. Calahorra. La Rioja.*

**Correspondencia:** Silvia B. Sánchez Marco: [ssanchezmarco@gmail.com](mailto:ssanchezmarco@gmail.com)

### Referencias

1. Sahin M. Neurofibromatosis tipo 1. En: Kliegman RM, Stanton BF et al. Nelson Tratado de Pediatría. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. Págs.2121-3.
2. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1:

- a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(8):834-43.
3. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:30-41.
  4. Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams LB, et al. Optic pathway gliomas: neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(5):646-50.
  5. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velázquez-Fragua R, et al. Neurofibromatosis tipo 1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol* 2008;46(9):530-6.

### Manejo de crisis asmática en niños cardiopatas ¿Tenemos para saber qué hacer?

Es habitual manejar niños con crisis asmática en cualquier servicio de urgencias pediátricas del mundo, modulando la respuesta inflamatoria con el uso de corticoides, administrando oxígeno suplementario de acuerdo a la necesidad y usando beta dos agonistas de rescate para broncodilatación. Además, en muchas oportunidades es necesario administrar líquidos endovenosos y mantener monitorizado al paciente. Con esta conducta generalmente se logra revertir el proceso fisiopatológico en su fase más aguda, continuando manejo en casa. Por su acción farmacológica en particular, sabemos que los fármacos con efecto beta dos agonistas generan taquicardia por su estimulación cronotrópica, lo que conlleva a mayor esfuerzo cardiaco, aumentando por ello su consumo de oxígeno y energía de manera importante.

Sin embargo un corazón sano puede soportar sin ningún apuro las exigencias derivadas por la administración de fármacos beta dos agonistas, por ello sin duda ante los excelentes resultados seguirán siendo parte de estos protocolos.

En niños asmáticos a quienes se les haya practicado distintos tipos de cirugías cardiacas de variadas complejidades y que por ello estén medicados para soportar farmacológicamente los objetivos terapéuticos, se convierte en una situación compleja su manejo en caso de ingresar al servicio de urgencias en crisis, más si esta es moderada o severa. El efecto sobre las variables hemodinámicas que ejercen los beta dos agonistas son incuestionables, por ello se medita con mucho detenimiento su uso en pacientes cardiopatas, por el temor expreso de descompensarlo hemodinámicamente y agravar con ello su condición clínica.

Las diferentes cardiopatías, congénitas o adquiridas, presentan características hemodinámicas particulares, las cuales a su vez

pueden variar en relación con su historia natural, o cuando son corregidas quirúrgicamente. En algunas en particular seguramente el uso de cualquier medicamento que incida sobre ellas, no solo impactaría sobre la función cardiaca, también podría hacerlo sobre la pulmonar, de la misma forma sobre el gasto cardiaco, el retorno venoso entre otros.

En dirección a esas consideraciones llama la atención debido a que luego de realizar una revisión bibliográfica, se concluye que no hay un trabajo o protocolo específico para manejo de estos cuadros clínicos, exponiendo los pacientes a recibir una terapéutica inadecuada.

Con la fuerte esperanza de lograr con estas líneas evidenciar estudios, protocolos u opiniones de expertos que aclaren el accionar médico en estas circunstancias, recibimos la atención a la presente con todo el entusiasmo y le hacemos depositarios de nuestro infinito agradecimiento.

Dr. Ulfran Castro Salas  
Dra. Andrea Carolina Zarate Vergara  
Dra. Irina Suley Tirado Perez  
Universidad de Santander - Colombia

### Referencias

- Frouchtman R, Ciscar A, Plandi F. Asma bronquial y cardiopatías congénitas. *Rev Clin Esp* 1959;73(1):14-21.
- Bode-Thomas F, Hyacinth I, Yilgwan C. Co-existence of Ventricular Septal Defect and Bronchial Asthma in Two Nigerian Children. *Clin Med Insights Case Rep* 2010;3:5-8.

### Se requieren evaluaciones diagnósticas integrales en el caso de los pacientes con síndrome de Pearson

*Sr. Editor*

Hemos leído con interés el artículo de Martínez de Zabarte Fernández y col. acerca de dos pacientes pediátricos con síndrome de Pearson junto con pancitopenia en ambos casos e insuficiencia pancreática en uno.<sup>1</sup> Al respecto, quisiéramos hacer los siguientes comentarios y expresar nuestras dudas.

Si bien la delección de ADN mitocondrial (ADNmt) que provoca el síndrome de Pearson suele ser esporádica, existe la posibilidad de que las delecciones de ADNmt se transfieran por vía materna, según informaron Shanske y col. ¿Alguna de las dos madres tenían características fenotípicas de trastorno mitocondrial indicativas de enfermedad mitocondrial? ¿Se realizaron análisis de detección de delecciones de ADNmt a ambas madres?

