



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

3

Editorial

Los límites de la viabilidad en prematuros, un dilema ético creciente

J. M. Ceriani Cernadas

Artículos originales

Uso de la ecografía como una herramienta no invasiva decisiva para determinar el tamaño preciso del tubo endotraqueal en niños anestesiados

G. Gollu, et al.

Prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos con exacerbación aguda del asma

E. Kassisse, et al.

Edulcorantes no nutritivos: consumo de los niños y adolescentes, y alimentos que los aportan

M. B. Garavaglia, et al.

Virus más frecuentemente aislados en la exacerbación de asma y su correlación con niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total

M. Robledo Aceves, et al.

Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo en pediatría: análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad

S. González, et al.

Canalización vascular ecoguiada. Experiencia en el paciente pediátrico crítico

J. M. López Álvarez, et al.

Tumores ováricos en niñas y adolescentes

K. Sonmez, et al.

Impacto del componente hiperclorémico de la acidosis metabólica en el estado de hidratación y en el tratamiento de la cetoacidosis diabética

I. Toledo, et al.

Hipercalcemia e hipofosfatemia en prematuros que reciben nutrición parenteral agresiva

P. H. Brenner Dik, et al.

Estrategias del niño ciego para alcanzar el desarrollo cognoscitivo. Estudio cualitativo

E. I. Bei, et al.

Mutaciones en el gen *MEFV* y evolución clínica en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch

E. Can, et al.

Adolescentes Libres de Tabaco. Efectividad de una intervención educativa. Estudio antes-después controlado

P. E. Gulayin, et al.

Comunicaciones breves

Cirugía de catarata traumática en pacientes pediátricos. Experiencia de un centro

V. Y. Burgos-Elías, et al.

Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad

R. Mehaudy, et al.

Artículo especial

Desarrollo de la autonomía del niño en la atención pediátrica: hacia un modelo ético

K. Martakis, et al.

Actualizaciones

Secuencia de bandas amnióticas, una actualización

E. López-Muñoz, et al.

Miocardopatía dilatada e insuficiencia cardíaca grave. Puesta al día para el médico pediatra

P. Caviedes Bottner, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría sanitaria

Hidatidosis en niños de la Provincia de Buenos Aires

P. Álvarez, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Bronquiolitis obliterante posinfecciosa

Comité Nacional de Neumonología

Actualización en reanimación cardiopulmonar neonatal

Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)

Consideraciones para una corticoterapia segura

Comité Nacional de Endocrinología

¿Cuál es su diagnóstico?

Dermatitis en un lactante, no siempre benigna

N. Bejarano Ramírez, et al.

Presentación del nuevo caso clínico

Correo de la SAP

Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Psicoterapia en la infancia

T. Reca de Acosta

Cartas al editor

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 1°

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretario General

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Pro-Tesorero

Dr. Gastón Pablo Pérez

*Secretaria de
Educación Continua*

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

*Secretario de
Actas y Reglamentos*

Dr. Alejandro Eugenio Pace

*Secretaria de Medios y
Relaciones Comunitarias*

Dra. Rosa Inés Pappolla

*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. Laura Beatriz Moreno

Vocal 1°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 2°

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Vocal 3°

Dra. María Ernestina Reig

Coordinación Técnica

Dra. Alicia Nora Luis

**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

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

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

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

Publicación bimestral.

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

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

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

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

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

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

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

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

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 500. Instituciones: \$ 1500.

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

- 170 **Los límites de la viabilidad en prematuros, un dilema ético creciente**
José María Ceriani Cernadas

Artículos originales

- 172 **Uso de la ecografía como una herramienta no invasiva decisiva para determinar el tamaño preciso del tubo endotraqueal en niños anestesiados**
Gulnur Gollu, A. Onat Bernede, Farid Khanmammadov, Ufuk Ates, Sinan Genc, Ozlem Selvi Can, Suat Fitoz, Zekeriyya Alanoglu y Aydin Yagmurlu
- 179 **Prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos con exacerbación aguda del asma**
Elías Kassisse, Hecmary García, Linair Prada, Ixora Salazar y Jorge Kassisse
- 186 **Edulcorantes no nutritivos: consumo de los niños y adolescentes, y alimentos que los aportan**
María B. Garavaglia, Vanesa Rodríguez García, María E. Zapata, Alicia Roviroso, Verónica González, Florencia Flax Marcó y Esteban Carmuega
- 192 **Virus más frecuentemente aislados en la exacerbación de asma y su correlación con niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total**
Mireya Robledo Aceves, Alejandro Barrón Balderas y María de L. Jaime Ornelas
- 198 **Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo en pediatría: análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad**
Soledad González, Mirta Carbonaro, Ana G. Fedullo, María I. Sormani, María del C. Ceinos, Roberto González y María T. Rosanova
- 204 **Canalización vascular ecoguiada. Experiencia en el paciente pediátrico crítico**
José M. López Álvarez, Olivia Pérez Quevedo, Teresa Ramírez Lorenzo, José M. Limiñana Cañal y Juan F. Loro Ferrer
- e359 **Tumores ováricos en niñas y adolescentes**
Kaan Sonmez, Zafer Turkylimaz, Ramazan Karabulut y A. Can Basaklar
- e365 **Impacto del componente hiperclorémico de la acidosis metabólica en el estado de hidratación y en el tratamiento de la cetoacidosis diabética**
Ismael Toledo, Raquel Wainsztein, Carla Mannucci, Mabel Ferraro, Juan Ferreira y Alejandro Balestracci
- e371 **Hipercalcemia e hipofosfatemia en prematuros que reciben nutrición parenteral agresiva**
Pablo H. Brener Dik, María F. Galletti, Leticia T. Bacigalupo, Silvia Fernández Jonusas y Gonzalo I. Mariani
- e378 **Estrategias del niño ciego para alcanzar el desarrollo cognoscitivo. Estudio cualitativo**
Elsa I. Bei, Alicia Oiberman, Daniela Teisseire y Jorgelina Barres
- e385 **Mutaciones en el gen *MEFV* y evolución clínica en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch**
Emrah Can, Zubeyde Kilinc Yaprak, Şahin Hamilçikan, Meltem Erol, Özlem Bostan Gayret y Özgül Yiğit
- e392 **Adolescentes Libres de Tabaco. Efectividad de una intervención educativa. Estudio antes-después controlado**
Pablo E. Gulayin, Vilma Irazola, Adolfo Rubinstein, Rodrigo Bruno, André Rossi Díaz, Miguel Gulayin, María I. Urrutia y Ariel Bardach

Comunicaciones breves

- 216 **Cirugía de catarata traumática en pacientes pediátricos. Experiencia de un centro**
Verónica Y. Burgos-Eliás, Ma. José Marroquín-Sarti, Martín A. Zimmermann-Paiz, Ana Marissa Ordoñez Rivas y Nancy C. Quezada-del Cid
- 219 **Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad**
Romina Mehaudy, Claudio A. S. Parisi, Natalia Petriz, Alfredo Eymann, María B. Jauregui y Marina Orsi

Artículo especial

- e401 **Desarrollo de la autonomía del niño en la atención pediátrica: hacia un modelo ético**
Kyriakos Martakis, Helmut Brand y Peter Schröder-Bäck

Actualizaciones

- e409 **Secuencia de bandas amnióticas, una actualización**
Eunice López-Muñoz y Luis E. Becerra-Solano
- e421 **Miocardopatía dilatada e insuficiencia cardíaca grave. Puesta al día para el médico pediatra**
Paola Caviedes Bottner, Tamara Córdoba Fernández, Marcos Larratín Valenzuela y Pablo Cruces Romero

Presentación de casos clínicos

e429-e475

Pediatría sanitaria

- e476 **Hidatidosis en niños de la Provincia de Buenos Aires**
Pilar Álvarez, Nicolás Castiglione, Sergio Moreno y Jorge Bolpe

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

- S48 **Bronquiolitis obliterante posinfecciosa**
Comité Nacional de Neumonología
- S59 **Actualización en reanimación cardiopulmonar neonatal**
Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)
- S71 **Consideraciones para una corticoterapia segura**
Comité Nacional de Endocrinología

¿Cuál es su diagnóstico?

- 230 **Dermatitis en un lactante, no siempre benigna**
Natalia Bejarano Ramírez, Julia Pareja Grande, Pamela Zamberk Majlis, Pilar Cortina de la Calle y Francisco J. Redondo Calvo
- 232 **Presentación del nuevo caso clínico**

Correo de la SAP

- e482 **Trabajos seleccionados: resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años

- e489 **Psicoterapia en la infancia**
Telma Reca de Acosta

Cartas al editor

e496-e499

Editorial (full text in e-version)

- 170 **The limits of viability in preterm infants, a growing ethical dilemma**

José María Ceriani Cernadas

Original articles (full text in e-version)

- 172 **Use of ultrasonography as a noninvasive decisive tool to determine the accurate endotracheal tube size in anesthetized children**

Gulnur Gollu, A. Onat Bermede, Farid Khanmammadov, Ufuk Ates, Sinan Genc, Ozlem Selvi Can, Suat Fitoz, Zekeriyya Alanoglu and Aydin Yagmurlu

- 179 **Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation**

Elías Kassisse, Hecmary García, Linair Prada, Ixora Salazar and Jorge Kassisse

- 186 **Non-nutritive sweeteners: children and adolescent consumption and food sources**

María B. Garavaglia, Vanesa Rodríguez García, María E. Zapata, Alicia Rovirosa, Verónica González, Florencia Flax Marcó and Esteban Carmuega

- 192 **Most commonly isolated viruses in asthma exacerbation and their correlation with eosinophil and total serum immunoglobulin E levels**

Mireya Robledo Aceves, Alejandro Barrón Balderas and María de L. Jaime Ornelas

- 198 **Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatrics: Analysis of the epidemiology and mortality risk factors**

Soledad González, Mirta Carbonaro, Ana G. Fedullo, María I. Sormani, María del C. Ceinos, Roberto González and María T. Rosanova

- 204 **Ultrasound-guided vascular cannulation. Experience in critically-ill pediatric patients**

José M. López Álvarez, Olivia Pérez Quevedo, Teresa Ramírez Lorenzo, José M. Limiñana Cañal and Juan F. Loro Ferrer

- e359 **Ovarian masses in infant-juvenile age**

Kaan Sonmez, Zafer Turkylmaz, Ramazan Karabulut and A. Can Basaklar

- e365 **Impact of the hyperchloremic component of metabolic acidosis on the patient's hydration status and the treatment of diabetic ketoacidosis**

Ismael Toledo, Raquel Wainsztein, Carla Mannucci, Mabel Ferraro, Juan Ferreira and Alejandro Balestracci

- e371 **Hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition**

Pablo H. Brener Dik, María F. Galletti, Leticia T. Bacigalupo, Siloia Fernández Jonusas and Gonzalo I. Mariani

- e378 **Strategies of blind children to achieve cognitive development. A qualitative study**

Elsa I. Bei, Alicia Oiberman, Daniela Teisseire and Jorgelina Barres

- e385 **MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura**

Emrah Can, Zubeyde Kılınc Yaprak, Şahin Hamilçkan, Meltem Erol, Özlem Bostan Gayret and Özgül Yiğit

- e392 **Smoke-Free Adolescents. Effectiveness of an educational intervention. Controlled, before and after study**

Pablo E. Gulayin, Vilma Irazola, Adolfo Rubinstein, Rodrigo Bruno, André Rossi Díaz, Miguel Gulayin, María I. Urrutia and Ariel Bardach

Brief reports (full text in e-version)

- 216 **Traumatic cataract surgery in pediatric patients. Experience in a site**

Verónica Y. Burgos-Eliás, Ma. José Marroquín-Sarti, Martín A. Zimmermann-Paiz, Ana Marissa Ordoñez Rivas and Nancy C. Quezada-del Cid

- 219 **Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital**

Romina Mehaudy, Claudio A. S. Parisi, Natalia Petriz, Alfredo Eymann, María B. Jauregui and Marina Orsi

Special article (full text in e-version)

- e401 **Developing child autonomy in pediatric healthcare: towards an ethical model**

Kyriakos Martakis, Helmut Brand and Peter Schröder-Bäck

Review (full text in e-version)

- e409 **An update on amniotic bands sequence**

Eunice López-Muñoz and Luis E. Becerra-Solano

- e421 **Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians**

Paola Caviedes Bottner, Tamara Córdova Fernández, Marcos Larratín Valenzuela and Pablo Cruces Romero

Case reports

- e429-e475

Sanitary pediatrics

- e476 **Hydatid disease in children of Buenos Aires Province**

Pilar Álvarez, Nicolás Castiglione, Sergio Moreno and Jorge Bolpe

Sociedad Argentina de Pediatría

Commissions, Committees and Working Groups

- S48 **Postinfectious bronchiolitis obliterans**

National Committee of Neumonology

- S59 **Update on neonatal cardiopulmonary resuscitation**

Working Group of neonatal resuscitation – Committee on fetal and neonatal studies

- S71 **Considerations for safe glucocorticoid therapy**

National Committee of Endocrinology

What is your diagnosis?

- 230 **Dermatitis in an infant, not always benign**

Natalia Bejarano Ramírez, Julia Pareja Grande, Pamela Zamberk Majlis, Pilar Cortina de la Calle and Francisco J. Redondo Calvo

- 232 **New clinical presentation**

Selected papers from current literature

- e482 **Abstracts and commentaries**

Archivos 75 years ago

- e489 **Psychotherapy in childhood**

Telma Reca de Acosta

Letters

- e496-e499

Los límites de la viabilidad en prematuros, un dilema ético creciente

The limits of viability in preterm infants, a growing ethical dilemma

*Sin ética, todo sucede como si fuéramos
cinco mil pasajeros en una gran maquinaria
que nadie la maneja y va cada vez más rápido,
pero no sabemos a dónde.*
Jacques Cousteau

Los notorios avances de los cuidados neonatales en prematuros extremos (PE), están modificando cada vez más los límites de la viabilidad hacia edades al nacer progresivamente más bajas. A mi criterio, esta tendencia nos lleva a entrar en terrenos pantanosos donde los posibles beneficios de la supervivencia sean inferiores a los resultados a largo plazo. Esta conducta parecería que responde a la errónea creencia que la medicina podría alcanzar todos los logros, aunque no sean alcanzables debido a las múltiples dificultades biológicas que se enfrenta. Lamentablemente, ante esta actitud es común que no se tenga en cuenta que toda conducta médica debe responder principalmente a la ética. En ausencia de ella, lo que hacemos no tiene ningún sustento.

Los límites de la viabilidad fueron disminuyendo en las últimas décadas, de la semana 28 hace unos 30 años, pasó a 26, luego a 24 y actualmente está en 22. A medida que esos cambios ocurrían, la mortalidad y morbilidad en prematuros disminuía progresivamente, ocasionando nuevas y complejas situaciones, no solo a los médicos, sino también a los padres y sus familias.

Entre los aspectos que dificultan el abordaje en los PE, son las múltiples dificultades para lograr una adecuada definición de cuándo un tratamiento es fútil e infructuoso. En gran medida, esto se debe a la incertidumbre acerca del grado de inmadurez, las graves morbilidades y los resultados futuros. Creo que esta situación es ahora más frecuente, porque muchos suponen que en la era tecnológica todo se va a resolver, y entonces los médicos no aplican la incertidumbre.

Es evidente que los neonatólogos enfrentan situaciones sumamente complejas en la difícil decisión de iniciar, continuar o suspender el sostén vital de los nacidos en límites de la viabilidad. Lo habitual es aplicar los máximos cuidados, al menos en los primeros días, y luego el dilema se incrementa si la evolución no es favorable y la vida del bebé dependerá de los cuidados aplicados, ya que de suprimirlos fallecerá. En los márgenes de la viabilidad, la interacción entre médicos y las familias presentan grandes desafíos, pero también oportunidades para ayudar a los padres en la angustiante y estresante situación que están pasando.

Sin embargo, estas conductas tienen marcadas diferencias entre los profesionales. Un grupo, está de acuerdo que hay que salvar la vida "a cualquier costo" y mantiene los cuidados sin tener en cuenta las secuelas futuras en el neurodesarrollo y tampoco en el deseo de los padres. Esta actitud lleva al encarnizamiento terapéutico ya que, mayormente los resultados de los PE no serán los apropiados para lograr una adecuada evolución. Si los profesionales persisten en no realizar un cuidadoso análisis de la situación, continuarán con la desproporcionalidad del tratamiento. De esta forma, puede ocurrir que tanto padres como médicos se conviertan en rehenes de la medicina moderna, y así perpetuaran las terapéuticas inadecuadas.

Otro grupo de neonatólogos actúa en forma diametralmente opuesta y tienen desde un principio, incluso antes del nacimiento, una relación abierta y compasiva con los padres, y les manifiestan las complejidades que tendrán los tratamientos de su hijo. Es frecuente y entendible que los padres al principio tengan esperanzas y estimulen la continuidad de los cuidados, pero con el correr de los días, si la recuperación no ocurre, se van dando cuenta de la futilidad del tratamiento y paulatinamente cambian su parecer. Llegado un momento suelen manifestar que están de acuerdo en no continuar con el tratamiento. Bajo los imperativos de la ética, el grupo de profesionales tratará a los padres como socios y actuarán con ellos mediante la ayuda, comprensión, empatía y honestidad.¹⁻⁴

Asimismo, es importante señalar que en la evolución a largo plazo lo habitual es sostener a la edad gestacional como único parámetro, lo cual es un craso error que ha perdurado históricamente, y aún persiste. Cada vez más, han ido cobrando mayor importancia los aspectos basados en las variables sociales. Doyle y col.,⁵ realizaron un estudio para evaluar la importancia de los aspectos sociales y biológicos en la evolución a largo plazo, en un grupo de prematuros menores de 1000 g. Observaron que las variables sociales, criarse en hogar multilingüe, baja clase social y menor educación materna, influyeron negativamente y fueron más importantes en los resultados tardíos. Las variables biológicas perinatales tuvieron asociaciones adversas, principalmente en los resultados cognitivos y académicos.

Sin embargo, la gran complejidad que existe en los márgenes de la viabilidad para tomar decisiones, hace necesario que además de la edad gestacional y los aspectos sociales, se tengan en cuenta, el peso al nacer, el género, la indicación de esteroides prenatales, la necesidad de reanimación avanzada al nacimiento y la morbilidad grave en los

primeros días de vida. Todos estos aspectos deben ser considerados ya que cada una de esas variables puede intervenir en la evolución del neonato. Tyson y col.,⁶ analizaron una amplia cohorte de prematuros nacidos entre las 22 y 25 semanas y observaron que los neonatos expuestos a corticoides antenatales, de sexo femenino, de embarazo único y con mayor peso de nacimiento (cada 100 g de incremento) tuvieron un menor riesgo de muerte y menos secuelas graves en el neurodesarrollo. La probabilidad de un pronóstico favorable cuando esas cuatro variables estaban presentes estimó mejor que si se consideraba individualmente la edad gestacional. Otros estudios observaron que la sola administración de corticoides prenatal disminuía la mortalidad y discapacidades a largo plazo.^{7,8}

Es imperioso tener en cuenta que estos datos enfatizan la necesidad de conocer otros factores que pueden formar parte de las conductas que se realizan, y no tomar decisiones apresuradas basadas exclusivamente en la edad gestacional.

Con relación a estudios publicados que abordaron el seguimiento a largo plazo de los prematuros extremos, es de destacar el de Marlow y col.,⁹ que evaluaron a los 6 años una extensa cohorte de prematuros nacidos entre las 22 y 25 semanas. Hallaron que la tasa de supervivencia sin ninguna discapacidad a esa edad fue de 0% en nacidos a las 22 semanas, 1% a las 23, 3% a las 24 y 8% a las 25 semanas. Si bien este estudio basado solo en la edad gestacional puede presentar sesgos y limitaciones, los resultados fueron realmente alarmantes. Una reciente revisión sistemática, evaluó los resultados cognitivos en niños nacidos PE y menores de 32 semanas desde 1990 a 2008.¹⁰ Los PE mostraron grandes déficits en la inteligencia y no hubo mejoría en el resultado cognitivo entre 1990 y 2008. Estos hallazgos enfatizan que los cuidados neonatales después del parto en prematuros muy pequeños sigue siendo un dilema importante. Asimismo, se observó que la displasia broncopulmonar fue significativamente el principal resultado adverso en los trastornos cognitivos.

Como corolario de la gran complejidad en los límites de la viabilidad, es necesario enfatizar la necesidad de que la ética esté presente en todo momento para que nos ayude a lograr conductas apropiadas. Los principios de beneficencia y no maleficencia nos están señalando que los médicos debemos hacer el bien y evitar el mal. Estos principios actúan en todas las acciones del ser humano y son indiscutidos, pero en situaciones tan complicadas como estas, son sin duda, difíciles de aplicar. La incertidumbre de cómo será la evolución de los prematuros extremos, en el corto y largo plazo, hace que seamos incapaces de establecer con precisión el pronóstico, al menos en las primeras semanas de vida. Eso motiva que en varias ocasiones no podamos aseverar firmemente si estamos haciendo el bien o el mal. Por lo tanto, es imperioso que tomemos conciencia de nuestras acciones cuando estemos ante esta situación.

La hospitalización en prematuros extremadamente pequeños será inevitablemente muy prolongada y llena de situaciones sumamente difíciles para los padres. El estrés y la angustia que padecerán solo podrán ser mitigados por nuestras correctas actitudes. Todas las conductas que tomemos bajo los principios éticos en esos muy largos días de internación, tendrán una gran influencia que nos llevará a lograr la enorme satisfacción de ayudar al prójimo, que desde siempre ha estado entre las metas principales de la medicina. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.170>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.170>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. Los límites de la viabilidad en prematuros, un dilema ético creciente. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):170-171.

REFERENCIAS

1. Sebastiani M, Ceriani Cernadas JM. Aspectos bioéticos en el cuidado de los recién nacidos extremadamente prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(3):242-8.
2. Myers P, Andrews B, Meadow W. Opportunities and difficulties for counseling at the margins of viability. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;23(1):30-4.
3. Ruthford E, Ruthford M, Hudak ML. Parent-Physician Partnership at the Edge of Viability. *Pediatrics* 2017;139(4):e20163899.
4. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, et al. Periviable birth: executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol* 2014;34(5):333-42.
5. Doyle LW, Cheong JLY, Burnett A, et al. Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm/ Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics* 2015;136(6):e1513-20.
6. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358(16):1672-81.
7. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1164-72.
8. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011;306(21):2348-58.
9. Marlow N, Wolke D, Bracewell M, et al. Neurologic and development disability at six years after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352(1):9-19.
10. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, et al. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors. A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr* 2018 Feb 19; doi:10.1001/jamapediatrics.2017.5323. [Epub ahead of print].

The limits of viability in preterm infants, a growing ethical dilemma

Without ethics, everything happens as if we were all five billion passengers on a big machinery that nobody handles, and it's going faster and faster, but we don't know where. Jacques Cousteau

The remarkable advances in neonatal care of extremely preterm (EP) infants are increasingly changing the limits of viability towards progressively younger gestational ages at birth. In my opinion, this tendency places us in a difficult position where the potential benefits of survival are less significant than the long-term outcomes. Such behavior may be the consequence of the erroneous belief that medicine could achieve any and all accomplishments, even if they are not achievable due to the multiple biological hurdles faced by it. Unfortunately, when confronted with this situation, the fact that every medical practice should, above all, be ethical is most likely disregarded. In the absence of ethics, whatever we do is unfounded.

The limits of viability have reduced gradually over the last decades, from 28 weeks approximately 30 years ago to 26 weeks, then to 24 weeks, and now to 22 weeks. As these changes took place, mortality and morbidity in preterm infants reduced progressively, resulting in new and complex situations, not only for physicians, but also for parents and their families.

Some of the aspects that hinder the approach to EP infants include the multiple difficulties to establish an adequate definition of when treatment is fruitless and futile. This is mostly due to the uncertainty regarding the level of immaturity, severe morbidity, and future outcomes. I believe this situation is now more common in medicine because many assume that everything will be solved with technology; therefore, physicians fail to apply the concept of uncertainty.

It is evident that neonatologists deal with extremely complex situations when deciding on whether to start, continue or interrupt vital support in infants born at the limit of viability. The rule is to provide the greatest extent of care, at least in the first days; then the dilemma escalates if progress is not favorable and the infant's life depends on the implemented care measures, because suppressing these would result in his/her death. At the margins of viability, the interaction between physicians and families is highly challenging but it is also an opportunity to help parents in such a distressing and stressful situation.

However, this practice varies noticeably among health care providers. A group may agree on saving the infant's life "at all costs" and maintaining support, regardless of the future consequences on neurodevelopment and the parents' will. This leads to therapeutic obstinacy because, most likely, the outcomes of EP infants will not be sufficient to achieve an adequate clinical course. If health care providers insist on deciding not to perform a careful analysis of the situation, disproportionate treatments will prevail. In this way, both parents and physicians become the hostages of modern medicine, thus perpetuating inadequate therapeutics.