Las deleciones de ADNmt suelen ser de tipo heteroplásmico, con una combinación de mitocondrias con ADNmt de tipo salvaje y mitocondrias con ADNmt mutante. ¿Cuáles eran los índices de heteroplasmia en ambos pacientes? ¿Se observó variación entre los diferentes tejidos, por ejemplo, folículos pilosos, células epiteliales yugales, fibroblastos, linfocitos, células epiteliales vesicales o músculos?

Las deleciones de ADNmt en el síndrome de Pearson pueden estar asociadas con duplicaciones parciales del ADNmt. ¿Se analizó el ADNmt de ambos pacientes para detectar duplicaciones parciales?

El síndrome de médula ósea/páncreas de Pearson es una enfermedad mitocondrial multisistémica caracterizada por disfunción de médula ósea e insuficiencia pancreática. Los pacientes que sobreviven a la disfunción de médula ósea grave durante la infancia desarrollan síndrome de Kearns-Sayre o síndrome de Leigh más adelante.<sup>2</sup> ¿Se realizó un seguimiento de los pacientes presentados en el artículo? ¿Desarrollaron enfermedad mitocondrial multisistémica con rasgos de síndrome de Kearns-Sayre o síndrome de Leigh?

La pancreatitis aséptica es una manifestación frecuente en las enfermedades mitocondriales<sup>3</sup> que puede estar acompañada de dolor abdominal intenso, aumento de la amilasa y la lipasa y reducción de las enzimas pancreáticas exocrinas sin que se observen alteraciones morfológicas del páncreas. ¿Alguno de los dos pacientes tuvo aumento de la amilasa o la lipasa? El paciente 1 no tenía insuficiencia pancreática.<sup>1</sup> ¿Se realizó un estudio prospectivo para determinar si este paciente tenía anomalías gastrointestinales?

Los pacientes con síndrome de Pearson también pueden tener retraso del crecimiento o aciduria orgánica con concentraciones bajas de citrulina y arginina a pesar de tener concentraciones bajas de amoníaco, lo que indica deficiencia de ornitina-transcarbamilasa.<sup>2</sup> ¿Se observó una señal de que alguno de los dos pacientes tuviera estas anomalías?

Los pacientes con una única deleción del ADNmt también pueden tener hipoglucemia, baja estatura, hipoacusia neurosensorial, retinitis pigmentosa y dismotilidad gastrointestinal.<sup>4</sup> ¿Alguno de los dos pacientes presentó estas características?

Los pacientes con síndrome de Pearson pueden desarrollar disfunción del endotelio corneal que deriva en edema corneal, además de otras alteraciones oftalmológicas. ¿Se realizaron estudios oftalmológicos en alguno de los dos pacientes para determinar si tenían disfunción del endotelio corneal o retinitis pigmentosa?

La conversión del síndrome de Pearson en una enfermedad multisistémica con hipotonía, ataxia y temblores podría ocurrir incluso un año después del nacimiento, por lo que es necesario realizar un seguimiento regular de estos pacientes para detectar la evolución del fenotipo.<sup>5</sup> ¿Se observó una señal de conversión temprana en enfermedad multisistémica en alguno de estos dos pacientes?

En general, el informe sobre estos dos casos interesantes podría beneficiarse a partir de investigaciones futuras relativas a los probandos iniciales y sus madres. Es necesario descartar la herencia materna para brindar asesoramiento genético adecuado a ambas madres. Se justifica realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para determinar si sobreviven de manera espontánea y las manifestaciones fenotípicas que presentan tras sobrevivir la etapa inicial de la enfermedad.

Josef Finsterer, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>,  
Sinda Zarrouk-Mahjoub, Ph.D.<sup>b</sup>

a. Krankenanstalt Rudolfstiftung, Viena, Austria.

b. Universidad El Manar de Túnez y Plataforma de Genómica, Instituto Pasteur de Túnez, Túnez.

Correspondencia: fipaps@yahoo.de

## Referencias

1. Martínez de Zabarte Fernández JM, Rodríguez-Vigil Iturrate C, Martínez Faci C, et al. Anemia arregenerativa en el lactante: 2 casos de síndrome de Pearson. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(1):e24-7.
2. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, et al. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A(3):621-8.
3. Finsterer J. Pancreatitis as a manifestation of mitochondrial disorder. *Am J Med Genet A* 2007;143A(6):632-3.
4. Liu HM, Tsai LP, Chien YH, et al. A novel 3670-base pair mitochondrial DNA deletion resulting in multi-systemic manifestations in a child. *Pediatr Neonatol* 2012;53(4):264-8.
5. Lee HF, Lee HJ, Chi CS, et al. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(4):208-14.