Another group of neonatologists will have a completely different attitude and maintain an open and compassionate relationship with the parents since the beginning, even before birth, and will explain the complications of their infant's treatment. It is frequent –and understandable– that parents have hopes at first and encourage the continuity of care, but as days go by and no recovery is seen, they realize treatment is futile and gradually change their mind. At a certain point, they usually state that they do not want to continue with treatment. Based on ethical principles, the group of health care providers will treat parents as their partners and collaborate with them by providing help, understanding, empathy, and an honest communication.¹⁻⁴

In addition, it is worth mentioning that it is usual to use gestational age as the only parameter in the long-term course, which is a serious mistake that has historically endured, and still persists. The aspects based on social variables have been gaining in importance. Doyle et al.,⁵ conducted a study to assess the relevance of social and biological aspects in the long-term course in a group of preterm infants born with a birth weight of less than 1000 g. They observed that social variables such as growing up in a multilingual household, having a low socioeconomic status, and a lower level of maternal education had a negative effect and were more relevant in late outcomes. Perinatal biological outcome measures showed important adverse associations, mainly in relation to cognitive and learning outcomes.

However, the great complexity in relation to the margins of viability to make decisions makes it necessary to consider, besides gestational age and social aspects, birth weight, sex, indication of antenatal corticosteroids, need of advanced resuscitation at birth, and severe morbidity in the first days of life. Each of these aspects should be

taken into consideration because they may affect the infant's clinical course. Tyson et al.⁶ analyzed a large cohort of preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation and observed that those exposed to antenatal corticosteroids, of female sex, born to a singleton pregnancy, and with a higher birth weight (every 100 g of increment) had a lower risk for death and fewer severe sequelae on neurodevelopment. The likelihood of a favorable prognosis in the presence of these four variables served as a better estimator than considering only gestational age. Other studies found that the administration of antenatal corticosteroids alone reduced mortality and long-term disabilities.^{7,8}

It is critical to bear in mind that these data stress the need to know other factors that may be part of the actions taken instead of making hasty decisions based exclusively on gestational age.

In relation to published studies that analyzed long-term follow-up of EP infants, it is worth noting the one by Marlow et al.,⁹ who assessed a large cohort of preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation at 6 years old. They found a survival rate without disability at 6 years old of 0%, 1%, 3%, and 8% among those born at 22, 23, 24, and 25 weeks of gestation, respectively. Although that study was based exclusively on gestational age and may have been biased and present limitations, results were truly alarming. A recent systematic review assessed the cognitive outcomes of children who were born extremely preterm and at less than 32 weeks of gestation between 1990 and 2008.¹⁰ EP infants showed important intelligence deficits and the cognitive outcome did not show improvements between 1990 and 2008. These findings underscore that neonatal care of very small preterm infants after birth is still a major dilemma. In addition, it was observed that bronchopulmonary dysplasia was by far the main adverse outcome measure in cognitive disorders.

As a corollary of the great complexity of the limits of viability, it is necessary to emphasize the need of having ethics in mind at all times so as to maintain adequate behaviors. The beneficence and the non maleficence principles point out that physicians should do good and avoid doing harm. These principles operate in every human action and are undisputed, but in such complex situations, they are certainly difficult to implement. Uncertainty regarding the course of EP infants in the short and long term makes us incapable of establishing an accurate prognosis, at least in the first weeks of life. Many times, this prevents us from firmly asserting whether we are doing good or harm. Therefore, it is critical that we become aware of our actions when faced with this situation.

The hospitalization of EP infants will invariably be very prolonged and pose many highly challenging situations for parents. Their stress and distress will only be mitigated by our appropriate conduct. Every action carried out under ethical principles during this extended stay will have a good impact and will give us the satisfaction of helping our fellow human beings, which has always been one of the main goals of medicine.

José M. Ceriani Cernadas
Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.170>

To cite: Ceriani Cernadas JM. The limits of viability in preterm infants, a growing ethical dilemma. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):170-171.

REFERENCES

1. Sebastiani M, Ceriani Cernadas JM. Aspectos bioéticos en el cuidado de los recién nacidos extremadamente prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106 (3):242-8.
2. Myers P, Andrews B, Meadow W. Opportunities and difficulties for counseling at the margins of viability. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;23(1):30-4.
3. Ruthford E, Ruthford M, Hudak ML. Parent-Physician Partnership at the Edge of Viability. *Pediatrics*. 2017; 139(4):e20163899.
4. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, et al. Periviable birth: executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol* 2014; (34)5: 333-42.
5. Doyle LW, Cheong JLY, Burnett A, et al. Biological and Soc th Weight Adolescents. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1513-20.
6. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008; 358(16):1672-81.
7. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1164-72.
8. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306(21): 2348-58.
9. Marlow N, Wolke D, Bracewell M, et al. Neurologic and development disability at six years after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005; 352(1):9-19.
10. Twilhaar ES, Wade RM, de Kieviet JF, et al. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.5323 Published online February 19, 2018.

Uso de la ecografía como una herramienta no invasiva decisiva para determinar el tamaño preciso del tubo endotraqueal en niños anestesiados

Use of ultrasonography as a noninvasive decisive tool to determine the accurate endotracheal tube size in anesthetized children

Prof. asist. Dra. Gulnur Gollu^a, Dr. A. Onat Bermede^b, Dr. Farid Khanmammadov^a, Dr. Ufuk Ates^a, Dr. Sinan Genc^c, Prof. adj. Dra. Ozlem Selvi Can^b, Prof. Dr. Suat Fitoz^c, Prof. Dr. Zekeriyya Alanoglu^b y Prof. Dr. Aydin Yagmurlu^a

RESUMEN

Introducción. Es difícil determinar el tamaño adecuado y la posición traqueal correcta del tubo endotraqueal (TET) en los niños. El objetivo de este estudio fue determinar el diámetro traqueal en los niños mediante el uso de la técnica ecográfica como herramienta objetiva y compararlo con fórmulas de uso frecuente basadas en la edad para calcular el tamaño del TET.

Pacientes y métodos. Se inscribió de forma prospectiva a pacientes a los que se les iba a practicar una cirugía programada en un hospital pediátrico de alta complejidad. Se determinó el diámetro traqueal transversal infraglotico mediante ecografía. Un anestesista, que no podía ver el examen ecográfico, determinó el tamaño del tubo y realizó la intubación evaluando el espacio entre las cuerdas vocales con la ayuda de la vista directa de un laringoscopio. Se registraron los diámetros traqueales medidos con las ecografías, los diámetros de los tubos, los controles de presión/pérdida de aire y los resultados de los cálculos del tamaño de los tubos basados en la edad.

Resultados. Se inscribieron en total 61 pacientes con una media de edad de $12 \pm 4,21$ (2-17) y un peso medio de $38 \pm 22,94$ (10-106). El diámetro de la tráquea en la medición ecográfica fue de $13,0$ (11,4-15,1). El diámetro externo del TET determinado por el anestesista fue de $8,42 \pm 1,43$, el calculado por la fórmula de Cole fue de $9,0 \pm 1,42$, el calculado por la fórmula de Khine fue de $7,67 \pm 1,46$ y el calculado por la fórmula de Motoyama fue de $8,33 \pm 1,42$. En 31 (47,7%) pacientes, se insufló el manguito después de la colocación del TET debido a la pérdida de aire. El tubo tuvo que reemplazarse por uno más grande a causa de la pérdida excesiva de aire en un paciente. Se halló una correlación intraclase deficiente entre los cálculos del diámetro traqueal determinado por ecografía y los cálculos del diámetro del tubo basado en la edad (diámetro traqueal frente a Cole [0,273], Khine [0,207] y Motoyama [0,230]).

Conclusión. La medición ecográfica del diámetro traqueal transversal es un método adecuado para determinar el tamaño correcto del tubo endotraqueal en comparación con las fórmulas basadas en la edad.

Palabras clave: niño, intubación endotraqueal, tráquea, ecografía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.172>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.172>

Cómo citar: Gollu G, Bermede AO, Khanmammadov F, et al. Uso de la ecografía como una herramienta no invasiva decisiva para determinar el tamaño preciso del tubo endotraqueal en niños anestesiados. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):172-178.

- Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Cirugía Pediátrica, Angora, Turquía
- Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Anestesiología Pediátrica, Angora, Turquía
- Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Departamento de Radiología Pediátrica, Angora, Turquía.

Correspondencia:

Prof. asist. Dra. Gulnur Gollu
drggollu@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-12-2016

Aceptado: 2-10-2017

INTRODUCCIÓN

En los niños, determinar el tamaño correcto del tubo endotraqueal (TET) representa un desafío.¹ En la rutina diaria, se usan con frecuencia fórmulas relacionadas con la edad para determinar el tamaño correcto del tubo, aunque dichas fórmulas pueden no ser adecuadas para todos los niños.¹⁻³ Un TET calculado mediante una fórmula puede ser pequeño y no proporcionar apoyo suficiente del respirador, además de aumentar la resistencia pulmonar, causar una monitorización inadecuada del CO₂, aumentar el riesgo de contaminación del quirófano con el agente anestésico y aumentar el riesgo de aspiración.^{1,2,4,5} Por otro lado, cuando se colocan tubos endotraqueales más grandes, incluso después de una intubación breve, puede producirse una lesión tipo úlcera en las vías respiratorias altas, isquemia y cicatrización patológica que lleve a la estenosis infraglotica.^{1,2,4-6} El cálculo adecuado del tamaño correcto del TET debe ser la prioridad principal de los médicos para el manejo satisfactorio de la intubación en el contexto clínico.

Estudios recientes muestran que la ecografía podría ser una técnica fiable para evaluar el diámetro transversal de la tráquea. Si bien existen diversos estudios en adultos para determinar el tamaño correcto del TET, se necesitan más estudios en la población pediátrica para evaluar la validez clínica de la ecografía en el manejo de la intubación y la correlación con las técnicas de cálculo convencionales.^{1,2,5}

El objetivo de este estudio fue determinar el diámetro traqueal en los niños mediante ecografía y su correlación con las fórmulas de cálculo del tamaño del TET basadas en la edad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética local (Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Comité de Ética, director Prof. Dr. Mehmet Melli, número de registro: 09.09.2014, 17-743-14, 27.10.2014) y se realizó de acuerdo con las normas de ética descritas en la versión actual de la Declaración de Helsinki y el consentimiento informado por escrito. Se inscribió en el estudio a pacientes con clasificación del estado físico I-II según la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (*American Society of Anesthesiologists*, ASA) que tenían una cirugía programada con anestesia general entre enero de 2015 y junio de 2015. Los criterios de exclusión fueron cualquier anomalía facial o de las vías respiratorias, falta de consentimiento informado, dificultad anticipada en la intubación y antecedentes de alergia al gel de la ecografía. El mismo anestesista especializado, que no podía ver los resultados del

examen ecográfico, realizó todas las intubaciones.

Se medicó previamente a todos los pacientes con 0,5 mg/kg de midazolán por vía oral. En los pacientes sin acceso vascular, la inducción de la anestesia se logró con sevoflurano al 8% en una mezcla de O₂/NO₂ al 50%. En cuanto se logró el acceso vascular, se administraron 0,6-1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio. Si el paciente tenía un acceso vascular al momento del ingreso al quirófano, se utilizaron 2-3 mg/kg de propofol intravenoso y 0,6-1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio para lograr la inducción de la anestesia. El área traqueal infraglótica se midió mediante ecografía (Siemens, Acuson X150, sonda lineal de 13-5 Hz, CA, EE. UU.) en un plano transversal de 90° cuando la presión en las vías respiratorias era de 0 mbar durante

FIGURA 1. La posición del ecógrafo, el cirujano y el anestesista



FIGURA 2. Técnica de medición del diámetro traqueal



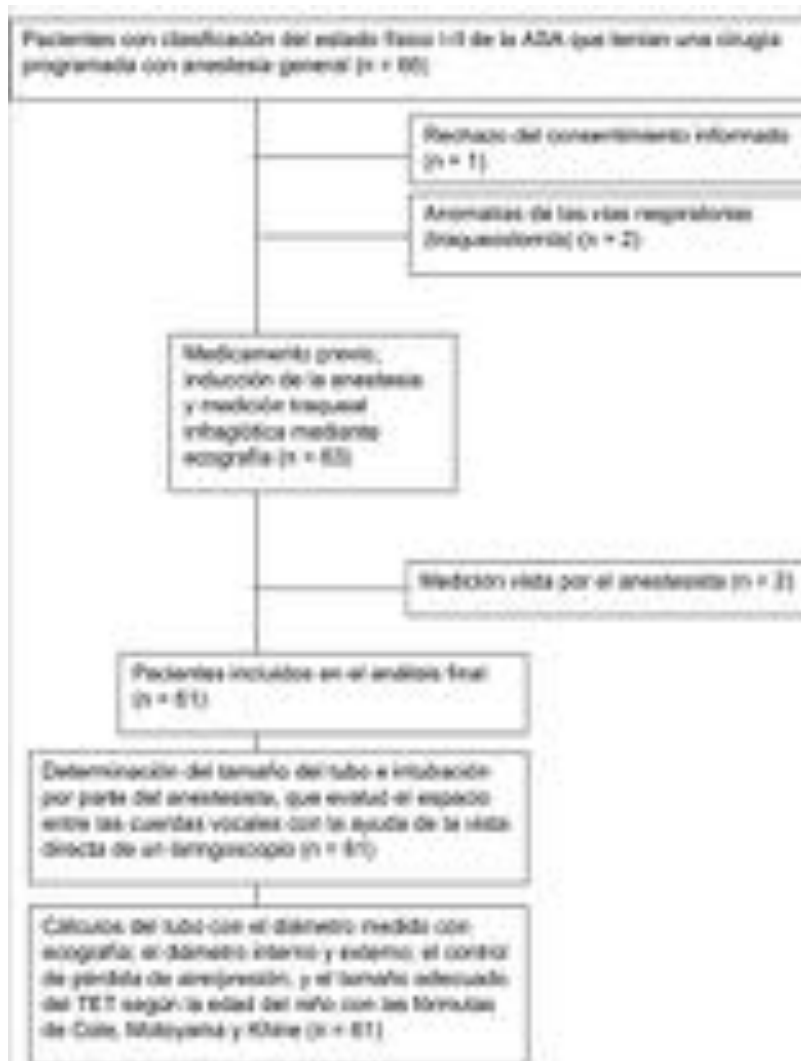
2a. Medición del diámetro traqueal transversal con ecografía.

2b. Control ecográfico de la colocación del TET.

la ventilación vía mascarilla (en la espiración) y la cabeza estaba en posición neutra (Figura 1). Las mediciones fueron realizadas por el mismo cirujano, quien había recibido una capacitación durante dos semanas sobre la técnica de medición ecográfica del diámetro traqueal por parte de un radiólogo experimentado (Figura 2). El cirujano permaneció del lado derecho del paciente y el ecógrafo se colocó a la izquierda. El monitor del ecógrafo se giró hacia el lado del cirujano, de modo que el anestesista no pudiera verlo (Figura 2a). Se aplicó gel para ecografía en el cuello del paciente, y el transductor se colocó de forma transversal sobre el cuello para medir el área infraglótica inmediatamente inferior a las cuerdas vocales en un plano transversal. El anestesista, que no podía ver las imágenes ni las

mediciones del ecógrafo, determinó el tamaño del tubo y realizó la intubación evaluando el espacio entre las cuerdas vocales con la ayuda de la vista directa de un laringoscopio. Se utilizaron tubos con manguito (Kaishou, Jiangsu, China) en todos los procedimientos. La posición intratraqueal del TET se verificó con una ecografía después del procedimiento (Figura 2b). Como métodos secundarios de verificación, el anestesista determinó el CO₂ telespiratorio, los niveles numéricos de CO₂ y los ruidos respiratorios bilaterales. Después de la colocación del TET, la válvula de exhalación se configuró en 20-30 cmH₂O y se colocó un estetoscopio en la boca para detectar la pérdida de aire, con la cabeza en posición neutra. El procedimiento se consideró satisfactorio cuando la pérdida no era

FIGURA 3. Diagrama de flujo de los pacientes



significativa; por el contrario, si no había pérdida de aire en absoluto, esto llevaba al anestesista a pensar que el tubo era demasiado grande y entonces lo reemplazaba por uno más pequeño. En el caso de una pérdida excesiva, el manguito del TET se insuflaba con el menor volumen para prevenir la pérdida de aire del manguito. Si con una presión de insuflación de 20-30 cmH₂O la pérdida de aire continuaba, se consideraba que el TET era más pequeño que el tamaño preciso y se aumentaba el tamaño del tubo con manguito en media unidad. Los mismos procedimientos se repitieron cuando se reemplazó el TET. Después del procedimiento, se realizaron cálculos del tubo con el diámetro medido con ecografía; el diámetro interno y externo; el control de pérdida de aire/presión; y el tamaño adecuado del TET según la edad del niño con las fórmulas de Cole (DI [mm]= 0,25 x [edad en años] + 4), Motoyama (DI [mm]= 0,25 x [edad en años] + 3,5) y Khine (DI [mm]= 0,25 x [edad en años] + 3).^{2,7-9}

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows 15. Los estadísticos descriptivos incluyeron la

media ± desviación estándar para las variables con distribución normal, la mediana (mínimo-máximo) para las variables sin distribución normal y la cantidad de casos y los porcentajes (%) para las variables nominales. Las diferencias entre las medias y las medianas se compararon con la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente. Las variables nominales se compararon con la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher.

La concordancia entre los dos métodos se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclass. Se utilizó el método de Bland Altman para calcular las diferencias entre las mediciones, con los intervalos de confianza del 95%; los resultados se muestran en un gráfico de Bland Altman. La correlación entre las variables continuas se evaluó mediante el análisis de correlación de Spearman para las variables sin distribución normal y mediante la prueba de correlación de Pearson para las variables de distribución normal. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En la Figura 3, se muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos. Los datos demográficos y el tipo de intervenciones quirúrgicas de los pacientes inscritos en el estudio se presentan en la Tabla 1. De los niños, cuya edad era de 2 a 17 años (mediana de 12 ± 4,21 años), 35 eran varones y 26 eran mujeres. El intervalo de peso de los niños fue de 10-106 kg (mediana de 38 ± 22,94 kg). Los niños recibieron anestesia general por apendicitis aguda (n= 34), apendicitis con perforación (n= 6), colelitiasis (n= 2), quiste de ovario (n= 2) y otras indicaciones (n= 17). Se realizó una intervención laparoscópica en 47 (77%) niños.

El menor y el mayor diámetro interno del TET utilizado para la intubación fue de 4 mm y 8,5 mm, respectivamente, con una mediana del diámetro interno de 6,5 mm. Después de la colocación del TET, el manguito se insufló

TABLA 1. Datos demográficos y tipo de intervenciones quirúrgicas de los pacientes. Mediana (mín.-máx.) y cantidad de pacientes

Cantidad de pacientes	61
Edad (años)	12 ± 4,21 (2-17)
Sexo (F/M) (n)	26/35
Peso corporal (kg)	38 ± 22,94 (10-106)
Tipo de intervenciones quirúrgicas (n)	
Apendicitis aguda	34
Apendicitis con perforación	6
Colelitiasis	2
Quiste de ovario	2
Otro	17
Tipo de cirugía (n)	
Laparoscópica	47
Abierta/No laparoscópica	14

TABLA 2. Diámetro de la tráquea medido por ecografía, diámetros externos del tubo endotraqueal determinados por el anestesista y fórmulas basadas en la edad (Cole, Khine y Motoyama)

	Mediana, [Percentil (10-90)]	Media ± DE
Diámetro de la tráquea (medido por ecografía) (mm)	13,0, [11,4-15,1]	13,57 ± 2,89
Diámetro externo del tubo endotraqueal (mm)		
Determinado por el anestesista	8,7, [7,3-9,3]	8,42 ± 1,43
Calculado por la fórmula de Cole	9,3, [8,0-10,1]	9,0 ± 1,42
Calculado por la fórmula de Khine	8,0, [6,7-9,0]	7,67 ± 1,46
Calculado por la fórmula de Motoyama	8,7, [7,3-9,4]	8,33 ± 1,42

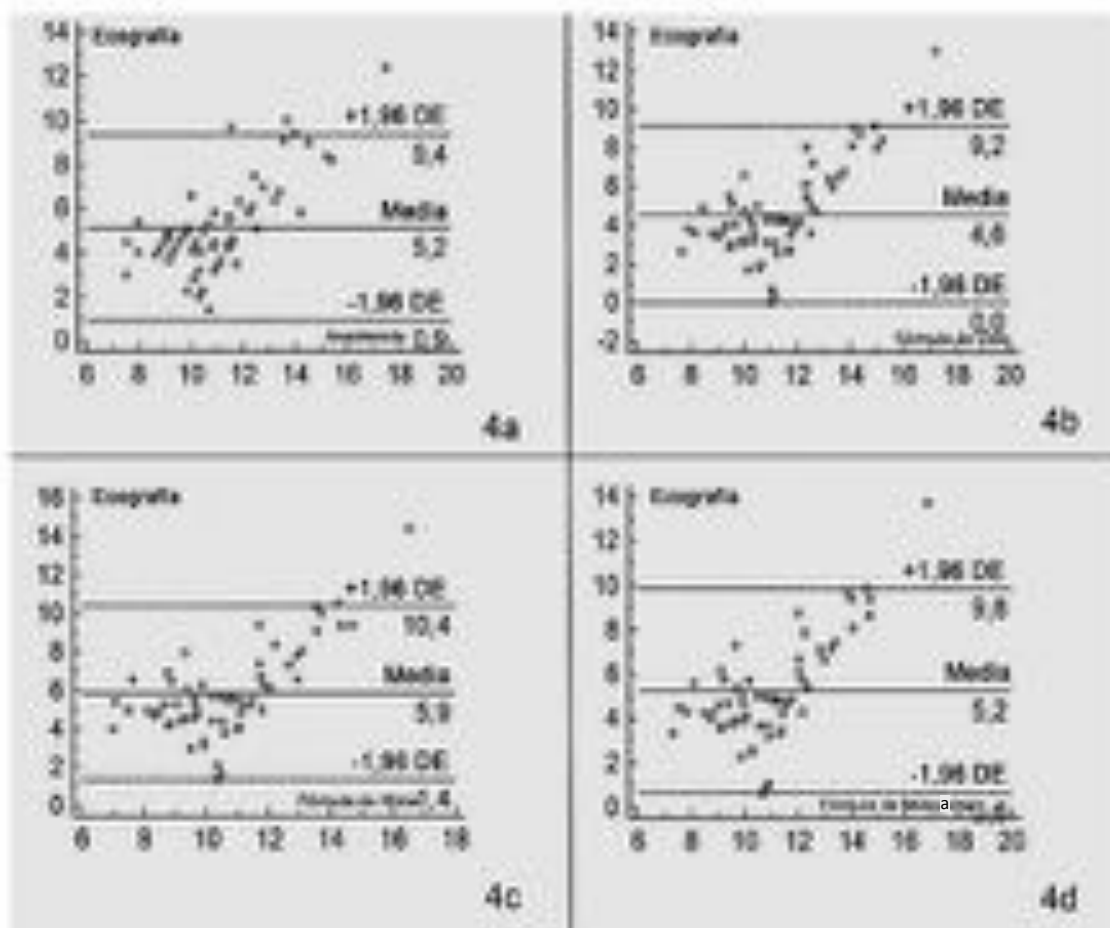
DE: desviación estándar.

tras detectar la pérdida de aire en 31 (47,7%) pacientes. El tubo se cambió por uno más grande en un paciente solamente debido a la pérdida excesiva de aire con una presión del manguito de 30 cmH₂O. No se observó ninguno de los signos de obstrucción de las vías respiratorias altas en ningún paciente durante la fase de recuperación de la anestesia ni después del alta del hospital. No se observó ningún caso de intubación esofágica accidental.

En la *Tabla 2*, se muestran el diámetro de la tráquea medido por ecografía, los diámetros externos del tubo endotraqueal determinados por el anestesista y las fórmulas basadas en la edad. Se compararon el diámetro transversal determinado por ecografía y el diámetro del tubo determinado por el anestesista, y se halló un coeficiente de

concordancia de 0,273 (valor de F 3,537) ($p=0,001$) (*Figura 4a*). El coeficiente de correlación intraclase de los diámetros transversales determinado por la fórmula de Cole y por ecografía fue de 0,273 (valor de F 2,10) ($p=0,001$) (*Figura 4b*). Se halló una diferencia significativa entre el diámetro traqueal determinado por ecografía y el determinado por la fórmula de Khine ($p=0,001$), con un coeficiente de correlación intraclase de 0,207 (valor de F 2,957) (*Figura 4c*). El coeficiente de correlación intraclase del diámetro transversal determinado por ecografía y el determinado por la fórmula de Motoyama fue de 0,230 (valor de F 2,787) ($p=0,001$) (*Figura 4d*). No se halló una diferencia significativa entre los diámetros determinados por las fórmulas disponibles y por el anestesista ($p>0,05$).

FIGURA 4. Coeficiente de correlación intraclase entre los métodos



4a: Comparación entre la medición ecográfica del diámetro traqueal transversal y la medición del anestesista.

4b: Comparación entre la medición ecográfica del diámetro traqueal transversal y la fórmula de Cole.

4c: Comparación entre la medición ecográfica del diámetro traqueal transversal y la fórmula de Khine.

4d: Comparación entre la medición ecográfica del diámetro traqueal transversal y la fórmula de Motoyama.

DISCUSIÓN

En este estudio, el diámetro traqueal transversal en el área infraglótica determinado por ecografía se compara con el diámetro determinado por un anestesista y por las fórmulas disponibles. Se halló una diferencia significativa entre el diámetro traqueal determinado por ecografía y el diámetro determinado por un anestesista y por las fórmulas disponibles.

En la población de pacientes pediátricos, no siempre es fácil determinar el tamaño adecuado del TET. La variabilidad en el tamaño del tubo puede deberse a la experiencia del operador y a la desproporción en las posibilidades de edad y peso de los niños. Pueden utilizarse fórmulas y métodos para determinar el tamaño del TET y no repetir los procedimientos, a fin de facilitar la intubación.^{10,11} En este estudio, un anestesista con experiencia en el área de anestesiología pediátrica realizó todas las intubaciones guiado por la visualización de las cuerdas vocales. Sin embargo, para un anestesista sin experiencia, podría ser difícil determinar el tamaño del TET con la simple observación del área periglótica. Al parecer, la mayoría de los anestesistas de muchos centros utilizan con frecuencia las fórmulas basadas en la edad, dado que se cree que pueden brindar una solución objetiva a un problema clínico.¹⁴ Además, en este estudio hemos demostrado una diferencia significativa entre el diámetro traqueal medido por ecografía, el diámetro externo del TET determinado por el anestesista y diversas fórmulas basadas en la edad. Esta diferencia clínica exige un método más preciso y organizado para determinar el tamaño exacto del tubo. Los resultados de nuestro estudio indican que la ecografía puede ser una técnica objetiva para que los médicos evalúen el diámetro traqueal, y esta confirmación puede ayudar a que el médico calcule el tamaño correcto y más adecuado del TET para cada paciente individual.

Estudios han demostrado que el diámetro transversal determinado en el área infraglótica es más estrecho que el diámetro anteroposterior; se prefiere medir el diámetro transversal tanto por la conveniencia de la medición como por la estrechez.⁶

La calcificación laríngea comienza después de los 30 años. Debido a que la calcificación laríngea es un hallazgo no previsto en los niños, no hubo limitaciones relacionadas con la calcificación al realizar la medición ecográfica en esta población.⁶

Schramm y col., informaron que la medición ecográfica del diámetro transversal del área infraglótica se asoció con menos repeticiones de los procedimientos de intubación en comparación con lo determinado por las fórmulas basadas en la edad en niños menores de 5 años.¹ Asimismo, se ha demostrado que la medición ecográfica y las fórmulas basadas en la edad dan como resultado un tamaño correcto del tubo con una tasa del 48%, si bien en otros estudios se informaron tasas del 47% al 77%.^{1,2} Algunos autores han informado que el diámetro infraglótico puede medirse mediante radiografía de tórax, ecografía y resonancia magnética nuclear.^{2-4,6} Shibasaki y col., al igual que en el estudio actual, demostraron que la ecografía era un buen factor pronóstico en este contexto.²

La limitación del estudio actual es que la mayoría de los sujetos operados estuvieron intubados durante períodos breves (media de 40 minutos) y todos los tubos se retiraron después de la cirugía. Por lo tanto, el anestesista puede haber preferido el uso de TET pequeños para evitar el edema posquirúrgico y la obstrucción laríngea. Sin embargo, no se halló una diferencia significativa entre los diámetros determinados por las fórmulas y las mediciones del anestesista. Otra limitación del estudio es que la determinación del diámetro traqueal transversal y la verificación de la posición del tubo entre las cuerdas vocales mediante ecografía requieren un breve período de capacitación. Además, en este estudio, el tamaño adecuado del TET determinado por evaluación ecográfica no fue lo que se utilizó en los pacientes, por lo que no podemos comentar sobre la pérdida de aire o los problemas posquirúrgicos en las vías respiratorias cuando se determina el tamaño del TET mediante evaluación ecográfica.

CONCLUSIÓN

El uso de la ecografía se asocia con una determinación más adecuada del tamaño del TET, lo que reduce los procedimientos de cambio del tubo en comparación con la determinación realizada por los anestesistas y las fórmulas disponibles. Esta evaluación no invasiva sería beneficiosa para los niños que necesitan una intubación.

La medición ecográfica del diámetro traqueal transversal es un método adecuado para determinar el tamaño correcto del tubo endotraqueal en comparación con las fórmulas basadas en la edad.

REFERENCIAS

1. Schramm C, Knop J, Jensen K y col. Role of ultrasound compared to age-related formulas for uncuffed endotracheal intubation in a pediatric population. *Paediatr Anaesth* 2012;22(8):781-6.
2. Shibasaki M, Nakajima Y, Ishii S y col. Prediction of pediatric endotracheal tube size by ultrasonography. *Anesthesiology* 2010;113(4):819-24.
3. Hardee PS, Ng SY, Cashman M. Ultrasound imaging in the preoperative estimation of the size of tracheostomy tube required in specialized operations in children. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(5):312-6.
4. Gupta K, Gupta PK, Rastogi B y col. Assessment of the subglottic region by ultrasonography for estimation of appropriate size endotracheal tube: A clinical prospective study. *Anesth Essays Res* 2010;6(2):157-60.
5. Orf J, Thomas SH, Ahmed W y col. Appropriateness of endotracheal tube size and insertion depth in children undergoing air medical transport. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(5):321-7.
6. Lakhali K, Delplace X, Cottier JP y col. The feasibility of ultrasound to assess subglottic diameter. *Anesth Analg* 2007;104(3):611-4.
7. Khine HH, Corddry DH, Ketrick RG y col. Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. *Anesthesiology* 1997;86(3):627-31.
8. Cole F. Pediatric formulas for the anesthesiologist. *AMA J Dis Child* 1957;94(6):672-3.
9. Motoyama EK. Endotracheal intubation. En: Motoyama EK, Davis PJ, eds, *Smith's Anesthesia for infants and children*. 5th ed. St Louis: Mosby; 1990. Págs.269-75.
10. Chou HC, Tseng WP, Wang CH y col. Tracheal rapid ultrasound exam (T.R.U.E.) for confirming endotracheal tube placement during emergency intubation. *Resuscitation* 2011;82(10):1279-84.
11. Göksu E, Sayrac V, Oktay C y col. How to stylet use can effect confirmation of endotracheal tube position using ultrasound. *Am J Emerg Med* 2010;28(1):32-6.



Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

ARCH DIS CHILD. 2017 OCT;102(10):888-893.

Ahogamiento en la infancia: el rol de las enfermedades preexistentes (Franklin RC, et al. *Drowning fatalities in childhood: the role of pre-existing medical conditions*)

Comentario: Prof. Juliana M. Pochetti. Miembro del Comité Nacional de Medicina del Deporte SAP.

PEDIATR PULMONOL. 2018 JAN 12.

Nebulización con solución salina hipertónica en niños hospitalizados con bronquiolitis moderadamente grave, debida a infección por virus respiratorio sincicial: estudio multicéntrico aleatorizado controlado (Morikawa Y, et al. *Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial*)

Comentario: Dr. Álvaro Teijeiro. Servicio de Neumonología. Hospital Pediátrico de Córdoba.

PEDIATR PULMONOL. 2018 JAN;53(1):88-94.

Infección aguda por bocavirus humano 1 confirmada por serología, en la neumonía del niño adquirida en la comunidad (Nascimento-Carvalho AC, et al. *Serologically diagnosed acute human bocavirus 1 infection in childhood community-acquired pneumonia*)

Comentario: Dra. Laura Moreno y Dra. María P. Adamo. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

J ACQUIR IMMUNE DEFIC SYNDR. 2018;77(4):383-392

Prevención de la transmisión de HIV-1 a través de la lactancia: eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral materno versus la profilaxis con Nevirapina en el niño durante toda la lactancia en madres infectadas con HIV-1 con alto recuento de células CD4 (Impact Promise). Estudio clínico, abierto, aleatorizado (Flynn PM, et al. *Prevention of Hiv-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in hiv-1-infected women with high Cd4 cell count (Impaact Promise) a randomized, open label, clinical trial*)

Comentario: Dra. Susana Rodríguez. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2018; 103:F6-F14.

Ensayo aleatorizado del clampeo del cordón en prematuros muy pequeños y su estabilización inicial (Duley L, et al. *Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth*)

Comentario: Dr. José María Ceriani Cernadas. Sociedad Argentina de Pediatría.

Use of ultrasonography as a noninvasive decisive tool to determine the accurate endotracheal tube size in anesthetized children

Gulnur Gollu, Assist Prof.^a; A. Onat Bermede, M.D.^b; Farid Khanmammadov, M.D.^a; Ufuk Ates, M.D.^a; Sinan Genc, M.D.^c; Ozlem Selvi Can, Assoc. Prof.^b; Suat Fitoz, Prof.^c; Zekeriyya Alanoglu, Prof.^b and Aydin Yagmurlu, Prof.^a

ABSTRACT

Background. It is hard to determine the appropriate size and correct tracheal position of endotracheal tube (ETT) in children. The aim of this study is to determine tracheal diameter in children by using ultrasonography technique as objective tool and compare it with commonly used aged based formulas for the ETT size estimation.

Patients and methods. Patients undergoing elective surgery in a tertiary children's hospital were prospectively enrolled. The subglottic transverse tracheal diameter was determined by ultrasonography. An anesthesiologist who was blind to ultrasonographic examination, determined the tube size and performed intubation by evaluating the space between vocal cords with the help of a direct laryngoscopic view. Ultrasonographically measured tracheal diameter, tube diameters, leak/pressure controls, and results of age-based tube size calculations were recorded.

Results. A total of 61 patients, mean age of 12 ± 4.21 (2-17) years and mean weight of 38 ± 22.94 (10-106) kg were enrolled. The diameter of trachea measured by ultrasonography was 13.0 (11.4-15.1). Outer diameter (mm) of the ETT determined by anesthesiologist was 8.42 ± 1.43 ; calculated by Cole formula was 9.0 ± 1.42 ; calculated by Khine formula was 7.67 ± 1.46 ; calculated by Motoyama formula was 8.33 ± 1.42 . ETT cuff was inflated after ETT placement due to leak in 31 (47.7%) patients. Tube was replaced by a larger tube due to excessive leak in one patient. Poor intraclass correlation was found between ultrasonographically determined tracheal diameter and aged based tube diameter calculations (tracheal diameter vs Cole [0.273], Khine [0.207], and Motoyama [0.230]).

Conclusion. Ultrasonographical determination of transverse tracheal diameter is a suitable method for determining the correct endotracheal tube size when compared with the age based formulas.

Key words: Child; endotracheal intubation; trachea; ultrasonography.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.172>

- Department of Pediatric Surgery.
- Department of Pediatric Anesthesiology.
- Department of Pediatric Radiology .
Ankara University
Medical Faculty,
Ankara, Turkey.

E-mail address:
Assist. Prof. Gulnur Gollu:
drggollu@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-23-2016
Accepted: 10-2-2017

INTRODUCTION

In children, determining the correct endotracheal tube (ETT) size is a challenging task.¹ In daily routine, aged related formulas are commonly used to determine a correct tube size, although such formulas may not be suitable for every child.¹⁻³ A formula estimated ETT that may be small in size may not provide sufficient ventilatory support, escalates airway resistance, leads inadequate CO₂ monitorization, increases the risk of contamination of the operating room with the anesthetic agent and enhances the aspiration risk.^{1,2,4,5} On the other hand, upper airway injury may occur in the form of ulceration, ischemia, and scarring that may lead subglottic stenosis even after short intubations when larger in size ETT was chosen.^{1,2,4-6} Appropriate estimation and correct sizing of ETT should be the utmost priority of the clinicians for a successful airway management in clinical scenarios.

Recent studies reveal that ultrasonography might be a reliable technique to assess the transverse diameter of trachea. Even though, there are number of adult studies for determination of the correct ETT size, in pediatric population more studies are needed to evaluate the clinical validation of ultrasound for airway management and correlation of it with conventional estimation techniques.^{1,2,5}

The aim of this study was to determine tracheal diameter by ultrasonography in children and the correlation with the aged based ETT size estimation formulas.

To cite: Gollu G, Bermede AO, Khanmammadov F, et al. Use of ultrasonography as a noninvasive decisive tool to determine the accurate endotracheal tube size in anesthetized children. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):172-178.

PATIENTS AND METHODS

This prospective study was approved by the local Ethics Committee (Ankara University, School Medicine Ethics Committee, Head, Prof. Dr. Mehmet Melli, Registration 09.09.2014#, 17-743-14, 27.10.2014) and performed in accordance with the ethical standards outlined in the current version of the Declaration of Helsinki and written informed consent. Patients with ASA I-II physical status, who were scheduled to undergo surgery requiring general anesthesia between January 2015 and June 2015 were enrolled to the study. Exclusion criteria were any facial or respiratory tract anomalies, failure to give informed consent, anticipated difficult airway, and having a history of ultrasound gel allergy. All intubations were performed by the same senior anesthesiologist who was blinded to the results of the ultrasonographic examination.

All patients were premedicated with oral 0.5 mg/kg midazolam. Patients without a vascular access, anesthesia induction was achieved by 8% sevoflurane in 50% O₂/NO₂ mixture. As soon as vascular access was achieved 0.6-1.2 mg/kg rocuronium bromide was administrated. If vascular access was available at the admission of the patient to operating room, 2-3 mg/kg intravenous propofol and 0.6-1.2 mg/kg rocuronium bromide were used to achieve anesthesia induction. Subglottic tracheal area was measured by ultrasonography (Siemens, Acuson X150, 13-5 Hz linear probe, CA, USA) on 90° transverse plane when airway pressure was 0 mbar during mask ventilation (*at expirium*)

and the head is in neutral position (*Figure 1*). The measurements were done by the same surgeon who was trained by an experienced radiologist for two-weeks for ultrasonographic tracheal diameter measurement technique (*Figure 2*). The surgeon stood on the right side of the patient and the ultrasonography device was placed to the left. The monitor of the ultrasonography device was turned towards the surgeon so that the anesthesiologist would not be able to see it (*Figure 2a*). Ultrasonography gel was applied to patient's neck and the transducer was transversely placed to the neck in order to measure the subglottic area immediately beneath vocal cords on transverse plane. The anesthesiologist, who was blind to the images and measurements on ultrasound device, determined

FIGURE 1. The settling of ultrasound device, the surgeon and the anesthesiologist



FIGURE 2. Tracheal diameter measurement technique



2a. Transverse tracheal diameter measurement with ultrasonography

2b. Ultrasonographic control of ETT placement

the tube size and performed intubation by evaluating the space between vocal cords with the help of a direct laryngoscopic view. Cuffed tubes (Kaishou, Jiangsu, China) were used in all procedures. Intratracheal ETT position was verified ultrasonographically after the procedure (Figure 2b). As secondary methods of verification, end-tidal CO₂ trace, numeric CO₂ levels and bilateral respiratory sounds were checked by the anesthesiologist. After the placement of ETT, exhalation valve was set at 20-30 cmH₂O, a stethoscope was placed to mouth to check for leak with the head in neutral position. The procedure was considered satisfactory when the leak was insignificant whereas the absence of any leak lead the anesthesiologist think that the tube was too large in size, prompting the anesthesiologist to replace it by a smaller tube. In case of excessive leak, ETT's cuff was inflated with the least cuff volume to prevent cuff leak. If the leakage continued at 20-30 cm H₂O inflation pressure, ETT was considered smaller than the accurate one, then cuffed tube sized up by one-half size. The same procedures were repeated with the replaced ETT. After the procedure, tube calculations were done by ultrasonographically measured diameter; tube's inner and outer diameter; leak/pressure check; and appropriate

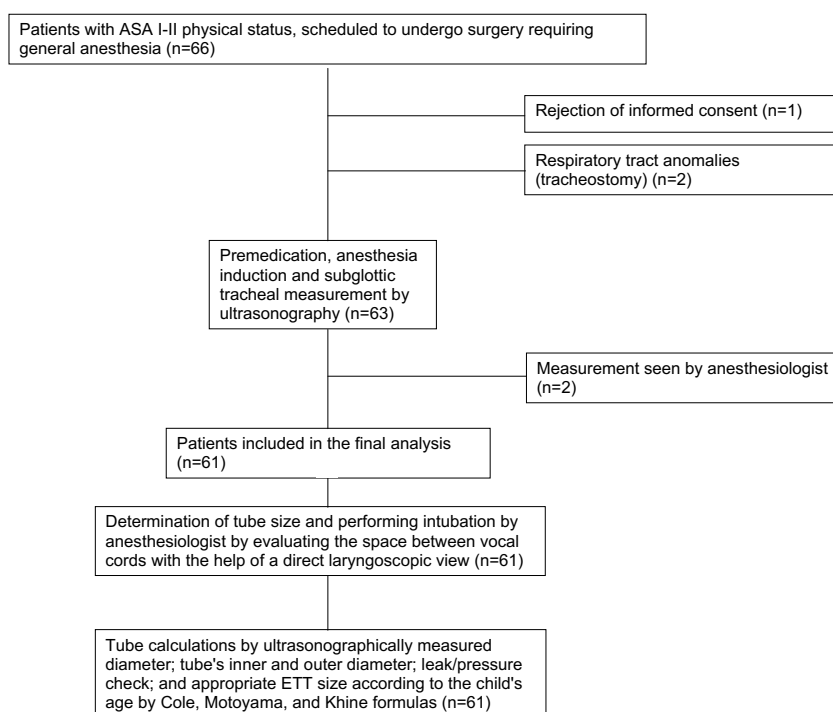
ETT size according to the child's age by Cole [ID (mm)= 0.25x(age in years)+4], Motoyama [ID (mm)=0.25x(age in years)+3.5], and Khine [ID (mm)= 0.25 x (age in years) + 3] formulas.^{2,7-9}

Statistical Analysis

Data analysis was performed in SPSS for Windows 15 software package. The descriptive statistics included mean ± standard deviation for variables with normal distribution; median (minimum-maximum) for variables with non-normal distribution; and number and percentage (%) for nominal variables. The differences between the means and medians were compared using Student's t test and Mann Whitney-U test, respectively. Nominal variables were compared with Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test.

The agreement between the two methods was calculated using intra-class correlation agreement coefficient. Bland Altman method was used to calculate measurement differences and their 95% confidence intervals; the results were shown on Bland Altman graphics. The correlation between continuous variables was tested by Spearman's correlation analysis for non-normally distributed variables and by Pearson's correlation test for normally distributed variables. The significance level was set at p <0.05.

FIGURE 3. The flowchart diagram of patients



RESULTS

The flowchart diagram of included patients is shown in *Figure 3*. Demographic data and type of surgical interventions of the patients enrolled to the study are presented in *Table 1*. Among the children aged 2-17 years (median 12 ± 4.21 years), 35 were male and 26 were female. The weight range of the children was 10-106 kg (median 38 ± 22.94 kg). The children underwent general anesthesia for acute appendicitis ($n= 34$), perforated appendicitis ($n= 6$), cholelithiasis ($n= 2$), ovarian cyst ($n= 2$), and other indications ($n= 17$). A laparoscopic intervention was applied in 47 (77%) children.

The smallest and largest inner diameter of the ETTs used for airway management was 4 mm and 8.5 mm respectively, with a median inner diameter of 6.5 mm. Following the placement of ETT, cuff was inflated upon the detection of leak in 31 (47.7%) patients. The tube was replaced with a larger one in only one patient due to excessive leak at the 30 cmH₂O cuff pressure. None of the signs of upper respiratory tract obstruction was observed in any patient during the recovery phase of anesthesia or after discharge from the hospital. No accidental esophageal intubation was observed in any patient.

TABLE 1. Demographic data and type of surgical interventions of the patients. Median (min-max) and number of patients

Number of patients	61
Age (years)	12 ± 4.21 (2-17)
Gender (F/M) (n)	26/35
Body weight (kg)	38 ± 22.94 (10-106)
Type of surgical interventions (n)	
Acute appendicitis	34
Perforated appendicitis	6
Cholelithiasis	2
Ovarian cyst	2
Other	17
Type of surgery (n)	
Laparoscopic	47
Open/non laparoscopic	14

TABLE 2. The diameter of trachea measured by ultrasound, the outer diameters of endotracheal tube determined by the anesthesiologist and age based formulas (Cole, Khine and Motoyama)

	Median, [Percentiles (10-90)]	Mean \pm SD
Diameter of trachea (ultrasound assisted) (mm)	13.0, [11.4-15.1]	13.57 ± 2.89
Outer diameter of the endotracheal tube (mm)		
Determined by Anesthesiologist	8.7, [7.3-9.3]	8.42 ± 1.43
Calculated by Cole Formula	9.3, [8.0-10.1]	9.0 ± 1.42
Calculated by Khine Formula	8.0, [6.7-9.0]	7.67 ± 1.46
Calculated by Motoyama Formula	8.7, [7.3-9.4]	8.33 ± 1.42

SD: standard deviation.

The diameter of trachea measured by ultrasound, the outer diameters of endotracheal tube determined by the anesthesiologist and age based formulas were shown in *Table 2*. The ultrasonographically determined transverse diameter and the tube diameter determined by the anesthesiologist were compared, and an agreement coefficient of 0.273 was found (F value 3.537) ($p= 0.001$) (*Figure 4a*). The ICC agreement of the transverse diameters determined by the Cole formula and ultrasonography was 0.273 (F value 2.10) ($p= 0.001$) (*Figure 4b*). There was a significant difference between ultrasonographically determined tracheal diameter and the one determined by the Khine formula ($p= 0.001$), with the ICC agreement coefficient being 0.207 (F value 2.957) (*Figure 4c*). The ICC agreement coefficient of the ultrasonographically determined transverse diameter and the one determined by the Motoyama formula was 0.230 (F value 2.787) ($p= 0.001$) (*Figure 4d*). No significant difference was found between the diameters determined by the available formulas and the anesthesiologist ($p > 0.05$).

DISCUSSION

This study provides a comparison of an ultrasonographically determined transverse tracheal diameter at subglottic area with one determined by an anesthesiologist and by available formulas. A significant difference was found between the ultrasonographically determined tracheal diameter and the ones determined by the anesthesiologist and by available formulas.

In pediatric patient population, it is not always easy to determine the appropriate ETT size. Variability in tube size may be due to the operator's experience and disproportionate spread of possibility of age and body weight of children. Formulas and methods to determine ETT size can be used to avoid repeat procedures

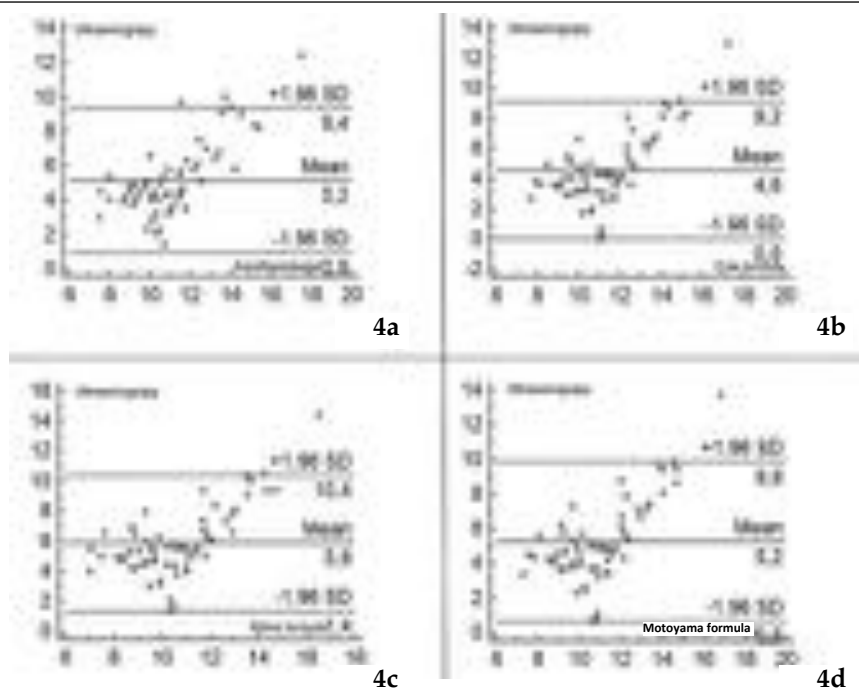
and to facilitate the ETT placement procedure.^{10,11} In this study, all intubations were performed by a well experienced anesthesiologist in the field of pediatric anesthesiology with the guidance of the vocal cord visualization. However, it might be a challenging decision for an inexperienced anesthesiologist to determine the ETT size by just observing the periglottic area. Apparently, the age based formulas were commonly used by most of the anesthesiologists in many centers as it is believed that it might provide an objective solution to a clinical problem.^{1,4} Moreover, in this current study we have demonstrated a significant difference between the ultrasound assisted tracheal diameter, outer diameters of ETTs determined by anesthesiologists and various age based formulas. This clinical difference necessitates a more precise and organized method for determining the accurate tube size. The results of our study reveals that ultrasound can be an objective technique for the clinicians for the assessment of the tracheal diameter and this confirmation may help the clinician to estimate the correct and more suitable ETT size for every single patient.