### Comprehensive work-up is required for patients with Pearson syndrome

With interest, we read the article by Martínez de Zabarte Fernández et al., about two pediatric patients with Pearson syndrome (PS) with pancytopenia in both and pancreas insufficiency in the second.<sup>1</sup> We have the following comments and concerns.

Though deletion of mitochondrial DNA (mtDNA) causing PS is usually sporadic there is the possibility that mtDNA deletions are maternally transmitted, as has been reported earlier by Shanske et al. Did either of the two mothers present with phenotypic features of mitochondrial disorder (MID) indicating MID? Were the two mothers investigated for mtDNA deletions?

mtDNA deletions are usually heteroplasmic, with a mixture of mitochondria carrying the wild-type mtDNA and mitochondria carrying the mutant mtDNA. Which were the heteroplasmy rates in the two patients and did they vary between different tissues, such as hair follicles, buccal epithelial cells, fibroblasts, lymphocytes, urine bladder epithelial cells, or muscle?

mtDNA deletions in PS may be associated with partial duplications of the mtDNA. Was mtDNA of the two patients investigated for the presence of partial duplications?

Pearson marrow-pancreas syndrome is a multisystem MID characterised by bone marrow failure and pancreatic insufficiency. Patients who survive the severe bone marrow dysfunction in childhood develop Kearns-Sayre syndrome (KSS) or Leigh syndrome (LS) later in life.<sup>2</sup> Were the two presented patients followed-up and did they develop multisystem MID with features of KSS or LS?

Aseptic pancreatitis is a frequent manifestation of a MID.<sup>3</sup> Pancreatitis may go along with severe abdominal pain, elevated amylase and lipase, and reduced exocrine pancreatic enzymes, but without morphological alterations of the pancreas. Was amylase or lipase elevated in any of the two patients? Patient 1 did not present with pancreas insufficiency.<sup>1</sup> Was the patient prospectively investigated for this gastrointestinal abnormality?

Patients with PS may also present with failure to thrive and organic aciduria with low levels of citrullin and arginine despite low levels of ammonia suggesting insufficiency of the ornithine

transcarbamylase.<sup>2</sup> Was there any indication for these abnormalities in any of the two presented patients?

Patients carrying single mtDNA deletions may also present with hypoglycaemia, short stature, sensorineural hearing loss, retinitis pigmentosa, and gastrointestinal dysmotility.<sup>4</sup> Were any of these features present in any of the two patients?

Single patients with PS may develop corneal endothelial dysfunction resulting in corneal edema in addition to other ophthalmologic abnormalities. Did any of the two patients undergo ophthalmologic investigations to investigate if there was corneal epithelial dysfunction or retinitis pigmentosa?

Conversion of PS to a multisystem disease with hypotonia, ataxia, and tremor may take place already one year after birth why these patients should be regularly followed-up for progression of the phenotype.<sup>5</sup> Was there any indication for early conversion to multisystem disease in any of the two?

Overall, the report about these two interesting cases could profit from further investigations of the index cases and their mothers. Maternal inheritance must be excluded to effectively counsel both mothers. Long-term follow-up of these patients is warranted, to see if they survive spontaneously and which phenotypic manifestations they present with after surviving the early stage of the disease.

Josef Finsterer, M.D., PhD<sup>a</sup>,  
Sinda Zarrouk-Mahjoub, Ph.D.<sup>b</sup>

a. Krankenanstalt Rudolfstiftung, Vienna, Austria.

b. University of Tunis El Manar and Genomics Platform, Pasteur Institute of Tunis, Tunisia.

E-mail address: Josef Finsterer, M.D.: fipaps@yahoo.de

### References

1. Martínez de Zabarte Fernández JM, Rodríguez-Vigil Iturrate C, Martínez Faci C, et al. Anemia arregenerativa en el lactante: 2 casos de síndrome de Pearson. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(1):e24-7.
2. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, et al. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A(3):621-8.
3. Finsterer J. Pancreatitis as a manifestation of mitochondrial disorder. *Am J Med Genet A* 2007;143A(6):632-3.
4. Liu HM, Tsai LP, Chien YH, et al. A novel 3670-base pair mitochondrial DNA deletion resulting in multi-systemic manifestations in a child. *Pediatr Neonatol* 2012;53(4):264-8.
5. Lee HF, Lee HJ, Chi CS, et al. The neurological evolution of Pearson syndrome: case report and literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(4):208-14.