Studies have shown that the transverse diameter determined at the subglottic area is narrower than the anteroposterior diameter, with the measurement of transverse diameter being preferred owing both to its convenience of measurement and narrowness.⁶

Laryngeal calcification starts above the age of 30 years. As laryngeal calcification is an unexpected finding in children, ultrasonographic measurement had no limitation originated from calcification in this population.⁶

Schramm et al. reported that ultrasonographic measurement of transverse diameter of subglottic area was associated with reduced repeated intubation procedures compared to that determined by the age-based formulas in children younger than 5 years of age.¹ Furthermore, it has been shown that ultrasonographic measurement and age-based formulas derive an appropriate tube size at a rate of 48%, while other studies reported rates ranging between 47% and 77%.^{1,2} Some authors have reported that subglottic diameter can be measured by chest X-Ray, ultrasonography, and magnetic resonance imaging.^{2-4,6} Shibasaki et al., similar to the present

FIGURE 4. Intra-class correlation agreement coefficient between methods



- 4a: Comparison between ultrasonographically measured transverse tracheal diameter and the anesthesiologists' measurement.
 4b: Comparison between ultrasonographically measured transverse tracheal diameter and Cole formula.
 4c: Comparison between ultrasonographically measured transverse tracheal diameter and Khine formula.
 4d: Comparison between ultrasonographically measured transverse tracheal diameter and Motoyama formula.

study, demonstrated that ultrasonography was a good predictor in this context.²

The limitation of the present study is that the majority of the operated subjects were intubated for brief periods (mean 40 minutes) and all patients were extubated after surgery. Therefore, the anesthesiologist may have preferred small ETTs to avoid postoperative edema and croup development. However, there was no significant difference between the diameters derived from the formulas and the anesthesiologist's measurements. Another limitation of the study is that determining transverse tracheal diameter and verification of tube's position between vocal cords by ultrasonography require a brief training period. Additionally, in this study the appropriate ETT size which is determined by ultrasonographic evaluation are not used in patients so we cannot comment about to leakage or postoperative airway problems when determining ETT size via ultrasonographic evaluation.

CONCLUSION

The use of ultrasonography is associated with the determination of a more appropriate ETT size, which leads to reduce tube exchange procedures compared to that achieved by anesthesiologists and the available formulas. This non-invasive assessment would be beneficial for children requiring intubation.

Ultrasonographical determination of transverse tracheal diameter is a suitable method for determining the correct endotracheal tube size when compared with the age based formulas. ■

REFERENCES

- Schramm C, Knop J, Jensen K, et al. Role of ultrasound compared to age- related formulas for uncuffed endotracheal intubation in a pediatric population. *Paediatr Anaesth* 2012;22(8):781-6.
- Shibasaki M, Nakajima Y, Ishii S, et al. Prediction of pediatric endotracheal tube size by ultrasonography. *Anesthesiology* 2010;113(4):819-24.
- Hardee PS, Ng SY, Cashman M. Ultrasound imaging in the preoperative estimation of the size of tracheostomy tube required in specialize doperations in children. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(5):312-6.
- Gupta K, Gupta PK, Rastogi B, et al. Assessment of the subglottic region by ultrasonography for estimation of appropriate size endotracheal tube: A clinical prospective study. *Anesth Essays Res* 2010;6(2):157-60.
- Orf J, Thomas SH, Ahmed W, et al. Appropriateness of endotracheal tube size and insertion depth in children undergoing air medical transport. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(5):321-7.
- Lakhal K, Delpace X, Cottier JP, et al. The feasibility of ultrasound to assess subglottic diameter. *Anesth Analg* 2007;104(3):611-4.
- Khine HH, Corddry DH, Kettrick RG, et al. Comparison of cuffed and uncuffed endotracheal tubes in young children during general anesthesia. *Anesthesiology* 1997;86(3):627-31.
- Cole F. Pediatric formulas for the anesthesiologist. *AMA J Dis Child.* 1957;94(6):672-3.
- Motoyama EK. Endotracheal intubation. In: Motoyama EK, Davis PJ, eds, *Smith's Anesthesia for infants and children.* 5th ed. St Louis: Mosby; 1990.p.269-75.
- Chou HC, Tseng WP, Wang CH, et al. Tracheal rapid ultrasound exam (T.R.U.E.) for confirming endotracheal tube placement during emergency intubation. *Resuscitation* 2011;82(10):1279-84.
- Göksu E, Sayrac V, Oktay C, et al. How to stylet use can effect confirmation of endotracheal tube position using ultrasound. *Am J Emerg Med* 2010;28(1):32-6.

Prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos con exacerbación aguda del asma

Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation

Dr. Elías Kassisse^a, Dr. Hecmary García^b, Dr. Linair Prada^b, Dr. Ixora Salazar^b y Dr. Jorge Kassisse^c

RESUMEN

Introducción. El *Mycoplasma pneumoniae* puede estar implicado en la exacerbación refractaria del asma,

Objetivo. Establecer la prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes con exacerbación aguda del asma.

Material y método. Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, caso-control, en pacientes mayores de 2 años y menores de 12. Se determinaron anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) para *M. pneumoniae* por serología por técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA en sus siglas en inglés), utilizando el kit NovaLisa® NovaTec. Se consideró prueba positiva a valores ≥ 11 NTU (NovaTec unidades). El análisis estadístico fue análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) y chi cuadrado con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultados. Se estudiaron 180 niños, 130 correspondieron al grupo de niños asmáticos y 50, al grupo control. La IgM específica fue positiva en 60 pacientes, que correspondió al 46,15% de niños asmáticos ($p < 0,001$). La gravedad de la exacerbación estuvo relacionada directamente con los niveles de IgM ($p < 0,001$). La tasa de hospitalización fue de 75%, asociada de forma significativa con los niveles de IgM específica ($p < 0,001$).

Conclusión. Nuestros datos sugieren que en los niños con asma aguda, tienen alta prevalencia (46%) de infección por *Mycoplasma pneumoniae* y estrecha relación entre la exacerbación aguda grave del asma y la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Estos resultados podrían tener implicaciones terapéuticas orientadas hacia la utilización de antibióticos específicos contra este microorganismo atípico.

Palabras clave: asma aguda, exacerbación, *Mycoplasma pneumoniae*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.179>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.179>

- Hospital "Dr. Santos Aníbal Dominici", Carúpano.
- Posgrado de Puericultura y Pediatría, Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.
- Hospital tipo I "Dr. Alberto Musa Yibirin", El Pilar. Estado Sucre, Venezuela

Correspondencia:
Dr. Elías Kassisse:
ekassisse@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-12-2016
Aceptado: 10-10-2017

INTRODUCCIÓN

La relación entre las infecciones respiratorias en el desarrollo o en la agudización del asma, tanto en niños como en adultos, ha sido bien establecida. Muchos de estos episodios son atribuidos, fundamentalmente, a enfermedades virales.¹⁻³

Al contrario de los virus, la relación existente con las infecciones respiratorias atípicas no ha sido totalmente establecida y es tema de investigación, no solo en la exacerbación, sino también en el desarrollo, la persistencia y la gravedad del asma.⁴⁻⁷

Por una parte, la infección aguda o previa por *M. pneumoniae* (MP) se detecta, con mayor frecuencia, en niños y adultos con asma que en los pacientes sin asma. Por otra, el MP puede estar implicado en las exacerbaciones del asma refractaria, y su no reconocimiento incrementa la morbilidad y, potencialmente, la fatalidad.⁸

El objetivo del presente estudio fue el de establecer la prevalencia de la infección por MP en pacientes con exacerbación aguda del asma.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, caso-control, en el área de emergencia pediátrica del Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Estado Sucre, Venezuela, desde febrero de 2015 hasta julio de 2016.

De manera consecutiva, fueron incluidos aquellos pacientes > de

Cómo citar: Kassisse E, García H, Prada L, et al. Prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos con exacerbación aguda del asma. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):179-185.

2 años y < de 12 años que consultaron por exacerbación asmática.

Se consideraron como individuos asmáticos aquellos en quienes se había realizado el diagnóstico médico previo de asma o aquellos que habían experimentado, por lo menos, más de tres exacerbaciones y que habían mejorado con el uso de broncodilatadores.

Fueron excluidos aquellos niños con enfermedades cardíacas, renales o inmunológicas, así como hematológicas concomitantes, y también si habían recibido macrólidos en las últimas 4 semanas.

La exacerbación del asma fue definida si el paciente presentaba uno o la combinación de los siguientes signos y síntomas: episodio rápido o progresivo de tos, dificultad respiratoria, sibilancias o dolor torácico.

Los individuos considerados como controles fueron niños > 2 años y < de 12 años sanos, asintomáticos respiratorios, no asmáticos y que no habían recibido macrólidos en, por lo menos, las últimas 4 semanas. Estos fueron seleccionados de la consulta pediátrica del Hospital.

El estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión de Estudios de Posgrado del Hospital, quien reconoció los aspectos éticos ajustados a la Declaración de Helsinki.

A todos los participantes objeto del estudio se les solicitó que firmaran el consentimiento informado.

La gravedad de la exacerbación asmática fue medida utilizando la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés, la cual poseía 6 parámetros. Se consideró asma aguda leve cuando el puntaje fue < de 3 puntos; entre 4 y 7 puntos, asma aguda moderada; y > 7 puntos, exacerbación grave.⁹

Se consideró como crisis de inicio súbito aquella que se presentó dentro de las tres primeras horas de consulta y, como de presentación tardía, la de mayor tiempo.

Los investigadores no tuvieron injerencia en las decisiones terapéuticas con respecto a estos niños.

Se utilizó una ficha de reporte del caso especialmente diseñada para la recolección de los datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

La estratificación socioeconómica de la población en estudio se determinó aplicando la escala de Graffar-Méndez, en la que el estrato I representaba el mayor y los IV/V, los de menor nivel y, por lo tanto, menor condición socioeconómica.¹⁰

Tanto a los pacientes como a los controles se les tomó una muestra de 2 cc de sangre de una vena superficial de la región del antebrazo para el estudio serológico de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) para MP. Se analizaron las muestras por medio de la determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos contra MP por técnica del ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) utilizando el kit Nova Lisa®, NovaTec Immundiagnostica GmbH. Se consideraron una prueba positiva valores ≥ 11 NTU (NovaTec unidades) en una determinación única, según las especificaciones del fabricante, con una sensibilidad y especificidad del 95%.

La variable primaria objeto del estudio fueron los niveles de IgM específica y su relación con la gravedad de la exacerbación y, como variable secundaria, la tasa de hospitalización.

El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba de chi cuadrado para determinar la significación de la relación entre las variables categóricas y la positividad de la prueba IgM específica.

El análisis de varianza de una vía (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) fue utilizado para establecer la relación entre los niveles de IgM específica y la presencia de fiebre, gravedad de la exacerbación, tiempo de diagnosticada el asma, tiempo de inicio de la crisis y la hospitalización. Cuando se encontraron diferencias, el análisis fue seguido de la aplicación de una prueba de Student-Newman-Keuls (SNK) al 95%.

La significación estadística se consideró una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 180 individuos, 130 correspondieron al grupo de niños asmáticos y 50, al grupo control. La edad promedio (\pm desvío estándar -DE-) fue de $4,9 \pm 1,2$ años. El 53% correspondieron al sexo femenino. El 97% se ubicaron en los estratos III-IV de Graffar -87 (48,3%), 88 (48,9%), respectivamente-. El nivel sérico de IgM específica fue de $8,66 \pm 5,77$ NTU.

Las características generales de la población de niños asmáticos con exacerbación aguda y el grupo control se resumen en la *Tabla 1*. No se observaron diferencias entre la edad promedio (\pm DE) y la distribución por sexo. El 92% de los del grupo control y el 99% de los niños asmáticos se ubicaron en los estratos III y

IV. Los niveles de IgM específica fueron mucho más elevados en el grupo de asmáticos que en el grupo control ($10,79 \pm 5,406$ vs. $3,11 \pm 1,262$ NTU, respectivamente).

Las características de los 130 niños asmáticos evaluados se pueden observar en la *Tabla 2*.

La IgM específica fue positiva en 60 pacientes, es decir, una prevalencia del 46%. Se observó mayor prevalencia en los niños de 2-6 años (37,69%) en comparación con los niños > de 6 años (8,46%); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la positividad de la IgM específica y la edad ($\chi^2 = 0,00$, no significativo -NS-; $\chi^2_{(1; 0,05)} = 3,841$ con corrección de Yates).

El ANOVA y el análisis *a posteriori* (SNK al 95%) señalaron que existían diferencias altamente significativas entre la condición de asmático con respecto al grupo control ($p < 0,001$). Los niños asmáticos presentaron niveles de IgM específica mucho más elevados (*Figura 1*).

Los niños asmáticos que, durante el curso de la exacerbación, presentaron fiebre y tos tuvieron niveles de IgM más elevados con significación estadística ($p = 0,0000$ tanto para fiebre como para tos).

Del ANOVA y el SNK 95%, se pudo observar la relación existente entre la gravedad de la exacerbación y los niveles de IgM específica; los

TABLA 1. Características generales de la población estudiada

VARIABLES*	Todos los individuos (n= 180)	Controles (n= 50)	Asmáticos (n= 130)
Edad (años)	4,9 ± 1,92 (2-12)	4,6 ± 1,65 (3-10)	5,0 ± 2,01 (2-12)
Sexo (M/F)	84/96	24/26	60/70
Graffar [†]			
II	4 (2,2)	3 (6,00)	1 (0,7)
III	87 (48,3)	20 (40,0)	67 (51,5)
IV	88 (48,9)	24 (48,0)	62 (47,7)
V	1 (0,6)	1 (2,00)	-
IgM (NTU)**	8,66 ± 5,77 (1,0-25,2)	3,11 ± 1,26 (1,0-6,0)	10,79 ± 5,406 (1,4-25,2)

* Los datos de edad e IgM son presentados como medias, desviación estándar y rangos, n(%).

[†] Corresponden a los niveles socioeconómicos. ** NTU: NovaTec unidades.

M: masculino; F: femenino; IgM: inmunoglobulina M.

TABLA 2. Características de los pacientes con exacerbación aguda

VARIABLES*	Grupos de edad		
	Todos los individuos 2-12 años (n= 130)	2-6 años (n= 106)	7-12 años (n= 24)
Fiebre (sí/no)	20/110 (15,38/84,62)	16/90 (12,31/69,23)	4/20 (3,08/15,38)
Tos (sí/no)	51/79 (39,23/60,77)	36/70 (27,69/53,85)	15/9 (11,54/6,92)
Gravedad			
Leve	26 (20,00)	22 (16,92)	4 (3,08)
Moderada	98 (75,38)	79 (60,77)	19 (14,62)
Grave	6 (4,62)	5 (3,85)	1 (0,77)
IgM (NTU)**	10,79 ± 5,406 (1,4-25,2)	10,84 ± 5,312 (1,4-25,2)	10,58 ± 5,919 (2,4-22,2)
Positivo	60 (46,15)	49 (37,69)	11 (8,46)
Negativo	70 (53,85)	57 (43,85)	13 (10,0)
Tiempo de diagnóstico			
< 1 año	13 (10,00)	6 (4,62)	7 (5,38)
2 años	73 (56,15)	65 (50,00)	8 (6,15)
≥ 3 años	44 (33,85)	35 (26,92)	9 (6,92)
Inicio de la crisis			
≤ 3 horas	87 (66,92)	70 (53,85)	17 (13,08)
≥ 3 horas	43 (33,85)	36 (27,69)	7 (5,38)
Ingreso			
Sí	97 (74,62)	80 (61,54)	17 (13,08)
No	33 (25,38)	26 (20,00)	7 (5,38)

* Los datos son presentados como medias, desviación estándar y rangos, n(%).

** NTU: NovaTec unidades.

pacientes con asma aguda grave tuvieron los mayores niveles ($p=0,0000$) (Tabla 3).

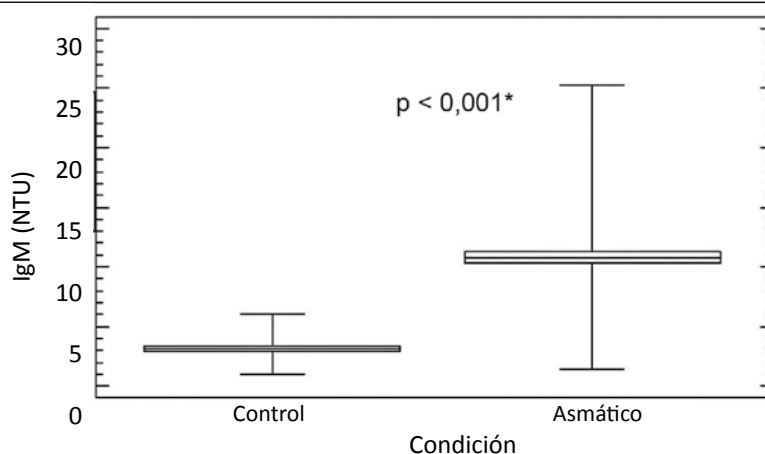
El 76% de los niños evaluados tenían diagnóstico de asmáticos hacía menos de 2 años. El ANOVA no demostró significación estadística entre el tiempo de diagnóstico y los niveles séricos de IgM específica ($p=0,3430$).

La presentación de la crisis (súbita vs. tardía), así como la tasa de hospitalización, guardó relación con los niveles de IgM específica. La relación existente entre IgM específica y las

variables descritas anteriormente pueden verse resumidas en la Tabla 3.

Del análisis de las variables categóricas por medio de chi cuadrado, no se encontró relación estadística entre la positividad y la edad, pero sí se encontraron diferencias para la distribución por sexo, pues la positividad fue mayor en el sexo femenino. También se encontró significancia estadística según la distribución por el método de Graffar. Estos análisis se evidencian en la Tabla 4.

FIGURA 1. Niveles de inmunoglobulina M. Comparación entre los pacientes asmáticos y los controles



* Nivel de significancia estadística $p < 0,001$. NTU (NovaTec unidades). IgM: inmunoglobulina M.

TABLA 3. Variables que demostraron significancia estadística en relación con el nivel de inmunoglobulina M específica

Variables	N	Niveles de IgM específica (NTU)*	P**
Control	50	3,1	0,0000*
Asmáticos	130	10,79	
Fiebre			
No	110	10,01	0,0001*
Sí	20	15,03	
Tos			
No	79	8,34	0,0000*
Sí	51	14,58	
Gravedad			
Leve	26	6,08	0,0000*
Moderada	98	11,41	
Grave	06	21,12	
Inicio de la crisis			
< 3 horas	87	12,94	0,0000*
> 3 horas	43	6,43	
Ingreso			
No	33	5,91	0,0000*
Sí	97	12,45	

* Promedio de IgM. ** Altamente significativo, $p < 0,001$. NTU (NovaTec unidades). IgM: inmunoglobulina M.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se observó la asociación entre la infección aguda por MP y la gravedad de la exacerbación del asma.

La relación entre las infecciones respiratorias y el asma han sido descritas tanto en niños como en adultos.^{11,12}

En un estudio de revisión, Metz y col. concluyeron que estos agentes estaban involucrados tanto en las exacerbaciones como en el asma crónica, por lo que estos microorganismos podían modificar la gravedad de la enfermedad, pese a que no fue totalmente establecido su rol causal en el desarrollo del asma.¹³

Biscardi y col., observaron que la infección por MP estuvo relacionada con la iniciación y la recurrencia de las exacerbaciones de los niños asmáticos; sin embargo, no lograron establecer una clara relación y el papel que la colonización por MP pudo haber tenido.¹⁴

La prevalencia encontrada en el presente estudio se consideró elevada (46%), por debajo del reporte de Wood y col. del 64% y muy por encima de otros reportes, que iban desde 3% a 20%.^{13,15-17}

Otro hallazgo importante de nuestro estudio fue la asociación altamente significativa entre la gravedad del asma y la infección por MP, ya que la prevalencia fue mucho mayor en los de mayor gravedad comparados con las exacerbaciones moderadas o los controles.

No todos los estudios coinciden en señalar la asociación entre gravedad de la exacerbación y niveles de IgM para MP. Por ejemplo, en el estudio de Duenas y col., no encontraron diferencias significativas al comparar la gravedad de la exacerbación con el resultado positivo para MP.¹⁸

En un estudio prospectivo caso-control sobre 82 pacientes, Iramain y col. demostraron la

asociación positiva entre la infección por MP y la gravedad de la exacerbación, y concluyeron que la infección por MP tenía un papel importante en el desarrollo del asma aguda grave.¹⁹

De la misma forma, en la evaluación prospectiva de 58 pacientes con exacerbación aguda, encontraron, de forma significativa, que los niveles de IgM específica fueron mucho más elevados en los pacientes con exacerbaciones graves tanto para MP como para *Chlamydomphila pneumoniae*.²⁰

Los estudios que han relacionado la presencia de MP en las exacerbaciones agudas con el riesgo de hospitalización también son contradictorios.

Duenas y col., no encontraron diferencias entre el riesgo de hospitalización y los días de hospitalización con la positividad para MP; la tasa de hospitalización fue del 24,5%.¹⁸

En el estudio de Lieberman y col., evaluaron el riesgo de hospitalización entre varios agentes atípicos y concluyeron que solo los infectados por MP tuvieron verdaderamente el mayor riesgo.¹¹

Otro estudio encontró que los niños infectados por MP o *Chlamydomphila pneumoniae* no tratados con macrólidos presentaron mayor recurrencia y tasas de admisiones que los tratados con macrólidos.²¹

Los resultados de nuestra investigación permitieron establecer que la tasa de hospitalización fue mayor en aquellos niños con niveles de IgM elevada.

El MP es un microorganismo diminuto que se propaga de persona a persona a través de gotas de secreciones respiratorias que se dispersan en el aire por medio de la tos y necesita de un contacto cercano para su adecuada transmisión. Algunos individuos pueden seguir contagiando durante largos períodos a pesar de mantenerse asintomáticos.²²

TABLA 4. Análisis de las variables categóricas en relación con la positividad o negatividad de la inmunoglobulina M específica

Variables	Resultado de la IgM específica		P
	Positiva	Negativa	
Edad			
2-6 años	49 (37,69)	57 (43,85)	NS
7-12 años	11 (8,46)	13 (10,00)	
Sexo			
Masculino	20 (15,38)	40 (30,77)	1
Femenino	40 (30,77)	30 (23,08)	
Graffar			
II	-	1 (0,77)	2
III	22 (16,92)	45 (34,62)	
IV	38 (29,23)	24 (18,46)	

NS: no significativo. 1. $X^2=6,44$; $X^2_{(1;0,05)}=3,841$ con corrección de Yates. 2. $X^2=11,35$ $X^2_{(2;0,01)}=9,210$.

IgM: inmunoglobulina M.

La clasificación de la condición socioeconómica de la población estudiada sugiere, con significancia estadística, la asociación entre pobreza, hacinamiento y positividad de la IgM. No se encuentran estudios que relacionen esta variable durante la exacerbación aguda del asma, tal como se realizó en la presente investigación.

Un estudio de seroprevalencia para MP, al evaluar la variable hacinamiento, no encontró relación con la seropositividad.²³

El nivel socioeconómico de las dos poblaciones (asmáticos vs. controles) fue exactamente igual, por lo que, aunado al factor social-económico, debe existir, en la población de asmáticos, algún factor adicional y esto podría ser tener mayor nivel de portadores asintomáticos que incrementarían el riesgo.

Se ha señalado que la infección crónica por MP aumenta la incidencia de asma y esta está relacionada con el mal control de la enfermedad. Igualmente, se ha citado la relación existente entre los pacientes atópicos que sufren infección por MP; esta combinación puede contribuir tanto en el desarrollo precoz del asma como su mantenimiento en la vida adulta.^{24,25}

Los pacientes con asma de diagnóstico reciente (< 1 año de diagnosticada) o en los cuales el diagnóstico fue hace más tiempo (> 3 años de diagnosticada) no mostraron diferencias.

Un elemento importante de nuestros resultados es la asociación significativa entre el tiempo de iniciada la exacerbación y la presencia de MP. No se encontró ningún estudio que relacionara la presencia de IgM específica para MP con la crisis de inicio súbito y, al contrario de lo señalado, en que las infecciones se relacionaban con inicio lento, el hallazgo podría sugerir la posibilidad de un fenotipo mixto, en el que habría broncoespasmo predominante seguido de inflamación grave y potencialmente persistente.

Se sabe que, durante el curso de la infección aguda por MP, se pueden liberar toxinas y producirse un síndrome tóxico conocido como síndrome de dificultad respiratoria adquirido en la comunidad (community-acquired respiratory distress syndrome; CARDS, por sus siglas en inglés), que condiciona el daño epitelial y la activación de la respuesta inmunológica. La hiperreactividad bronquial en pacientes con infecciones por MP puede ser observada aun en los pacientes no atópicos. La inflamación grave en los estadios iniciales de la infección implica que esta última es un factor en el desarrollo de la exacerbación aguda.²⁶⁻²⁸

Dentro de las limitaciones del diseño del estudio, se puede señalar no haber sido multicéntrico, que hubiera podido ampliar el tamaño de la muestra, y no haber podido investigar otras etiologías infecciosas como causantes de la exacerbación. Por ello, no se puede generalizar la prevalencia. Se deben realizar otros estudios en grupos poblacionales mayores para evaluar la microbiología y cómo repercute la utilidad de los antibióticos específicos en la exacerbación aguda del asma en la infancia.

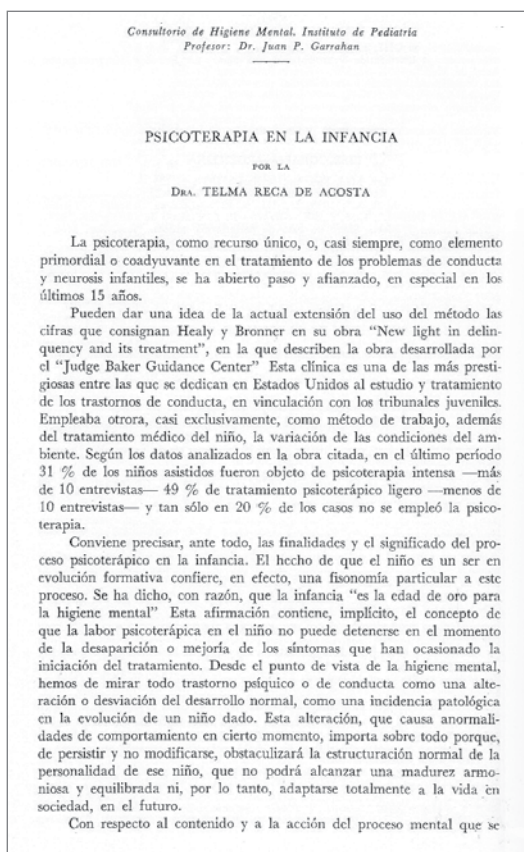
En conclusión, los datos sugieren, en primer lugar, una alta prevalencia de la enfermedad por MP en la muestra de niños con exacerbación asmática y, en segundo lugar, la relación entre la exacerbación aguda grave del asma y la infección por MP. Esto podría tener implicaciones terapéuticas hacia la utilización de antibióticos específicos contra este microorganismo atípico durante el desarrollo de una exacerbación grave. ■

REFERENCIAS

- Liao H, Yang Z, Yang C, et al. Impact of viral infection on acute exacerbation of asthma in out-patient clinics: a prospective study. *J Thorac Dis* 2016;8(3):505-12.
- Papadopoulos N, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN-DARE* systematic review. *Allergy* 2011;66(4):458-68.
- Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;115(4):272-7.
- Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007;132(6):1962-6.
- Hong SJ. The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):59-61.
- Darveaux JI, Lemanske RF Jr. Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):658-63.
- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010;138(5):1202-12.
- MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(1):45-66.
- Bonillo Perales A, Romero González J, Picazo Angelín B, et al. Valor pronóstico y precisión de los indicadores de crisis asmática severa. *An Esp Pediatr* 1997;47(6):606-10.
- Méndez Castellano H. Proyecto Venezuela: Estudio nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Caracas: Ministerio de la Secretaría; 1996.
- Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):406-10.
- Johnston S, Martin R. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1078-89.
- Metz G, Kraft M. Effects of atypical infections with *Mycoplasma* and *Chlamydia* on asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(4):375-85.
- Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1341-6.

15. Wood PR, Hill VL, Burks ML, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(5):328-34.
16. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;13(3):131-9.
17. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(6):619-25.
18. Duenas Meza E, Jaramillo CA, Correa E, et al. Virus and *Mycoplasma pneumoniae* prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation. *J Asthma* 2016;53(3):253-60.
19. Iramain R, De Jesús R, Spitters C, et al. *Chlamydia pneumoniae*, and *mycoplasma pneumoniae*: Are they related to severe asthma in childhood? *J Asthma* 2016;53(6):618-21.
20. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res* 2008;9:48.
21. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16(6):1142-6.
22. Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1047-51.
23. Lezcano A, Balbaryski J, Torres F, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae*: evaluación en niños menores de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(1):6-10.
24. Specjalski K, Jassem E. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* infections, and asthma control. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(2):9-17.
25. Cho Y, Ryu S, Choi M, et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J Asthma* 2014;51(4):373-9.
26. Medina J, Coalson J, Brooks E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exacerbates ovalbumin-induced asthma-like inflammation in BALB/c mice. *PLoS One* 2014;9(7):e102613.
27. Medina J, Coalson J, Brooks E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46(6):815-22.
28. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, et al. Association of *Mycoplasma pneumoniae* antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1348-53.

Archivos hace 75 años



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

Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation

Elías Kassis, M.D.,^a Hecmary García, M.D.,^b Linair Prada, M.D.,^b
Ixora Salazar, M.D.^b and Jorge Kassis, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. *Mycoplasma pneumoniae* may be involved in refractory asthma exacerbation.

Objective. To determine the prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with acute asthma exacerbation.

Material and method. A prospective, cross-sectional, observational, case-control study was carried out in patients older than 2 years old and younger than 12. Immunoglobulin M (IgM) antibodies were serologically determined for *M. pneumoniae*, using the NovaLisa[®] NovaTeckit for enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Test results ≥ 11 NTU (NovaTec units) were regarded as positive. The statistical analysis was performed by means of the analysis of variance (ANOVA) and the χ^2 test, with a significance level of $p < 0.05$.

Results. One hundred and eighty children were studied, of which 130 had asthma and 50 comprised the control group. Specific IgM was positive for 60 patients, that is 46.15% of the asthmatic children ($p < 0.001$). The severity of the exacerbation was directly related to IgM levels ($p < 0.001$). Hospitalization rate was 75%, and it was significantly associated to specific IgM levels ($p < 0.001$).

Conclusion. Our data suggest that children with acute asthma show a high prevalence (46%) of *Mycoplasma pneumoniae* infection and that there is a close relation between severe acute asthma exacerbation and the presence of *Mycoplasma pneumoniae* infection. These findings might result in therapeutic implications centered in the use of specific antibiotics to fight this atypical organism.

Keywords: acute asthma, exacerbation, *Mycoplasma pneumoniae*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.179>

To cite: Kassis E, García H, Prada L, et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):179-185.

- a. Hospital "Dr. Santos Aníbal Dominici", Carúpano.
- b. Postgraduate training on New born infant care and Pediatrics, Autonomous Service, "Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná.
- c. Type I Hospital "Dr. Alberto Musa Yibirin", El Pilar. Sucre state, Venezuela.

E-mail address:
Elías Kassis, M.D.:
ekassis@gmail.com

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 12-20-2016
Accepted: 10-10-2017

INTRODUCTION

The relationship between respiratory infections and asthma development or exacerbation in both children and adults has been well established. Many of these events are basically caused by viral infections.¹⁻³

Contrary to what happens with viruses, the relationship with atypical respiratory infections has not been completely established and is under investigation, not only in the case of exacerbation, but also as regards asthma development, persistence and severity.⁴⁻⁷

On the one side, acute or previous infection by *M. pneumoniae* (MP) is more frequent in children and adults with asthma than in patients without asthma. On the other side, MP may be involved in refractory asthma exacerbations, and failure to identify it increases morbidity and, potentially, mortality.⁸

The purpose of this study was to establish the prevalence of MP infection in patients with acute asthma exacerbation.

MATERIALS AND METHODS

A prospective, cross-sectional, observational, case-control study was carried out in the pediatric emergency department of the Autonomous Service of the "Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, Sucre, Venezuela, from February, 2015 to July, 2016.

In a consecutive fashion, patients > 2 and < 12 years old with asthma exacerbation seen in our hospital were included in the study.

Patients who had been previously diagnosed with asthma or who had suffered at least three exacerbations, and whose condition had improved

with the use of bronchodilators, were considered asthmatic.

Children with heart, kidney or immune conditions, as well as concomitant hematologic conditions, were excluded; and so were those patients who had received macrolids within the previous 4 weeks.

Asthma exacerbation was defined as the patient presenting one or a combination of the following signs and symptoms: a sudden or progressive event of cough, respiratory distress, wheezing or chest pain.

Subjects selected as controls were healthy children > 2 and < 12 years old, without respiratory symptoms, not asthmatic, and who had not received macrolids for at least 4 weeks. They were selected from the Hospital's pediatric office.

The study was assessed and approved by the Hospital's Postgraduate Education Commission, which ensured the ethical aspects were met in accordance with the Declaration of Helsinki standards.

All the study subjects were requested to sign an informed consent.

Asthmatic exacerbation severity was measured using the Wood-Downes scale, as modified by Ferrés, including 6 parameters. A score of < 3 points described mild asthma exacerbations; between 4 and 7 points, moderate exacerbations; and > 7 points indicated severe exacerbations.⁹

A sudden-onset crisis was one that presented within the first three hours of a medical visit, and a late-onset crisis, that which required more time.

The investigators did not participate in therapeutic decision-making.

A case report card specially designed for the collection of demographic, clinical and lab data was used.

The socioeconomic stratification of the study population was determined using the Graffar-Méndez level scale, with stratum I being the highest level, and strata IV/V, the lowest and, therefore, the lowest socioeconomic status.¹⁰

A 2 cm³ blood sample from a superficial vein of the forearm was obtained from each patient and each control in order to perform a serological study of MP immunoglobulin M (IgM) antibodies. The samples were analyzed by means of the qualitative immunoenzymatic determination of specific MP antibodies using the NovaLisa[®] NovaTec Immundiagnostica GmbH kit for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Positive test results were those ≥ 11 NTU (NovaTec units) obtained in a single

determination, as per the manufacturer's specifications, with 95% sensitivity and specificity.

The primary outcome measure (purpose of the study), were specific IgM levels and their relationship with the exacerbation severity, and secondary outcome measure was the hospitalization rate.

To determine the significance of the relationship between the categorical outcome measures and the positivity of the specific IgM test, a statistical analysis was performed through the χ^2 test.

In order to determine the relationship between the different levels of specific IgM and the presence of fever, the severity of the exacerbation, time since asthma diagnosis, time of crisis onset and hospitalization, the one-way analysis of variance (ANOVA) was used. Once the differences were found, the analysis was followed by the Student-Newman-Keuls (SNK) test at 95%.

Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

One hundred and eighty subjects were studied, of which 130 had asthma and 50 comprise the control group. Average age (\pm standard deviation [SD]) was 4.9 ± 1.2 years old. Fifty three percent were females. Ninety seven percent were on Graffar's strata III-IV (87 [48.3%] and 88 [48.9%] subjects, respectively). Serum level of specific IgM was 8.66 ± 5.77 NTU.

Table 1 summarizes the general characteristics of the population of children with acute asthma exacerbation and children in the control group. No differences between the average age (\pm SD) and the distribution by gender were observed. Ninety two percent of the children in the control group and 99% of the asthmatic children were in strata III and IV. Specific IgM levels were much higher among asthmatic children than among children in the control group (10.79 ± 5.406 vs. 3.11 ± 1.262 NTU, respectively).

Table 2 describes the characteristics of the 130 asthmatic children studied.

Specific IgM was positive in 60 patients, which implies a 46% prevalence. Prevalence in children 2-6 years old (37.69%) was higher than prevalence in children > 6 years old (8.46%). However, no significant differences were observed between specific IgM positivity and age ($\chi^2 = 0.00$, not significant [NS]; $\chi^2_{(1, 0.05)} = 3.841$ [with Yates' correction]).

The ANOVA and the subsequent analysis

(SNK at 95%) revealed highly significant differences between the asthmatic patients and the control group ($p < 0.001$). Asthmatic children showed much higher specific IgM levels (Figure 1).

Asthmatic children who developed fever and cough during the exacerbation course presented higher, statistically significant IgM levels ($p = 0.0000$, both for fever and cough).

The relationship between the severity of the exacerbation and the specific IgM levels could be observed through the ANOVA and the SNK

95% analyses-acute asthma patients showed the highest levels ($p = 0.0000$) (Table 3).

Seventy six percent of study children had been diagnosed with asthma less than 2 years ago. The ANOVA did not show any statistical significance between the time since diagnosis and serum levels of specific IgM ($p = 0.3430$).

Both the crisis onset (sudden vs. late) and the hospitalization rate were related to specific IgM levels. The existing relationship between specific IgM and the outcome measures previously described are summarized in Table 3.

TABLE 1. General characteristics of the study population

Outcome measures*	All subjects (n= 180)	Control subjects (n= 50)	Asthmatic (n= 130)
Age (years)	4.9 ± 1.92 (2–12)	4.6 ± 1.65 (3–10)	5.0 ± 2.01 (2–12)
Gender (M/F)	84/96	24/26	60/70
Graffar#			
II	4 (2.2)	3 (6.00)	1 (0.7)
III	87 (48.3)	20 (40.0)	67 (51.5)
IV	88 (48.9)	24 (48.0)	62 (47.7)
V	1 (0.6)	1 (2.00)	-
IgM (NTU)**	8.66 ± 5.77 (1.0–25.2)	3.11 ± 1.26 (1.0–6.0)	10.79 ± 5.406 (1.4–25.2)

* Age and IgM data are presented as means, standard deviation and ranges; n (%)

#: Correspond to socioeconomic levels. ** NTU: NovaTec units.

M: masculine; F: feminine; IgM: immunoglobulin M.

TABLE 2. Characteristics of patients with acute exacerbation

Outcome measures*	Age groups		
	All subjects 2-12 years old (n= 130)	2-6 years old (n= 106)	7-12 years old (n= 24)
Fever (yes/no)	20/110 (15.38/84.62)	16/90 (12.31/69.23)	4/20 (3.08/15.38)
Cough (yes/no)	51/79 (39.23/60.77)	36/70 (27.69/53.85)	15/9 (11.54/6.92)
Severity			
Mild	26 (20.00)	22 (16.92)	4 (3.08)
Moderate	98 (75.38)	79 (60.77)	19 (14.62)
Severe	6 (4.62)	5 (3.85)	1 (0.77)
IgM (NTU)**	10.79 ± 5.406 (1.4–25.2)	10.84 ± 5.312 (1.4–25.2)	10.58 ± 5.919 (2.4–22.2)
Positive	60 (46.15)	49 (37.69)	11 (8.46)
Negative	70 (53.85)	57 (43.85)	13 (10.0)
Time since diagnosis			
< 1 years	13 (10.00)	6 (4.62)	7 (5.38)
2 years	73 (56.15)	65 (50.00)	8 (6.15)
≥ 3 years	44 (33.85)	35 (26.92)	9 (6.92)
Crisis onset			
≤ 3 hours	87 (66.92)	70 (53.85)	17 (13.08)
≥ 3 hours	43 (33.85)	36 (27.69)	7 (5.38)
Hospitalization			
Yes	97 (74.62)	80 (61.54)	17 (13.08)
No	33 (25.38)	26 (20.00)	7 (5.38)

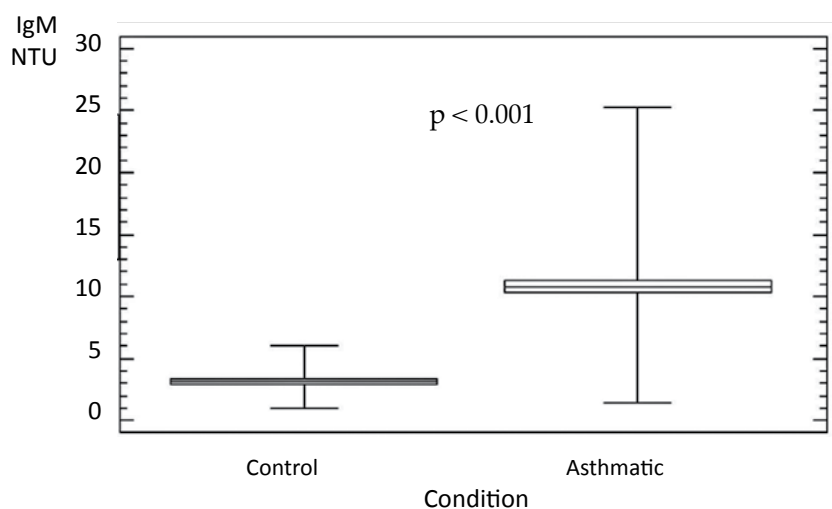
* Data are presented as means, standard deviation and ranges; n (%)

** NTU: NovaTec units.

The outcome measures analysis by means of the χ^2 test did not show any statistical relationship between positivity and age, though there were differences for gender distribution, since

positivity was higher for females. The distribution by Graffar's method also yielded statistical significance. These analyses are described in Table 4.

FIGURE 1. Immunoglobulin M levels. Comparison between asthmatic patients and control



* Statistical significance $p < 0.001$. NTU (NovaTec units).
IgM: immunoglobulin M.

TABLE 3. Statistically significant outcome measures related to specific immunoglobulin M level

Outcome measures	N	Specific IgM levels (NTU)*	P**
Control group	50	3.1	0.0000*
Asthmatic	130	10.79	
Fever			
No	110	10.01	0.0001*
Yes	20	15.03	
Cough			
No	79	8.34	0.0000*
Yes	51	14.58	
Severity			
Mild	26	6.08	0.0000*
Moderate	98	11.41	
Severe	06	21.12	
Crisis onset			
< 3 hours	87	12.94	0.0000*
> 3 hours	43	6.43	
Hospitalization			
No	33	5.91	0.0000*
Yes	97	12.45	

*: Average IgM. **: Highly significant, $p < 0.001$. NTU (NovaTec units).
IgM: immunoglobulin M.

DISCUSSION

The association existing between acute MP infection and the severity of asthma exacerbation was observed in this study.

The relationship between respiratory infections and asthma has been described both in children and in adults.^{11,12}

In a revision study, Metz et al. concluded that these agents were involved both in the exacerbations and in chronic asthma; therefore, these organisms were able to modify the severity of the condition, although their role in the development of asthma was not entirely identified.¹³

Biscardi et al. observed that MP infection was related to the onset and recurrence of exacerbations in asthmatic children. However, they were not able to establish a clear relationship nor the role of MP colonization in this occurrence.¹⁴

The prevalence found in this study was considered high (46%), lower than Wood et al.'s report of 64% and much higher than that of other reports, which ranged between 3% and 20%.^{13,15-17}

Another important finding of our study was the highly significant association between asthma severity and MP infection, since prevalence was much higher in more severe cases than in cases of moderate exacerbation or in the controls.

Not all the studies agree on this association between exacerbation severity and IgM levels for MP. For example, in their study, Duenas et al. did not find significant differences when comparing the severity of the exacerbations with the positive MP result.¹⁸

In a prospective, case-control study performed on 82 patients, Iramain et al. showed a positive relationship between MP infection

and exacerbation severity, and concluded that MP infection played an important role in the development of severe acute asthma.¹⁹

Likewise, in the prospective assessment of 58 patients with acute exacerbation, they found that specific IgM levels were much higher in patients with severe exacerbations both for MP and *Chlamydomphila pneumoniae*.²⁰

Studies associating the presence of MP in acute exacerbations with the risk of hospitalization were also contradictory.

Duenas et al. did not find differences between hospitalization risk and hospitalization days with MP positivity; hospitalization rate was 24.5%.¹⁸

In their study, Lieberman et al. analyzed the hospitalization risk among several atypical agents and concluded that only MP infected patients were actually at a higher risk.¹¹

Another study found that children infected with MP or *Chlamydomphila pneumoniae* who were not treated with macrolids presented higher recurrence and admission rates than those who received macrolids.²¹

The results of our research allowed us to determine that hospitalization rates were higher in children with high IgM levels.

MP is a tiny organism that is transmitted from one person to another through respiratory secretion drops which scatter in the air when coughing, and a close contact is needed for transmission to occur. Despite being asymptomatic, many individuals can keep on transmitting the organism for long periods of time.²²

The socioeconomic status classification of the population studied suggests, with statistical significance, an association between poverty, over-crowding and IgM positivity. There are no

TABLE 4. Outcome measures analysis as regards specific immunoglobulin M positivity or negativity

Outcome measures	Specific IgM result		P*
	Positive	Negative	
Age			
2-6 years old	49 (37.69)	57 (43.85)	NS
7-12 years old	11 (8.46)	13 (10.00)	
Sex			
Male	20 (15.38)	40 (30.77)	1
Female	40 (30.77)	30 (23.08)	
Graffar			
II	-	1 (0.77)	2
III	22 (16.92)	45 (34.62)	
IV	38 (29.23)	24 (18.46)	

n (%); NS: not significant. 1. $\chi^2 = 6.44$; $\chi^2_{(1,0.05)} = 3.841$ with Yates' correction. 2. $\chi^2 = 11.35$ $\chi^2_{(2,0.01)} = 9.210$.
IgM: immunoglobulin M.

studies relating this outcome measure during acute asthma exacerbation, as it was done in this research.

An MP seroprevalence study evaluating overcrowding did not find any relationship between this outcome measure and seropositivity.²³

The socioeconomic status of both populations (asthmatic vs. control) was exactly the same. Therefore, in addition to the socioeconomic factor, there must be some other factor in the asthmatic population, probably a higher level of asymptomatic carriers who increase the risk.

It has been mentioned that chronic MP infection increases asthma incidence, which is related to a poor disease control. The existing relationship between atopic MP infected patients has also been mentioned; this combination may contribute not only to the early development of asthma, but also to its persistence during adulthood.^{24,25}

This study was not able to confirm a relationship between the time since asthma diagnosis and specific IgM levels. There were no differences between patients with recently diagnosed asthma (< 1 year) and those who had been diagnosed a longer time ago (> 3 years).

An important finding in our results is the significant association between the time from the onset of the exacerbation and the presence of MP. No studies have related MP specific IgM with sudden-onset crisis and, opposite to the statement that infections were related to a slow onset, findings might suggest the likelihood of a mixed phenotype, including predominant bronchospasm followed by severe and potentially persistent inflammation.

It is known that toxins can be released during the course of an MP acute infection causing a toxic syndrome known as community-acquired respiratory distress syndrome (CARDS) that conditions epithelial damage and the activation of the immune response. Among MP infected patients, bronchial hyperresponsiveness can even be observed in non-atopic patients. Severe inflammation in the initial stages of the infection implies such infection has a role in the development of acute exacerbation.²⁶⁻²⁸

Some of this study's weaknesses are that it wasn't a multicenter study, which might have allowed for a larger sample size, and that it was not possible to investigate other infectious etiologies as exacerbation causes. For these reasons, prevalence cannot be generalized. Other

studies in larger population groups should be carried out in order to obtain a microbiologic assessment and determine how the use of specific antibiotics affects acute asthma exacerbation during childhood.

To conclude, data suggest, in the first place, a high prevalence of MP disease within the sample of children with asthmatic exacerbations and, in the second place, a relationship between severe acute asthma exacerbation and MP infection. This might have therapeutic implications regarding the use of specific antibiotics against this atypical organism during the development of a severe exacerbation. ■

REFERENCES

- Liao H, Yang Z, Yang C, et al. Impact of viral infection on acute exacerbation of asthma in out-patient clinics: a prospective study. *J Thorac Dis* 2016;8(3):505-12.
- Papadopoulos N, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN-DARE* systematic review. *Allergy* 2011;66(4):458-68.
- Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;115(4):272-7.
- Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007;132(6):1962-6.
- Hong SJ. The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):59-61.
- Darveaux JL, Lemanske RF Jr. Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):658-63.
- Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010;138(5):1202-12.
- MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(1):45-66.
- Bonillo Perales A, Romero González J, Picazo Angelín B, et al. Valor pronóstico y precisión de los indicadores de crisis asmática severa. *An Esp Pediatr* 1997;47(6):606-10.
- Méndez Castellano H. Proyecto Venezuela: Estudio nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Caracas: Ministerio de la Secretaria; 1996.
- Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):406-10.
- Johnston S, Martin R. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1078-89.
- Metz G, Kraft M. Effects of atypical infections with *Mycoplasma* and *Chlamydia* on asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(4):375-85.
- Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1341-6.
- Wood PR, Hill VL, Burks ML, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(5):328-34.
- Freymuth F, Vabret A, Brouard J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;13(3):131-9.
- Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in

- hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(6):619-25.
18. Duenas Meza E, Jaramillo CA, Correa E, et al. Virus and *Mycoplasma pneumoniae* prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation. *J Asthma* 2016;53(3):253-60.
 19. Iramain R, De Jesús R, Spitters C, et al. Chlamydia pneumoniae, and *mycoplasma pneumoniae*: Are they related to severe asthma in childhood? *J Asthma* 2016;53(6):618-21.
 20. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res* 2008;9:48.
 21. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16(6):1142-6.
 22. Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1047-51.
 23. Lezcano A, Balbaryski J, Torres F, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae*: evaluación en niños menores de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(1):6-10.
 24. Specjalski K, Jassem E. *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* infections, and asthma control. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(2):9-17.
 25. Cho Y, Ryu S, Choi M, et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J Asthma* 2014;51(4):373-9.
 26. Medina J, Coalson J, Brooks E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exacerbates ovalbumin-induced asthma-like inflammation in BALB/c mice. *PLoS One* 2014;9(7):e102613.
 27. Medina J, Coalson J, Brooks E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46(6):815-22.
 28. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, et al. Association of *Mycoplasma pneumoniae* antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1348-53.

Edulcorantes no nutritivos: consumo de los niños y adolescentes, y alimentos que los aportan

Non-nutritive sweeteners: children and adolescent consumption and food sources

Estud. María B. Garavaglia,^a Lic. Vanesa Rodríguez García,^a
Lic. Mg. María E. Zapata,^a Bioq. Alicia Roviroso,^a Lic. Verónica González,^b
Lic. Florencia Flax Marcó y Dr. Esteban Carmuega^a

RESUMEN

La disponibilidad de alimentos y bebidas con edulcorantes no nutritivos (ENN) aumentó en años recientes.

Objetivos: Estimar el consumo de ENN en niños y adolescentes de la Ciudad de Buenos Aires, la prevalencia de ingesta superior a la admisible y los principales alimentos y bebidas aportadores.

Material y Métodos: Estudio descriptivo de información recolectada en la Primera Encuesta Alimentaria y Nutricional de la ciudad de Buenos Aires realizada en 2011 que incluyó 2664 niños y adolescentes de 2 a 18 años. El consumo se evaluó mediante recordatorio de 24 horas. El contenido de ENN en alimentos y bebidas se obtuvo del rotulado nutricional. Se calculó la ingesta total de cada ENN y la adecuación a la ingesta diaria admisible (IDA) establecida por FAO/OMS.

Resultados: El 44% de los preescolares, 53% de escolares y 51% de los adolescentes consumieron alimentos con ENN. Ningún niño presentó un consumo superior a la IDA de aspartamo, acesulfame-K y sucralosa. El 0,3% de los preescolares superó la IDA de sacarina, el 1% de preescolares, 0,9% de escolares y el 0,1% de los adolescentes superaron la IDA de ciclamato, debido al consumo de jugos concentrados para diluir. Las bebidas aportaron el 67% del ciclamato, el 91% del acesulfame-K y el 96% del aspartamo. Los edulcorantes de mesa aportaron el 30% del ciclamato y el 32% de la sacarina.

Conclusión: El consumo de alimentos con ENN es usual en la población infantil juvenil, principalmente a partir de bebidas. Menos del 1% de los niños supera la IDA de ciclamato y sacarina.

Palabras clave: edulcorantes no nutritivos, alimentos, bebidas, niño, adolescente.

- Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Dirección General de Desarrollo Saludable, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.
- Dirección General de Planificación Operativa, Ministerio de Salud.

Correspondencia:
Lic. Mg. María Elisa Zapata: mezapata@cesni.org.ar

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2017
Aceptado: 26-10-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.186>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.186>

Cómo citar: Garavaglia MB, Rodríguez García V, Zapata ME, et al. Edulcorantes no nutritivos: consumo de los niños y adolescentes, y alimentos que los aportan. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):186-191.

INTRODUCCIÓN

El gusto por lo dulce es una característica humana innata y se extiende en todas las edades, razas y culturas. A lo largo de la evolución, el dulzor ha tenido un papel relevante en la nutrición humana y ha ayudado a orientar la conducta alimentaria hacia los alimentos que aportan energía y nutrientes esenciales.¹ La conformación de las preferencias gustativas comienza en el útero y continúa durante el resto de la vida. La leche materna es la primera exposición al sabor dulce,² y la predilección por este es máxima en la infancia y, progresivamente, disminuye durante la adolescencia y la vida adulta.^{3,4} Los edulcorantes no nutritivos (ENN) son la opción para proveer dulzor a los alimentos y bebidas con un muy bajo o nulo aporte energético;⁵ sin embargo, su uso extendido conduce a nuevas preocupaciones, entre las que se pueden mencionar el efecto perturbador del sabor, el apetito, los patrones de consumo¹ y los niveles de seguridad, especialmente, durante la infancia.

El número de productos alimenticios que contienen estos endulzantes viene en aumento desde hace más de dos décadas⁶ y, en los últimos años, su presencia ha crecido notablemente por diversos motivos, entre los que se destacan el sabor, el costo y la necesidad de reducir el aporte de azúcares y energía de la dieta frente al aumento de la prevalencia de obesidad.⁷ En la actualidad, los ENN no solo son utilizados en productos dietéticos,

sino que están presentes en la formulación de una gran variedad de alimentos y bebidas de consumo habitual. El aumento en la disponibilidad trae como consecuencia un mayor consumo de ENN en la población general,⁸ y los niños no son ajenos a esta realidad.

Dado que los ENN se consideran aditivos alimentarios, para poder emplearlos en la industria alimenticia, el Comité Mixto de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)/ Organización Mundial de la Salud (OMS) de Expertos en Aditivos Alimentarios en el ámbito internacional (*Joint Expert Committee on Food Additives*, JECFA) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority*, EFSA) realizan rigurosos análisis para evaluar su seguridad e informan periódicamente la ingesta diaria admisible (IDA).^{9,10} Tanto en la Argentina como en otros países del Mercosur, se adoptan los valores establecidos por dichos comités.¹¹ La IDA de un ENN es la centésima parte de una cantidad que, suministrada diariamente, no es capaz de provocar daño para la salud.³ A nivel internacional, se considera una pauta reguladora que no indica el nivel de toxicidad, ya que, en realidad, posee un factor de seguridad cien veces mayor y se expresa en mg/kg de peso corporal del individuo. Si bien el margen de seguridad para superar el valor de IDA es elevado, la estimación del consumo se realiza teniendo en cuenta los mg de ENN según los kg de peso del individuo, por lo que el riesgo de superar la IDA en los niños es mayor por su menor peso corporal.⁸

No se han encontrado publicaciones que describan las fuentes aportadoras en la dieta general y en una muestra representativa de la población infantojuvenil de la Argentina ni de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Es por ello que el objetivo del presente trabajo es estimar el consumo de ENN en niños y adolescentes de la CABA, la prevalencia de la ingesta superior a la admisible y los principales alimentos y bebidas aportadores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y de corte transversal. Se analizó la información recolectada por la Primera Encuesta Alimentaria y Nutricional de la CABA (EAN-CABA) realizada entre los meses de mayo y noviembre de 2011. La encuesta tomó una muestra probabilística por conglomerados de 2664 niños y adolescentes de 2 a 18 años

divididos en tres grupos etarios (766 preescolares de 2 a 4 años, 1067 escolares de 5 a 12 años y 920 adolescentes de 13 a 18 años).

La información de consumo de alimentos y bebidas fue recabada a través del método de recordatorio de 24 horas por licenciados en Nutrición entrenados en la técnica. Las entrevistas fueron realizadas en el domicilio de los encuestados, durante días de semana, fines de semana y feriados. En los menores de 13 años, la información fue brindada por las madres o los responsables del cuidado del niño/a; en los mayores, el propio niño respondía el recordatorio, en algunas oportunidades, con ayuda de un adulto. Cuando el niño había realizado comidas fuera del hogar el día previo a la encuesta, se intentó obtener la receta empleada y, cuando no fue posible, se utilizaron recetas estandarizadas. Para los niños que asistían a escuelas de gestión estatal, se utilizaron las preparaciones del menú de comedores escolares y, en las de gestión privada, se contactó al prestador del servicio alimentario para que detallara el menú servido.

En cada recordatorio, se consignó el momento de realización de la comida, la cantidad y el tipo de alimento o bebida consumido con la especificación de la marca comercial, la variedad y el sabor, en el caso de los productos industrializados. Los alimentos y bebidas fueron codificados al momento de la carga de datos con el fin de vincularlos a través del código asignado a la tabla de composición química de alimentos.

El consumo de ENN fue estimado a partir de la información recolectada por el recordatorio de 24 horas. Se consideraron cinco ENN por su mayor distribución en los productos alimenticios admitidos en el mercado argentino: acesulfame K, aspartamo, ciclamato, sacarina y sucralosa. No fue considerado el edulcorante estevia por su baja presencia en los alimentos y bebidas al momento de la recolección de datos, a causa de su reciente incorporación como ingrediente en productos alimenticios.

Para obtener el contenido de ENN en los alimentos y bebidas, se realizó una revisión de la información declarada en el rotulado nutricional. Se recolectaron los datos de alimentos y bebidas disponibles en supermercados, hipermercados, mercados de barrios y almacenes de la CABA. Todos aquellos productos que declaraban el contenido de ENN fueron ingresados con los códigos correspondientes a la base de datos de composición química de alimentos y bebidas, discriminados por marcas comerciales. Dado que,

en el recordatorio de 24 horas, no se disponía de la información sobre la marca de los edulcorantes de mesa consumidos, se decidió considerar todos como ciclamato y sacarina por ser la combinación más frecuente de ENN de mesa disponibles en el mercado al momento de la encuesta. En el caso de los edulcorantes de mesa en polvo, se consideró 0,8 g por sobre y, en los líquidos, 0,4 ml por cada 8 gotas utilizadas. Para las bebidas en polvo y concentradas para diluir, se asumió la reconstitución según las instrucciones del envase, salvo que el encuestado declarara otro nivel de dilución.

A partir de la cantidad de alimentos y bebidas registradas en el recordatorio de 24 horas y del contenido de cada tipo de ENN cada 100 g de alimento o 100 ml de bebida, se estimó la ingesta total de cada ENN, expresada en miligramos por día. Luego, se dividió por el peso corporal en kilogramos y se obtuvo la cantidad consumida por kilogramos de peso por día (mg/kg/día). El peso de los niños y adolescentes se obtuvo mediante antropometría. Para la medición del peso, se utilizó una balanza portátil, modelo monitor de OMROM HB-500INT, con una precisión de 0,1 kg y un peso máximo de 150 kg. En todos los casos, la medición se realizó con la mínima cantidad de ropa posible y se descontó luego el peso de las prendas que no habían sido quitadas.

Para evaluar la adecuación a la IDA, el consumo total de cada ENN (mg/kg/día) fue comparado con el valor de recomendación establecido por el JECFA⁹ y adoptado por el *Código Alimentario Argentino*¹² como referencia para regular el uso de aditivos alimentarios. Para acesulfame K era de 15 mg/kg/día; para aspartamo, de 40 mg/kg/día; para ciclamato, de 11 mg/kg/día; para sacarina, de 2,5 mg/kg/día y, para sucralosa, de 15 mg/kg/día.

Se calcularon los estadísticos descriptivos de la ingesta de ENN en consumidores, el porcentaje de consumidores de cada ENN y el porcentaje de individuos con consumo superior a la IDA. Se estimó el aporte de cada tipo de ENN por grupo, subgrupo y categoría de alimentos y bebidas.

El análisis estadístico se realizó considerando la ponderación muestral; se calcularon las medidas de posición, dispersión y porcentajes.

Consideraciones éticas

Todos los aspectos involucrados en el desarrollo de este proyecto se realizaron adhiriendo a las normativas vigentes nacionales

e internacionales. Los adultos responsables de los niños y adolescentes participantes firmaron un consentimiento informado.

RESULTADOS

De los 2664 niños y adolescentes encuestados, el 51% consumió alimentos o bebidas que contenían algún ENN. La *Tabla 1* muestra la proporción de niños y adolescentes que consumieron alimentos o bebidas con cada tipo de ENN. Los ENN más consumidos fueron aspartamo y acesulfame K. Dado que más de un tipo de ENN puede estar presente en un alimento o bebida al mismo tiempo, el 34% de los preescolares consumió entre 1 y 2 tipos de ENN diferentes y el 10%, más de 2 tipos. En los escolares, estos valores se incrementaron a 40% y 13%, y, en los adolescentes, a 36% y 15%, respectivamente. El ciclamato, a pesar de ser el ENN menos incluido en la alimentación, superó la IDA en el 1,1% de los preescolares, en el 0,9% de los escolares y en el 0,1% de los adolescentes, principalmente, por el contenido en los jugos concentrados para diluir y porque los niños que superaron la IDA habían consumido durante el día más de un litro de jugo concentrado diluido. La IDA de sacarina fue superada por el 0,3% de los preescolares. El resto de los ENN fueron consumidos por debajo de la IDA por la totalidad de la población evaluada.

El promedio y la mediana de la ingesta de acesulfame K, aspartamo y sucralosa estaban alejados de la IDA, mientras que, para el ciclamato y la sacarina, la distancia era menor, especialmente, en los niños menores (*Tabla 2*).

Las bebidas fueron la principal fuente de ENN en la alimentación de los niños y adolescentes: aportaron el 95% del aspartamo, el 90% del acesulfame K, el 69% del ciclamato, el 66% de la sacarina y el 72% de la sucralosa. El aspartamo provino de jugos en polvo, jugos en polvo dietéticos y gaseosas dietéticas. El acesulfame K,

TABLA 1. Proporción de niños y adolescentes que consume cada edulcorante no nutritivo según el grupo etario (%)

	De 2 a 4 años N= 766	De 5 a 12 años N= 1067	De 13 a 18 años N = 920
Acesulfame K	38	46	44
Aspartamo	40	48	45
Ciclamato	3	6	8
Sacarina	11	11	15
Sucralosa	8	14	12

de jugos en polvo, gaseosas dietéticas, jugos en polvo dietéticos y aguas saborizadas. El ciclamato, de jugos concentrados. La sacarina, de jugos concentrados, jugos en polvo y gaseosas, y la sucralosa, de jugos envasados y aguas saborizadas (Tabla 3).

Los edulcorantes de mesa, consumidos por el 3,2% de la población evaluada, fueron

la segunda fuente de la dieta; aportaron una tercera parte de la sacarina y el ciclamato. Las gelatinas, yogures, postres de leche, caramelos y dulces contribuyeron con una pequeña parte del consumo total (Tabla 3).

La proporción de ENN aportada a partir de jugos en polvo, jugos concentrados, jugos envasados, golosinas, dulces, gelatina y polvo

Tabla 2. Distribución del consumo de edulcorantes no nutritivos según el grupo etario (mg/kg/día)

	IDA	Media	DE	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Acesulfame K	15					
De 2 a 4 años		1,9	1,5	0,8	1,4	2,7
De 5 a 12 años		1,4	1,5	0,5	1,0	1,7
De 13 a 18 años		1,0	1,1	0,3	0,7	1,3
Aspartamo	40					
De 2 a 4 años		6,8	5,4	2,9	5,5	9,3
De 5 a 12 años		4,2	4	1,7	3,2	5,3
De 13 a 18 años		2,9	2,4	1,3	2,2	4,1
Ciclamato	11					
De 2 a 4 años		11,6	12,9	3,5	5,3	19,4
De 5 a 12 años		4,3	4,9	1,1	2,1	5,4
De 13 a 18 años		2,0	2,1	0,8	1,3	2,1
Sacarina	2,5					
De 2 a 4 años		1,0	1,3	0,2	0,5	1,1
De 5 a 12 años		0,3	0,7	0,0	0,1	0,4
De 13 a 18 años		0,4	0,4	0,1	0,3	0,5
Sucralosa	15					
De 2 a 4 años		0,3	0,4	0,1	0,1	0,6
De 5 a 12 años		0,6	0,6	0,0	0,3	0,8
De 13 a 18 años		0,1	0,1	0,0	0,1	0,2

IDA: ingesta diaria admisible; DE: desvío estándar.

Nota: Los valores se calcularon en los consumidores de cada tipo de ENN.

Tabla 3. Aporte de edulcorantes no nutritivos por categoría de alimento y bebida, total y por grupo etario (%)

Edad (años)	Acesulfame K				Aspartamo				Ciclamato				Sacarina				Sucralosa				
	De 2 a 4	De 5 a 12	De 13 a 18	Total	De 2 a 4	De 5 a 12	De 13 a 18	Total	De 2 a 4	De 5 a 12	De 13 a 18	Total	De 2 a 4	De 5 a 12	De 13 a 18	Total	De 2 a 4	De 5 a 12	De 13 a 18	Total	
Aguas saborizadas	1,8	9,1	10,9	7,3	0,2	1,9	1,5	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	13,1	27,2	14,5
Gaseosas	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	20,3	9,5	12,0	0,0	6,6	12,7	6,4	
Gaseosas dietéticas	14,6	25,5	28,6	22,9	4,4	9,2	10,3	8,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Jugos en polvo	59,9	39,1	42,6	47,2	63,0	46,8	52,9	54,3	0,0	0,0	0,0	0,0	35,6	17,2	19,7	24,2	0,0	0,0	0,0	0,0	
Jugos en polvo dietéticos	12,7	14,9	13,0	13,5	26,5	37,3	33,5	32,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Jugos concentrados	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	83,2	72,7	50,2	68,7	39,0	32,0	20,2	30,4	0,0	0,0	0,0	0,0	
Jugos envasados	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	74,4	22,9	26,6	41,3	
Jugos envasados dietéticos	0,1	0,8	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	24,0	0,0	8,0	
Otras bebidas sin alcohol	0,0	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,2	2,5	1,9	
Golosinas, dulces, gelatina y polvo para postres	9,0	6,3	2,6	6,0	5,3	4,1	1,2	3,5	0,4	0,2	0,5	0,4	0,6	0,7	0,8	0,7	7,7	4,6	5,6	6,0	
Yogures y postres de leche	1,7	4,0	2,3	2,6	0,0	0,3	0,3	0,2	1,7	0,4	0,2	0,8	1,0	0,2	0,1	0,5	14,5	25,7	25,2	21,8	
Edulcorantes de mesa	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,8	26,7	49,1	30,2	17,5	29,6	49,7	32,2	0,0	0,0	0,0	0,0	

para postre disminuyó a medida que aumentaba la edad, mientras que la contribución de las aguas saborizadas, las gaseosas dietéticas y los edulcorantes de mesa creció conforme a la edad (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo muestra que el consumo de ENN es extendido en niños y adolescentes de la CABA, fundamentalmente, a partir de bebidas que no destacan en el rótulo la característica de bajas calorías, si bien cumplen con los requisitos del *Código Alimentario Argentino* de consignar, en el rótulo principal (en la denominación del producto), la leyenda “alimento o bebida dietética o para regímenes especiales” por contener ENN.¹¹ Entre ellas, se destacan los jugos en polvo, los jugos concentrados, los jugos envasados, las aguas saborizadas y las gaseosas. El consumo de jugos y gaseosas se duplicó en los últimos 20 años en la Argentina¹³ y tres cuartas partes del consumo de líquidos en los niños y adolescentes proviene de bebidas e infusiones con y sin azúcar,¹⁴ lo cual explica que estas sean la principal fuente de ENN de la dieta en la población infantojuvenil. Además, y dado que el consumo de ENN se evalúa como miligramos por kilogramo de peso corporal, los niños más pequeños presentan un consumo superior en relación con los mayores, a causa del similar volumen de consumo de las bebidas que los vehiculizan.

En los últimos diez años, diferentes autores evaluaron la ingesta de ENN en la población general,¹⁵⁻¹⁹ en Dinamarca, Suecia e Italia, entre otros países. Algunos mostraron que, en la población infantil, se superó la IDA de sacarina y ciclamato,^{15,16} en relación con el consumo de bebidas y edulcorantes de mesa, mientras que, en otros, no se encontraron evidencias de riesgo.¹⁷⁻¹⁹ En Argentina y Latinoamérica, hay estudios que estimaron el consumo proveniente de determinadas fuentes alimentarias o en grupos etarios específicos.^{7,8,20-22} Los resultados fueron variados, tanto con valores superiores a la IDA de ciclamato^{8,21} como con valores que no superaron la IDA de ciclamato, sacarina ni sucralosa.²² Los estudios en Argentina⁸ y Chile^{7,20-22} mostraron datos similares a los hallados en este trabajo: más de la mitad de los niños y los jóvenes consumen habitualmente algún tipo de edulcorante con o sin diagnóstico de una patología que lo requiera; las bebidas son la principal fuente de consumo y el consumo de ciclamato supera la IDA en alrededor del 1% de la población evaluada. Sin embargo,

este es el primer trabajo que analiza datos de consumo en una muestra representativa de la población de niños y adolescentes de la CABA.

Entre las limitaciones, es necesario considerar que se utilizó un recordatorio de 24 horas como fuente de obtención de la información de consumo, que es un buen método para estimar la ingesta media, pero puede subestimar el porcentaje de consumidores. Y, al contar solo con un recordatorio, no pudo realizarse el ajuste a la ingesta usual de ENN, con lo cual la prevalencia de consumo excesivo podría estar sobreestimada, por lo que es necesario realizar estudios que contemplen la ingesta de más de un día. A pesar de la baja proporción de niños que consumió edulcorantes de mesa (3,3%), la limitación al respecto es la falta de registro del tipo o la marca del edulcorante de mesa utilizado, por lo que debió asumirse para el cálculo el consumo de una mezcla de ciclamato y sacarina por ser la combinación encontrada con mayor frecuencia en el mercado argentino.

Determinar el consumo de ENN y los alimentos de donde provienen es de suma importancia en vistas de las campañas educativas, las políticas públicas y los procesos regulatorios porque es habitual que se considere que solo los productos dietéticos, *light* o reducidos en calorías contienen ENN. También es importante que la sociedad identifique las fuentes alimentarias de ENN, incluso, en aquellos alimentos en los que su aporte es inadvertido, especialmente, en edades tempranas. Además, la exposición al sabor dulce en la infancia, su impacto en la formación de preferencias alimentarias y las consecuencias fisiológicas son áreas importantes para la investigación¹ por el rol que tiene el consumo de alimentos en el aumento de la prevalencia de exceso de peso desde edades tempranas.

CONCLUSIÓN

El consumo de alimentos con ENN es usual en los niños y adolescentes de la CABA. Las bebidas son la principal fuente. La IDA fue superada en el caso del ciclamato y la sacarina y se asoció con el consumo elevado de jugos. Ningún niño o adolescente superó la IDA de los otros ENN evaluados. ■

REFERENCIAS

1. Drewnowski A, Mennella JA, Johnson SL, et al. Sweetness and food preference. *J Nutr* 2012;142(6):1142S-8S.
2. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, et al. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr* 2012;142(6):1149S-54S.
3. Serra-Majem L, Riobó Serván P, Belmonte Cortés S, et al.

- Chinchón declaration; decalogue on low-and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp* 2014;29(4):719-34.
4. Varela-Moreiras G. The sweet taste across the life stages. *Nutr Hosp* 2014;29(4):719-34.
 5. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition* 2013;29(11-12):1293-9.
 6. Bertorelli AM, Czarnowski-Hill JV. Review of present and future use of nonnutritive sweeteners. *Diabetes Educ* 1990;16(5):415-22.
 7. Duran Aguero S, Oñate G, Haro Rivera P. Consumo de edulcorantes no nutritivos y estado nutricional de escolares de 10-16 años. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(3):207-14.
 8. Cagnasso CE, López LB, Valencia ME. Edulcorantes no nutritivos en bebidas sin alcohol: estimación de la ingesta diaria en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(6):517-21.
 9. WHO. Application of risk analysis to food standards issues. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva; 1995. [Acceso: 30 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/008/ae922e/ae922e00.htm>.
 10. WHO. General Standard For Food Additives. Codex Stan 192-1995. *Codex Alimentarius International Food Standards*. 2017. [Acceso: 30 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.fao.org/gsaonline/docs/CXS_192e.pdf.
 11. ANMAT. Alimentos de Régimen o Dietéticos. Artículos: 1339 al 1390. *Código Alimentario Argentino*. [Acceso: 30 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/CAPITULO_XVII.pdf.
 12. ANMAT. Alimentos de régimen o dietéticos. Artículo 1347, Res 1542, 12.09.90. En *Código Alimentario Argentino*. [Acceso: 30 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/CAPITULO_XVII.pdf.
 13. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Cambios en el patrón de consumo de alimentos y bebidas en Argentina, 1996-2013. *Salud Colect* 2016;12(4):473-86.
 14. Zapata ME. Patrón de consumo de bebidas en Argentina: resultados de los estudios Hidratar I e Hidratar II. En Carmuega E, edit. *Hidratación saludable en la infancia*. Buenos Aires: CESNI; 2015. Págs.143-58.
 15. Ilbäck NG, Alzin M, Jahrl S, et al. Estimated intake of the artificial sweeteners acesulfame-K, aspartame, cyclamate and saccharin in a group of Swedish diabetics. *Food Addit Contam* 2003;20(2):99-114.
 16. Leth T, Jensen U, Fagt S, et al. Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark, 2005. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008;25(6):662-8.
 17. Arcella D, Le Donne C, Piccinelli R, et al. Dietary estimated intake of intense sweeteners by Italian teenagers. Present levels and projections derived from the INRAN-RM-2001 food survey. *Food Chem Toxicol* 2004;42(4):677-85.
 18. Ha MS, Ha SD, Choi SH, et al. Assessment of exposure of Korean consumers to acesulfame K and sucralose using a stepwise approach. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64(6):715-23.
 19. Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, et al. Dietary intake of non-nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2016;33(1):19-26.
 20. Durán Agüero S, Record Cornwall J, Encina Vega C, et al. Consumo de edulcorantes no nutritivos en bebidas carbonatadas en estudiantes universitarios de algunos países de Latinoamérica. *Nutr Hosp* 2015;31(2):959-65.
 21. Lux G, Visintin C. Consumo de ciclamato en niños y adolescentes diabéticos que asisten a dos hospitales públicos de la ciudad de Rosario. *Invenio* 2011;14(27):113-33.
 22. Durán Agüero S, Quijada M, Silva L, et al. Niveles de ingesta diaria de edulcorantes no nutritivos en escolares de la región de Valparaíso. *Rev Chil Nutr* 2011;38(4):444-9.

Cuando nos hacen una herida profunda, nunca nos vamos a recuperar hasta que perdonemos.

Alan Paton

Non-nutritive sweeteners: children and adolescent consumption and food sources

María B. Garavaglia, Student^a, Vanesa Rodríguez García, B.S.^a,
Magister María E. Zapata, B.S.^a, Alicia Roviroso, Biochemist^a, Verónica González, B.S.^b,
Florencia Flax Marcó, B.S.^c and Esteban Carmuega, M.D.^a

ABSTRACT

The availability of food and beverages with non-nutritive sweeteners (NNSs) has increased in recent years.

Objectives: To estimate NNSs consumption among children and adolescents in the Autonomous City of Buenos Aires, the prevalence of a daily intake higher than acceptable, and the main food and beverages contributing to it.

Material and methods: Descriptive study about the information collected in the First Food and Nutritional/Nutrition Survey of Buenos Aires City, which was conducted in 2011 and included 2664 children and adolescents aged 2-18 years. Consumption was assessed by means of a 24-hour recall. NNSs content in food and beverages was obtained from nutrition facts labels. The total dietary intake for each NNSs and the adequacy to the acceptable daily intake (ADI) established by the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO).

Results: Forty four percent of preschoolers, 53% of school children, and 51% of adolescents have had food with NNSs. No child was exposed to a consumption of aspartame, acesulfameK, and sucralose higher than the ADI. Saccharin consumption was higher than the ADI in 0.3% of preschoolers while cyclamate consumption was higher than the ADI in 0.9% of school children and 0.1% of adolescents, due to the consumption of concentrated juice, to be diluted with water. Beverages provided 67% of cyclamate, 91% of acesulfameK, and 96% of aspartame. Table-top sweeteners provided 30% of cyclamate and 32% of saccharin.

Conclusion: Consumption of food and beverages with NNSs is usual among children and adolescents, mainly from beverages. Less than 1% of children are exposed to a consumption of cyclamate and saccharin higher than the ADI.

Key words: non-nutritive sweeteners, food, beverages, child, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.186>

To cite: Garavaglia MB, Rodríguez García V, Zapata ME, et al. Non-nutritive sweeteners: Children and adolescent consumption and food sources. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):186-191.

- Child Nutrition Study Center (Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil), Autonomous City of Buenos Aires.
- General Division for Healthy Development, Government of the Autonomous City of Buenos Aires.
- General Division for Operative Planning, Ministry of Health of Argentina.

E-mail address:
María Elisa Zapata,
B.S. and Magister:
mezapata@cesni.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-22-2017.
Accepted: 10-26-2017

INTRODUCTION

The taste for sweet is an innate human characteristic and it involves all ages, races and cultures. Throughout evolution, sweetness has played an important role in human nutrition and has helped to guide dietary behavior towards food providing essential nutrients and energy.¹ The development of taste preferences starts in the womb and continues during the rest of our lives. Breast milk is the first exposure to sweet taste,² and the predilection for the sweet reaches its maximum level in childhood and progressively decreases during adolescence and adulthood.^{3,4} Non-nutritive sweeteners (NNSs) are an option to provide sweetness to food and beverages but have a very low or null energy supply.⁵ However, its widespread use leads to new concerns, among which may be mentioned the disturbing effect on taste, appetite, consumption patterns,¹ and safety levels, especially during childhood.

The number of food products that contain these sweeteners has been increasing for more than two decades⁶ and, in recent years, they have undergone a remarkable increase because of different reasons like taste, cost, and the need to reduce sugar and energy supply in the diet given the significant prevalence of obesity.⁷ At present, NNSs are not only used in dietary products but also in the formula of different commonly consumed food and beverages. The greater the availability of NNSs the higher their consumption among the general population,⁸ and children are not alien to this reality.

Taking into account that NNSs

are considered food additives, in order to be able to use them the Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO) Expert Committee on Food Additives (JECFA) and the European Food Safety Authority (EFSA) undertake strict and systematic safety evaluations of food additives and regularly report the acceptable daily intake (ADI).^{9,10} Both in Argentina as well as in other countries of Mercosur, values established by said Committees are adopted.¹¹ The ADI in a NNSs is a hundredth part of an amount that, given daily, is not capable of causing harm to health.³ At an international level, it is considered a regulatory guideline that does not indicate the level of toxicity, since, in fact, it has a safety factor a hundred times higher and is expressed in mg/kg of the body weight of the subject. Although the margin of safety to surpass the ADI value is high, the estimation of consumption is made taking into account NNSs mg according to the subject's weight in kg, so the lower the child's body weight the higher the risk for exceeding the ADI.⁸

No publications have been found describing sources contributing to the general diet and in a representative child and adolescent population sample in Argentina and in the Autonomous City of Buenos Aires. That is why, the objective of the this study was to estimate NNSs consumption among children and adolescents in the Autonomous City of Buenos Aires, the prevalence of a daily intake higher than acceptable, and the main contributing food groups and beverage.

MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive, cross-sectional study. The information collected in the First Food and Nutritional/Nutrition Survey of Buenos Aires City, conducted between May and November 2011, was analyzed. A probability cluster sampling design of 2664 children and adolescents from 2 to 18 years old was used. They were divided into 3 age groups (766 preschoolers aged 2-4 years, 1067 schoolchildren aged 5-12 years, and 920 adolescents aged 13-18 years).

The information about food and beverage intake was collected by professionals with a B.S. in Nutrition trained in the technique and using the 24-hour recall interview method. Interviews were conducted at the respondents' place of residence, during weekdays, weekends, and holidays. In children younger than 13 years, the information was provided by their mothers or caregivers; in the older ones, the child him/herself answered

the 24-hour recall interview, sometimes with the help of an adult. When the child ate out the day before the survey, an attempt was made to obtain the recipe used and, when this was not possible, standardized recipes were used. In the case of children attending public schools, the preparations of the school canteen menu were used and, in the case of private schools, the food service provider was contacted so that they described the menu served.

For each interview, the following information was collected and recorded: the time food was consumed, the amount and the type of food or beverage consumed (specifying the trademark), variety and taste, in the case of industrialized products. Food and beverages were coded at the time of data entry in order to link them through the code assigned to the food chemical composition table.

NNSs intake was estimated based on the information collected from the 24-hour recall interview. Five NNSs were considered because they are widely used in food products approved for use in the Argentine market: acesulfameK, aspartame, cyclamate, saccharin, and sucralose. Stevia sweetener was not taken into account because its use in food and beverages was not significant at the time of data collection given that it has recently been included as an ingredient in food products.

To obtain the amount of NNSs content in food and beverages, the information stated in nutrition facts labels was reviewed. Data on food and beverages available in supermarkets, hypermarkets, retail supermarkets, and retail grocery stores in the Autonomous City of Buenos Aires were collected. All those products in which NNSs were listed on the label were entered with the corresponding codes in the food and beverage chemical composition database, broken down by trademarks. Given that in the 24-hour recall no information was available regarding the trademark of table-top sweeteners consumed, all of them were considered as cyclamate and saccharin because, at the time of the survey, it was the most frequent combination of table-top sweeteners available in the market. In the case of powder table-top sweeteners, the serving size considered was 0.8 g per packet while in liquid presentations, the serving size was 0.4 mL per every 8 drops used. For powder and concentrated drinks to be diluted, reconstitution was assumed following package instructions, unless the respondent stated another level of dilution.

Based on the amount of food and beverages recorded in the 24-hour recall interview and on the content of each type of NNS every 100 g of food or 100 mL of beverage, the total intake of each NNS was estimated, stated in mg/day. Then it was divided by the body weight in kilograms and the quantity consumed by kilogram of weight per day (mg/kg/day) was obtained. Children and adolescents' weight was obtained by anthropometric measurement using a portable OMRON HB-500INT Body Composition Monitor with scale, with an accuracy of 0.1 kg and a maximum weight of 150 kg.

In all the cases, weight was measured with the subject wearing the minimum clothes possible; then, the weight of clothes they were wearing was subtracted.

To evaluate ADI adequacy, the total intake of each NNS (mg/kg/day) was compared to the value recommended by the JECFA,⁹ which has been incorporated into the Argentine Food Code (Código Alimentario Argentino)¹² as a reference to regulate the use of food additives. For acesulfameK, the ADI was 15 mg/kg/day; for aspartame, 40 mg/kg/day; for cyclamate, 11 mg/kg/day; for saccharin, 2.5 mg/kg/day; and for sucralose, 15 mg/kg/day.

The following parameters were estimated: descriptive statistics in the NNSs intake among consumers, the percentage of consumers in each NNS, and the percentage of subjects with an intake higher than the ADI. The contribution of each type of NNS was estimated by group, subgroup, and category of food and beverages.

The statistical analysis was done considering the sample weight; measures of position, dispersion, and percentages were calculated.

Ethical considerations

All aspects related to the development of this project have been conducted in accordance with valid national and international standards. An informed consent was signed by responsible adults or caregivers of participating children and adolescents.

RESULTS

Out of the 2664 surveyed children and adolescents, 51% had consumed food or beverages containing some NNSs. *Table 1* shows the proportion of children and adolescents that consumed food and beverages with each type of NNS. The most consumed NNSs were aspartame and acesulfameK. Considering that more than

one type of NNSs might be simultaneously present in a food or beverage, 34% of preschoolers consumed between 1 and 2 types of different NNSs and 10% more than 2 types. Among schoolchildren, these values increased to 40% and 13%, and among adolescents, to 36% and 15%, respectively. In spite of cyclamate being the NNSs less included in a diet, it surpassed the ADI in 1.1% of preschoolers, 0.9% of schoolchildren, and 0.1% of adolescents, mainly because of its content in concentrated juice to dilute with water and children who exceeded the ADI had consumed more than 1 liter of diluted concentrated juice per day. As far as preschoolers, 0.3% had a consumption of saccharin higher than the ADI. The level of consumption of the remaining NNSs was below the ADI for all the population evaluated.

AcesulfameK, aspartame, and sucralose intake average and median values were far from the ADI, while for cyclamate and saccharin the distance was shorter, especially in younger children (*Table 2*).

Beverages were the main source of NNSs in children's and adolescents' diets: aspartame 95%, acesulfameK 90%, cyclamate 69%, saccharin 66%, and sucralose 72%. Aspartame was an ingredient in powder juice, diet powder juice, and diet soft drinks. AcesulfameK, in powder juice, diet soft drinks, diet powder juice, and flavored waters. Cyclamate, in concentrated juice. Saccharin, in concentrated juice, powder juice, and soft drinks. And sucralose, in canned or bottled juice and flavored waters (*Table 3*).

The second source in the diet were table-top sweeteners, consumed by 3.2% of the evaluated population; they supplied a third part of saccharin and cyclamate consumption. Gelatin, yogurt, milk desserts, sweets, and candies contributed with a small part to total intake (*Table 3*).

The proportion of NNSs as an ingredient in powder juice, concentrated juice, canned or bottled juice, candies, sweets, and gelatin and dessert

TABLE 1. Proportion of children and adolescents consuming each non-nutritive sweetener by age group (%)

	2 to 4 years old N= 766	5 to 12 years old N= 1067	13 to 18 years old N= 920
AcesulfameK	38	46	44
Aspartame	40	48	45
Cyclamate	3	6	8
Saccharin	11	11	15
Sucralose	8	14	12

powder decreased as age increased, while the contribution of flavored waters, diet soft drinks, and table-top sweeteners increased with age (Table 3).

DISCUSSION

Our study shows that NNSs intake is widespread among children and adolescents in the Autonomous City of Buenos Aires, mainly

in relation to beverages that do not have the low calorie feature highlighted in their labels although they comply with the Argentine Food Code to include in the main label (product denomination) the identification as recommendation *diet food or beverage or for special diets* because a NNS is one of the ingredients.¹¹ Powder juice, concentrated juice, canned or bottled juice, flavored waters,

TABLE 2. Distribution of the consumption of non-nutritive sweeteners based on the age group (mg/kg/day)

	ADI	Mean	SD	25 th percentile	Median	75 th percentile
AcesulfameK	15					
2 to 4 years old		1.9	1.5	0.8	1.4	2.7
5 to 12 years old		1.4	1.5	0.5	1.0	1.7
13 to 18 years old		1.0	1.1	0.3	0.7	1.3
Aspartame	40					
2 to 4 years old		6.8	5.4	2.9	5.5	9.3
5 to 12 years old		4.2	4	1.7	3.2	5.3
13 to 18 years old		2.9	2.4	1.3	2.2	4.1
Cyclamate	11					
2 to 4 years old		11.6	12.9	3.5	5.3	19.4
5 to 12 years old		4.3	4.9	1.1	2.1	5.4
13 to 18 years old		2.0	2.1	0.8	1.3	2.1
Saccharin	2.5					
2 to 4 years old		1.0	1.3	0.2	0.5	1.1
5 to 12 years old		0.3	0.7	0.0	0.1	0.4
13 to 18 years old		0.4	0.4	0.1	0.3	0.5
Sucralose	15					
2 to 4 years old		0.3	0.4	0.1	0.1	0.6
5 to 12 years old		0.6	0.6	0.0	0.3	0.8
13 to 18 years old		0.1	0.1	0.0	0.1	0.2

ADI: acceptable daily intake; SD: standard deviation.

Note: Values were estimated in consumers of every type of NNS.

TABLE 3. Non-nutritive sweetener intake by category of food and beverage, total and by age group (%)

Age (years old)	AcesulfameK				Aspartame				Cyclamate				Saccharin				Sucralose			
	2 to 4	5 to 12	13 to 18	Total	2 to 4	5 to 12	13 to 18	Total	2 to 4	5 to 12	13 to 18	Total	2 to 4	5 to 12	13 to 18	Total	2 to 4	5 to 12	13 to 18	Total
Flavored waters	1.8	9.1	10.9	7.3	0.2	1.9	1.5	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.3	13.1	27.2	14.5
Soft drinks	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	6.3	20.3	9.5	12.0	0.0	6.6	12.7	6.4
Diet soft drinks	14.6	25.5	28.6	22.9	4.4	9.2	10.3	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Powder juice	59.9	39.1	42.6	47.2	63.0	46.8	52.9	54.3	0.0	0.0	0.0	0.0	35.6	17.2	19.7	24.2	0.0	0.0	0.0	0.0
Diet powder juice	12.7	14.9	13.0	13.5	26.5	37.3	33.5	32.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Concentrated juice	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	83.2	72.7	50.2	68.7	39.0	32.0	20.2	30.4	0.0	0.0	0.0	0.0
Canned or bottled juice	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	74.4	22.9	26.6	41.3
Diet canned or bottled juice	0.1	0.8	0.0	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	24.0	0.0	8.0
Other non-alcoholic drinks	0.0	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.2	2.5	1.9
Candies, sweets, gelatin and dessert powders	9.0	6.3	2.6	6.0	5.3	4.1	1.2	3.5	0.4	0.2	0.5	0.4	0.6	0.7	0.8	0.7	7.7	4.6	5.6	6.0
Yogurt and milk desserts	1.7	4.0	2.3	2.6	0.0	0.3	0.3	0.2	1.7	0.4	0.2	0.8	1.0	0.2	0.1	0.5	14.5	25.7	25.2	21.8
Table-top sweeteners	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.8	26.7	49.1	30.2	17.5	29.6	49.7	32.2	0.0	0.0	0.0	0.0

and soft drinks are among these products. The consumption of juice and soft drinks has duplicated in the last 20 years in Argentina¹³ and three fourths of fluid intake among children and adolescents is related to drinking beverages with and without sugar,¹⁴ which accounts for these being the main NNSs source of the diet among the child and adolescent population. Additionally and given that NNSs consumption is evaluated in milligrams per kilogram of body weight, younger children have a higher intake compared to older children as a consequence of a similar intake volume of beverages containing them.

In the last 10 years, various authors evaluated NNSs intake in the general population,¹⁵⁻¹⁹ in Denmark, Sweden, and Italy, among other countries. Some showed that, in the child population, cyclamate and saccharin ADI has been exceeded^{15,16} in relation to the consumption of beverages and table-top sweeteners, while in others no evidence of risk was found.¹⁷⁻¹⁹ In Argentina and Latin America, there are studies estimating the consumption related to certain food sources or in specific age groups.^{7,8,20-22} Results varied, both with cyclamate values higher than the ADI^{8,21} as well as with cyclamate, saccharin, and sucralose values that did not surpass the ADI.²² Studies conducted in Argentina⁸ and Chile^{7,20-22} showed data similar to the ones found in this study: more than half of the children and adolescents habitually have some type of sweetener with or without a condition thus requiring it; beverages are the main source and cyclamate consumption is well beyond the ADI in approximately 1% of the evaluated population. However, this is the first study analyzing the data about consumption in a representative child and adolescent population sample in the Autonomous City of Buenos Aires.

One of the limitations of the study is that a 24-hour recall interview was used as a source to obtain information about the intake. This is a good method to estimate the mean intake but might underestimate the percentage of consumers. Since only recall was available, the adjustment of the usual NNSs intake could not be made; therefore, the prevalence of excessive consumption could have been overestimated. Hence, it is necessary to conduct studies taking into account intake in more than one day. In spite of the low proportion of children taking table-top sweeteners (3.3%), the limitation is the lack of record about the type or the trademark of the table-top sweetener used; consequently, it had to be assumed to estimate the

consumption of a cyclamate and saccharin mix since it is the most frequent combination found in the Argentine market.

It is very important to determine NNSs consumption and the food where they are found, considering educational campaigns, public policies, and regulatory processes because it is usual to consider that NNSs are only present in diet, light or low calorie products. It is also important that the society identifies NNSs dietary sources even in the products in which their supply goes unnoticed, especially at early ages. Besides, the exposure to sweet taste during childhood, its impact on the molding of food preferences, and the physiological consequences are important areas for research¹ because of the role that consumption of food plays in the increase of the prevalence of excessive body weight from an early age.

CONCLUSION

The consumption of food products with NNSs is usual among children and adolescents in the Autonomous City of Buenos Aires. The main source of NNSs are beverages. The ADI for cyclamate and saccharin was exceeded, and it was related to the high consumption of juice. No child or adolescent exceeded the ADI of the other NNSs evaluated. ■

REFERENCES

1. Drewnowski A, Mennella JA, Johnson SL, et al. Sweetness and food preference. *J Nutr* 2012;142(6):1142S-8S.
2. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, et al. Sweetness, satiation, and satiety. *J Nutr* 2012;142(6):1149S-54S.
3. Serra-Majem L, Riobó Serván P, Belmonte Cortés S, et al. Chinchón declaration; decalogue on low-and no-calorie sweeteners (LNCS). *Nutr Hosp* 2014;29(4):719-34.
4. Varela-Moreiras G. The sweet taste across the life stages. *Nutr Hosp* 2014;29(4):719-34.
5. Shankar P, Ahuja S, Sriram K. Non-nutritive sweeteners: review and update. *Nutrition* 2013;29(11-12):1293-9.
6. Bertorelli AM, Czarnowski-Hill JV. Review of present and future use of nonnutritive sweeteners. *Diabetes Educ* 1990;16(5):415-22.
7. Duran Aguero S, Oñate G, Haro Rivera P. Consumo de edulcorantes no nutritivos y estado nutricional de escolares de 10-16 años. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(3):207-14.
8. Cagnasso CE, López LB, Valencia ME. Edulcorantes no nutritivos en bebidas sin alcohol: estimación de la ingesta diaria en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(6):517-21.
9. WHO. Application of risk analysis to food standards issues. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva; 1995. [Accessed on: October 30th, 2017]. Available at: <http://www.fao.org/docrep/008/ae922e/ae922e00.htm>.
10. WHO: General Standard For Food Additives. Codex Stan 192-1995. *Codex Alimentarius International Food Standards*. 2017. [Accessed on: October 30th, 2017]. Available at: http://www.fao.org/gsfonline/docs/CXS_192e.pdf.

11. ANMAT. Alimentos de Régimen o Dietéticos. Artículos: 1339 al 1390. *Código Alimentario Argentino*. [Accessed on: October 30th, 2017]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/CAPITULO_XVII.pdf.
12. ANMAT. Alimentos de régimen o dietéticos. Artículo 1347, Res 1542, 12.09.90. In: *Código Alimentario Argentino*. [Accessed on: October 30th, 2017]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/alimentos/codigoa/CAPITULO_XVII.pdf.
13. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Cambios en el patrón de consumo de alimentos y bebidas en Argentina, 1996-2013. *Salud Colect* 2016;12(4):473-86.
14. Zapata ME. Patrón de consumo de bebidas en Argentina: resultados de los estudios Hidratar I e Hidratar II. In: Carmuega E, edit. *Hidratación saludable en la infancia*. Buenos Aires: CESNI; 2015. Pages 143-58.
15. Ilbäck NG, Alzin M, Jahrl S, et al. Estimated intake of the artificial sweeteners acesulfame-K, aspartame, cyclamate and saccharin in a group of Swedish diabetics. *Food Addit Contam* 2003;20(2):99-114.
16. Leth T, Jensen U, Fagt S, et al. Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark, 2005. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008;25(6):662-8.
17. Arcella D, Le Donne C, Piccinelli R, et al. Dietary estimated intake of intense sweeteners by Italian teenagers. Present levels and projections derived from the INRAN-RM-2001 food survey. *Food Chem Toxicol* 2004;42(4):677-85.
18. Ha MS, Ha SD, Choi SH, et al. Assessment of exposure of Korean consumers to acesulfame K and sucralose using a stepwise approach. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64(6):715-23.
19. Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, et al. Dietary intake of non-nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2016;33(1):19-26.
20. Durán Agüero S, Record Cornwall J, Encina Vega C, et al. Consumo de edulcorantes no nutritivos en bebidas carbonatadas en estudiantes universitarios de algunos países de Latinoamérica. *Nutr Hosp* 2015;31(2):959-65.
21. Lux G, Visintin C. Consumo de ciclamato en niños y adolescentes diabéticos que asisten a dos hospitales públicos de la ciudad de Rosario. *Invenio* 2011;14(27):113-33.
22. Durán Agüero S, Quijada M, Silva L, et al. Niveles de ingesta diaria de edulcorantes no nutritivos en escolares de la región de Valparaíso. *Rev Chil Nutr* 2011;38(4):444-9.

Virus más frecuentemente aislados en la exacerbación de asma y su correlación con niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total

Most commonly isolated viruses in asthma exacerbation and their correlation with eosinophil and total serum immunoglobulin E levels

Dra. en C. Mireya Robledo Aceves,^a Dr. Alejandro Barrón Balderas^a y
Dra. María de L. Jaime Ornelas^b

RESUMEN

Antecedentes. Las exacerbaciones de asma continúan siendo una causa de hospitalización en el Servicio de Urgencias. Los desencadenantes son alérgenos e infecciones, principalmente, de tipo viral. El objetivo fue determinar la relación entre los virus detectados durante la exacerbación asmática y los niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) sérica en pacientes pediátricos.

Población y métodos. Estudio transversal analítico. Se incluyeron niños de cinco a quince años atendidos en Urgencias de Pediatría con exacerbación de asma, en el período de marzo de 2013 a febrero de 2016. Se obtuvo ácido ribonucleico viral en el aspirado nasofaríngeo con el kit CLART PneumoVir. Se cuantificaron los eosinófilos en la sangre periférica y los niveles de IgE sérica total. Se consideró eosinofilia un conteo $\geq 0,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ e IgE elevada, $\geq 350 \text{ UI/L}$. Se realizó la correlación de Pearson. Se definió significancia con valor de $p \leq 0,05$.

Resultados. De 211 niños con exacerbación de asma, en el 20%, se aisló un virus. Los virus aislados más frecuentemente fueron el rinovirus, el enterovirus y el virus sincitial respiratorio. Se encontró una correlación entre los niveles de eosinófilos e IgE sérica total en los niños con exacerbación de asma y rinovirus de 0,89, con una $p = 0,0001$.

Conclusiones. Las infecciones por rinovirus, enterovirus y virus sincitial respiratorio son más frecuentes en las exacerbaciones de asma en menores de 15 años. Se observó una correlación entre los niveles de eosinófilos e IgE en presencia de rinovirus.

Palabras clave: *rinovirus, asma, eosinófilos, inmunoglobulina E.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.192>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.192>

- a. Departamento de Urgencias de Pediatría.
- b. Departamento de Pediatría. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco, México.

Correspondencia:
Dra. Mireya Robledo Aceves:
myreace@yahoo.es

Financiamiento:
Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-4-2017
Aceptado: 12-10-2017

Cómo citar: Robledo Aceves M, Barrón Balderas A, Jaime Ornelas ML. Virus más frecuentemente aislados en la exacerbación de asma y su correlación con niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):192-197.

INTRODUCCIÓN

Las exacerbaciones de asma siguen siendo una de las principales causas de ingresos en los departamentos de urgencias. Sus desencadenantes son de tipo genético, sensibilización a alérgenos e infecciones.^{1,2} Las infecciones virales son uno de los agentes que participan en el proceso inflamatorio ya sensibilizado por alérgenos; algunos autores hablan de infecciones recurrentes en la infancia temprana como una causa de la frecuencia y el poco control del asma con sus consecuentes hospitalizaciones.^{3,4}

El rinovirus es el virus aislado más frecuentemente en las personas que desarrollan exacerbación de asma tanto en niños como en adultos.⁵⁻⁷ Las atopías están presentes en la mayoría de los niños con asma.⁸ Mejorar la comprensión entre la relación de las infecciones virales específicas y la sensibilización alérgica en los niños con asma probablemente ayude a crear estrategias para prevenir las exacerbaciones.

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre los virus detectados durante la exacerbación asmática y los niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) sérica en pacientes pediátricos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en el Departamento de Urgencias Pediátricas del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca,

Jalisco, México. Estudio transversal analítico. La población fueron niños hospitalizados por exacerbación de asma de marzo de 2013 a febrero de 2016. El grupo de estudio fueron niños con exacerbación de asma con edades de cinco a quince años. La exacerbación de asma fue diagnosticada sobre la base de la clínica con presencia de sibilancias de instauración súbita, tos, disnea, polipnea, utilización de músculos accesorios, con hallazgos radiográficos de datos de atrapamiento de aire, antecedente de cuadros de sibilancias previos en más de dos ocasiones en un año y síntomas nocturnos.^{1,9} A todos los niños que cumplían los criterios de exacerbación de asma se les tomó el panel viral; se excluyeron de la toma del panel aquellos con exacerbación del asma que presentaban neumonía o sospecha de infección de tipo bacteriano. Solo en los niños con exacerbación de asma y panel viral positivo se tomaron niveles de eosinófilos en la sangre periférica y niveles de IgE total en el suero. Los eosinófilos en la sangre se determinaron mediante la citometría de flujo. Se consideró eosinofilia si los niveles eran superiores a $0,4 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Los niveles de IgE total en el suero fueron cuantificados por inmunoensayo. Se consideraron elevados si el resultado fue mayor de 350 IU/L. Criterios de inclusión: Se evaluaron todos los niños con exacerbación de asma que se presentaron por primera vez en el Servicio de Urgencias y se incluyeron los niños con panel positivo para uno o más virus.

DetECCIÓN DEL VIRUS

La recolección de la muestra de virus en la nasofaringe fue a través del orificio nasal insertando un catéter desechable conectado a un extractor. El ácido ribonucleico (ARN) viral en el aspirado nasofaríngeo se extrajo utilizando el kit CLART PneumoVir por medio de la amplificación de fragmentos específicos del genoma de virus y la hibridación con sonda específica para cada virus. Los virus detectados fueron adenovirus, metapneumovirus A y B, parainfluenza 1, 2, 3 y 4, virus sincitial respiratorio (VSR) A y B, bocavirus, coronavirus, influenza H1N1, influenza H3N2, influenza B y C, rinovirus y enterovirus.

Estadísticas

En el análisis estadístico, se obtuvieron, en las variables cuantitativas, medias \pm desviación estándar y rangos. Porcentajes, en las variables cualitativas. Para medir la correlación entre los niveles de eosinófilos séricos y los niveles de IgE

total séricos, se realizó la correlación de Pearson. Se definió significancia si el valor de p fue inferior a 0,05. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Civil de Guadalajara y se obtuvo el consentimiento por escrito de los padres. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 21 y Microsoft Excel versión 14.4.5.

RESULTADOS

Características de la muestra

De los 211 niños con cuadro de exacerbación de asma, 120 fueron varones (56,9%), mientras que el 43,1% fueron mujeres, con un promedio de edad de 97,8 meses (rango de 60 a 180 meses). 97 niños fueron hospitalizados de septiembre a noviembre (46%) y, en 42 niños, se obtuvo un panel viral positivo (20%), en donde se aisló uno o más virus (*Tabla 1*).

Virus aislados

El rinovirus fue el virus más aislado, en el 26,9% (14 casos), seguido por el enterovirus, en el 19,2% (10 casos). El VSR tipo B, en el 9,6% (5 casos); el VSR tipo A y el bocavirus, en el 7,6% (4 casos); parainfluenza 3, adenovirus e influenza H3N2, en el 5,7% (3 casos); influenza tipo B, metapneumovirus B y parainfluenza 1, en el 4% (1 caso). En 10 niños con exacerbación de asma, se aislaron dos virus en el panel (23,8%). Se encontró que el rinovirus fue el virus más frecuentemente asociado con otro virus: en dos casos, con VSR A, una ocasión con VSR B, enterovirus, parainfluenza 3, parainfluenza 1 y metapneumovirus. En un niño, se aisló influenza H3N2 con VSR B. En otro caso, se aisló influenza B y bocavirus, mientras que, en un niño, se aisló VSR A y B (*Tabla 2*).

Los niños con panel positivo se estratificaron en exacerbación de asma por rinovirus, exacerbación de asma por enterovirus y por otro virus (*Tabla 3*). La edad promedio en los tres grupos fue similar, de 84 a 113 meses de edad. Se observó un ligero predominio del género masculino para las exacerbaciones de asma y virus aislados, pero no estadísticamente significativo. En el grupo de rinovirus, el 57,1% fueron del sexo masculino; en el de enterovirus, el 88,9% y, en el de otro virus, el 63,2%.

Niveles de eosinófilos e inmunoglobulina E sérica total

Entre los antecedentes de los niños con exacerbación de asma y virus aislado, se investigó

TABLA 1. Características de los niños con exacerbación de asma

Característica	n= 211
Edad (meses) (promedio ± DE [rango])	97,8 ± 41,3 (60-180)
Género (femenino/masculino [%])	91/120 (43,1/56,9)
Estación del año (n/%)	
De marzo a mayo (primavera)	38 (18)
De junio a agosto (verano)	34 (16)
De septiembre a noviembre (otoño)	97 (46)
De diciembre a febrero (invierno)	42 (20)
Panel viral positivo (n/%)	42 (20)

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Virus respiratorios aislados

Virus	%	Número
Rinovirus	26,9	14
Enterovirus	19,2	10
Virus sincitial respiratorio B	9,6	5
Virus sincitial respiratorio A	7,6	4
Bocavirus	7,6	4
Parainfluenza 3	5,7	3
Adenovirus	5,7	3
Influenza H3N2	5,7	3
Influenza B	4	2
Metapneumovirus B	4	2
Parainfluenza 1	4	2
Total	100	52
Coinfección con dos virus		
Rinovirus + VSR A	20	2
Rinovirus + VSR B	10	1
Rinovirus + enterovirus	10	1
Rinovirus + parainfluenza 3	10	1
Rinovirus + parainfluenza 1	10	1
Rinovirus + metapneumovirus	10	1
Influenza A H3N2 + VSR B	10	1
Influenza B + bocavirus	10	1
VSR A + VSR B	10	1
Total	100	10

VSR: virus sincitial respiratorio.

la comorbilidad de rinitis alérgica, dermatitis atópica e historia familiar de asma o alergias. No se encontró que los casos con exacerbación de asma y algún virus aislado presentaran mayor incidencia de atopías. En cuanto a los niveles de eosinófilos séricos en los niños con exacerbación de asma y virus aislado, se encontró que, en los casos en los que se aisló rinovirus, el promedio de eosinófilos en la sangre fue de $0,31 \times 10^3/\text{mm}^3$; en el grupo de los enterovirus, de $0,18 \times 10^3/\text{mm}^3$ y, por otro virus, de $0,01 \times 10^3/\text{mm}^3$. Aunque, en los tres grupos, no se encontró predominio de eosinofilia, sí se observó que, en los casos en los que se aisló rinovirus, fueron más elevados los niveles de eosinófilos en la sangre, en comparación con los otros dos grupos. Se tomaron niveles de IgE sérica total en los niños con exacerbación de asma en los que se aisló virus y se encontró que, en los casos en los que se aisló rinovirus, el promedio de IgE sérica total fue de 299 U/L; en el de enterovirus, de 271 U/L y, por otro virus, de 679,9 U/L. Aunque fueron más elevados los niveles de IgE sérica total en los niños con exacerbación de asma y otro virus aislado, al realizar la correlación entre la eosinofilia sérica y los niveles de IgE sérica total en los tres grupos, se encontró una correlación positiva entre los niveles de eosinófilos séricos y los niveles de IgE sérica total en el grupo de rinovirus de 0,89 con una $p=0,0001$ y, en el de enterovirus, una correlación de 0,81 con una $p=0,01$ (Figura 1).

DISCUSIÓN

La prevalencia del asma varía de una región a otra. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) reporta diferencias en la prevalencia entre 20% y 60% en niños escolares a nivel mundial. En México, la prevalencia de

TABLA 3. Características clínicas de acuerdo con el virus aislado

Características	Rinovirus (n= 14)	Enterovirus (n= 9)	Otros virus (n= 19)
Edad (meses)	96,6 ± 28,8	94,44 ± 30	113,2 ± 40,8
Sexo masculino (%)	8 (57,1)	8 (88,9)	12 (63,2)
Antecedentes			
Rinitis alérgica	4 (28,6)	6 (66,7)	10 (52,6)
Dermatitis atópica	2 (14,3)	4 (44,4)	6 (31,6)
Historia de atopía	8 (57,1)	7 (77,8)	9 (47,4)
Eosinófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0,31 ± 0,34	0,18 ± 0,22	0,01 ± 0,62
IgE (U/L)	299,49 ± 444	271,11 ± 401	679,9 ± 893
Correlación de eosinófilos e IgE	0,89 ^b	0,81 ^c	-0,3 ^d

Eosinófilos: conteo de eosinófilos en la sangre. Inmunoglobulina E (IgE): niveles de IgE sérica total. Correlación de Pearson. ^b $p=0,0001$, ^c $p=0,01$, ^d $p=0,21$.

asma oscila entre 2,7% y 21,8%.¹⁰ En nuestro estudio, se encontró una prevalencia acumulada de exacerbación de asma de 2,15%. Alrededor del 1-2% de los niños con asma necesitan ser hospitalizados por la dificultad respiratoria.¹¹

La estación del año en la que se presentó más frecuentemente la exacerbación del asma (el 46%) fue en otoño, que correspondía al trimestre de septiembre a noviembre, y tuvo menos frecuencia en verano, que correspondía al trimestre de junio a agosto, con 16% de ingresos al Servicio de Urgencias. Fue diferente de lo reportado por Barraza y col. y Vázquez et al., que encontraron que la mayor prevalencia en México fue en invierno.^{10,12}

En un metaanálisis de factores predictivos de sibilancias precoces en la infancia, se incluye el género masculino como un predictor independiente de sibilancias en menores de 6-8 años con un *odds ratio* (OR) de 2,8 (intervalo de confianza -IC- 95%: 1,08-7,28; $p=0,034$).¹³ En nuestra población, no hubo diferencia de género: se hospitalizaron 91 niñas, que correspondieron al 43,1%, por 120 varones, con el 56,9%. Kwon et al., reportaron una asociación de riesgo entre la exacerbación de asma, el género masculino y la infección viral por rinovirus o influenza.⁸

Virus aislados

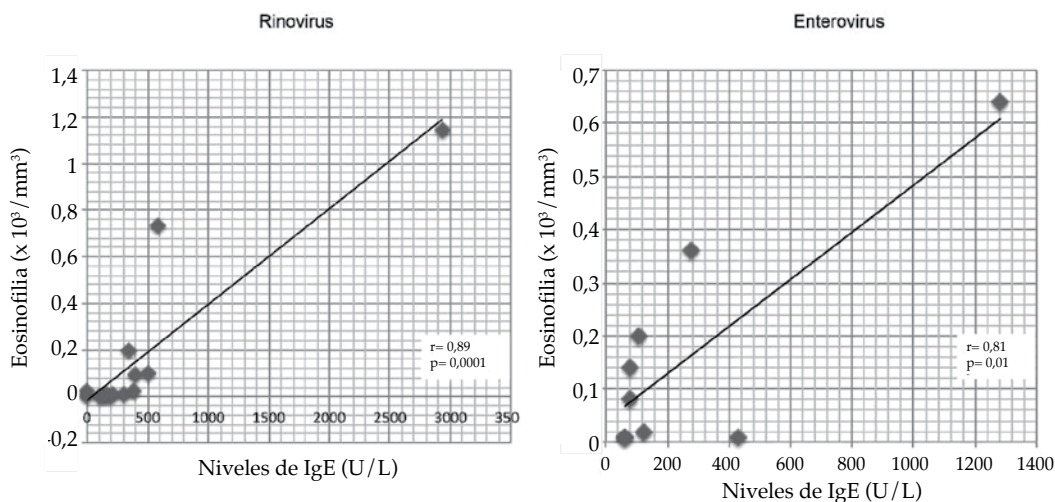
En el 20% de los niños con exacerbación de asma que ingresaron al Departamento de Urgencias, se logró aislar algún virus en

la secreción nasofaríngea, como reportaron Green et al. en 2002. Solo en el 17% de su población, se logró aislar un virus en su estudio de sinergismo entre aeroalérgenos y virus como factor de riesgo para ser hospitalizado por asma.¹⁴ Fue muy diferente a la hipótesis de que las infecciones respiratorias estaban asociadas con el 80-85% de las exacerbaciones de asma en niños escolares.¹⁵

Los virus más frecuentes asociados a la exacerbación de asma son rinovirus, VSR, metapneumovirus e influenza.^{5,11} En nuestro estudio, el virus que más se aisló fue el rinovirus, en el 26,9% de las exacerbaciones de asma. En 2015, Moreno y col., en su estudio realizado en México, encontraron que el virus que más se aisló en menores de 15 años con exacerbación de asma fue el rinovirus.¹⁶ Kwon et al., en su estudio de 2014, reportaron que los niños con infección por rinovirus tenían mayor riesgo de desencadenar una exacerbación de asma.⁸

El enterovirus se aisló en el 19,2% de los casos con exacerbación de asma. Este no es un virus frecuentemente asociado en la literatura con exacerbación de asma. Sin embargo, Kato et al., en 2015, reportaron que, en los menores de 3 años con exacerbación de asma, se aisló rinovirus, VSR y enterovirus.³ También, Vázquez et al., en 2016, en México, reportaron que, en los niños menores de 15 años con infección de vías respiratorias, se aisló rinovirus seguido de enterovirus. A finales de 2014, se reportó un brote de enterovirus en

FIGURA 1. Correlación entre el conteo de eosinófilos en la sangre periférica y los niveles séricos de inmunoglobulina E total en niños con exacerbación de asma con aislamiento de virus de la familia Picornaviridae



IgE: inmunoglobulina E.

Estados Unidos, Canadá y los Países Bajos en niños que presentaron exacerbación de asma, que requirieron ventilación mecánica y desarrollaron debilidad con lesión de la médula espinal.¹² Tanto en el estudio de Vázquez et al. como en el nuestro, no se encontraron alteraciones neurológicas en los pacientes con exacerbación de asma en los que se aisló el enterovirus.

Estudios recientes se han centrado en la interacción entre la infección por el virus y otros factores de riesgo en el desarrollo del asma. Los niños que experimentan episodios repetidos de sibilancias por rinovirus en la infancia tienen mayor riesgo de desarrollar asma, incluso comparados con aquellos con sibilancias por VSR.¹⁷ En los pacientes con asma, la infección viral causa un desequilibrio en la homeostasis inmune del sistema respiratorio. Incrementa las citocinas proinflamatorias y causa la posterior remodelación de las vías respiratorias, como aumento del músculo liso, angiogénesis, hiperplasia de células caliciformes y aumento en la producción de mucina, relacionado con la hiperreactividad.^{17,18} El rinovirus también incrementa la interleucina 4 y los linfocitos TH2 relacionados con la inflamación alérgica y la disminución de interferones como respuesta antiviral.⁷

Eosinófilos y niveles de inmunoglobulina E sérica total

Los eosinófilos juegan un papel clave en la promoción y el mantenimiento de la inflamación de las vías respiratorias, fibrosis y angiogénesis.¹⁸ Se ha relacionado la inflamación eosinofílica con un mayor riesgo de exacerbación de asma.⁷ En un estudio en adultos realizado en Inglaterra en 2015, se reportó que los pacientes con asma y conteo de eosinófilos en la sangre $\geq 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ experimentaban exacerbaciones más graves y tenían un control más bajo del asma.⁴ En el metaanálisis de valores predictivos para la exacerbación de asma, la eosinofilia en la sangre se consideró un criterio menor a diferencia de la eosinofilia en el aspirado nasofaríngeo, que sí fue un factor de riesgo independiente para el asma persistente en la infancia.¹³ En nuestro estudio, no se encontró un conteo de eosinófilos muy elevado; sin embargo, sí se observó que fue más alto en los casos en los que se aisló rinovirus en comparación con el resto de los virus. De igual modo, Vázquez et al., en su estudio en México de 2016, tampoco encontraron eosinofilia en los pacientes con infección de vías respiratorias

por rinovirus y enterovirus, y Kwon et al., solo observaron que los eosinófilos se encontraban más elevados en los niños con asma en comparación con aquellos con bronquiolitis y neumonía, pero nada estadísticamente significativo.^{8,12} Es probable que se necesite una muestra mucho mayor para poder observar esta asociación de eosinofilia y exacerbación de asma en pacientes pediátricos, como lo ya reportado en adultos.

No se encontró que los antecedentes como rinitis, dermatitis atópica o historia de atopías fueran más frecuentes en los niños con exacerbación de asma y algún virus aislado ni una relación entre los niveles de IgE sérica total con los virus más frecuentemente aislados, como rinovirus y enterovirus. Sin embargo, al realizar una correlación entre los niveles de eosinófilos en la sangre y los niveles de IgE sérica total, sí se encontró una correlación positiva en los niños con exacerbación de asma y rinovirus ($p=0,0001$), así como con enterovirus ($p=0,01$), a diferencia de los otros virus ($p=0,21$). La IgE tiene una alta afinidad con las células dendríticas plasmocitoides e inhibe la capacidad de las células para producir interferones con una mala respuesta a la infección viral.⁷ Kato et al., reportaron una correlación entre la quimiocina 10 y la edad, pero no con la eosinofilia y la edad.³ Kwon et al., también observaron que la IgE sérica total se encontraba más elevada en los niños con exacerbación de asma que en otras infecciones respiratorias sin asociación estadística con algún virus.⁸ Sin embargo, ninguno de los dos grupos de investigadores realizó una correlación de estas dos variables en presencia de un virus como en el presente estudio.

La eosinofilia y los niveles de IgE sérica total son predictores de asma por estar relacionados con factores alérgenos. Encontrar una correlación entre estos dos factores en presencia de un virus aislado apoya la teoría de virus y alérgenos como desencadenantes de asma.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron un tamaño de muestra pequeño, solo incluir niños lo suficientemente graves para requerir hospitalización sin poder comparar con niños con asma estables, el no comparar los niveles de eosinofilia e IgE sérica en niños con panel y sin panel positivo, además de que no se determinaron los eosinófilos en esputo ni se midió la IgE específica. Sin embargo, aunque solo es un estudio de correlación, nuestras observaciones fomentan la realización de estudios más detallados de estas variables.

En conclusión, el rinovirus, el enterovirus y el VSR son los virus que con mayor frecuencia se aíslan en las exacerbaciones de asma en menores de 15 años. Existen múltiples valores predictivos, como antecedentes de alérgenos, eosinofilia (sangre y secreción nasal), niveles de IgE (total o específica) e infecciones de virus específicos que se asocian a la exacerbación de asma, pero no se puede modificar la genética ni se cuenta con antivirales eficientes por el momento, así que las estrategias para reducir las hospitalizaciones en niños con exacerbación de asma deben centrarse en la prevención. Y se debe continuar con estudios para entender la relación entre los virus, los alérgenos y los procesos inflamatorios. ■

REFERENCIAS

1. Plaza Moral V, Álvarez Rodríguez C, Gómez Outes A, et al. GEMA⁴⁰. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán5; 2015. [Acceso: 15 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>.
2. Beydon N, Cochez M, Mahut B, et al. Acoitable emergency visit for acute asthma in children: Prevalence and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2016;29(3):130-6.
3. Kato M, Suzuki K, Yamada Y, et al. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergol Int* 2015;64 Suppl:S64-70.
4. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3(11):849-58.
5. Costa LD, Costa PS, Camargos PA. Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain? *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(6):542-55.
6. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(3):281-5.
7. Kim WK, Gern JE. Updates in the relationship between human rhinovirus and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(3):116-21.
8. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, et al. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014;57(1):29-34.
9. Baeza Bacab M, Barrera Cruz A, Becerril Ángeles M, et al. Diagnóstico y manejo del asma en menores de 18 años de edad en el primer y segundo nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2013. [Acceso: 13 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/S-009-08/ER.pdf>.
10. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, et al. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública Méx* 2001;43(5):433-43.
11. Inoue Y, Shimojo N. Epidemiology of virus-induced wheezing/asthma in children. *Front Microbiol* 2013;4:391.
12. Vázquez-Pérez J, Ramírez-González J, Moreno-Valencia Y, et al. EV-D68 infection in children with asthma exacerbation and pneumonia in Mexico City during 2014 autumn. *Influenza Others Respir Viruses* 2016;10(3):154-60.
13. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy* 2017;10:83-98.
14. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324(7340):763.
15. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225-9.
16. Moreno-Valencia Y, Hernández-Hernández V, Romero-Espinoza J, et al. Detection and characterization of respiratory viruses causing acute respiratory illness and asthma exacerbation in children during three different seasons (2011-2014) in Mexico City. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9(6):287-92.
17. Proud D. Role of rhinovirus infections in asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(3):201-8.
18. Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated eosinophil counts: result from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355-66.

“Escuchen a sus pacientes, les estarán diciendo su diagnóstico”

William Osler

Most commonly isolated viruses in asthma exacerbation and their correlation with eosinophil and total serum immunoglobulin E levels

Mireya Robledo Aceves. Doctor of Science^a. Alejandro Barrón Balderas. M.D.^a and María de L. Jaime Ornelas. M.D.^b

ABSTRACT

Background. Asthma exacerbations are still a cause of hospitalization at the Emergency Department. The triggers of asthma exacerbations include allergens and infections –mostly viral–. The objective of this study was to establish the relationship between viruses detected during an asthma exacerbation and eosinophil and serum immunoglobulin E (IgE) levels in pediatric patients.

Population and methods. Cross-sectional, analytical study. Children aged 5-15 years seen at the Pediatric Emergency Department with an asthma exacerbation in the period between March 2013 and February 2016 were included. Viral ribonucleic acid was extracted from nasopharyngeal aspirates using the CLART Pneumo Vir kit. Eosinophil levels were measured in peripheral blood and total IgE levels, in serum. Eosinophilia was defined as a count $\geq 0.4 \times 10^3 / \text{mm}^3$ and high IgE, as a level $\geq 350 \text{ IU/L}$. The Pearson's correlation was carried out. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results. Out of 211 children with asthma exacerbation, a virus was isolated in 20%. The most commonly isolated viruses were rhinovirus, enterovirus, and respiratory syncytial virus. A correlation of 0.89 was established between eosinophil and total serum IgE levels in children with asthma exacerbation and rhinovirus, with a p value of 0.0001.

Conclusions. Rhinovirus, enterovirus, and respiratory syncytial virus were the most common viruses in asthma exacerbations in children younger than 15 years. A correlation was established between eosinophil and IgE levels in the presence of rhinovirus.

Key words: rhinovirus, asthma, eosinophils, immunoglobulin E.

- a. Pediatric Emergency Department.
 - b. Department of Pediatrics.
- Hospital Civil de Guadalajara
Dr. Juan I. Menchaca.
Jalisco. Mexico.

E-mail address:
Mireya Robledo
Aceves: Doctor of
Science: myreace@
yahoo.es

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 4-26-2017
Accepted: 10-12-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.192>

To cite: Robledo Aceves M. Barrón Balderas A. Jaime Ornelas ML. Most commonly isolated viruses in asthma exacerbation and their correlation with eosinophil and total serum immunoglobulin E levels. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):192-197.

INTRODUCTION

Asthma exacerbations are still one of the main causes of hospitalization in the Emergency Department. They are triggered by allergen sensitization, infections, and genetic factors.^{1,2} Viral infections are one of the agents involved in an already allergen-sensitized inflammatory process; some authors suggest that recurrent infections during early childhood are the cause of such frequent exacerbations, together with poorly-controlled asthma and the resulting hospitalizations.^{3,4}

Rhinovirus is the most commonly isolated virus in people who develop asthma exacerbations, both children and adults.⁵⁻⁷ Most children with asthma have atopy.⁸ Gaining understanding of the relationship between specific viral infections and allergic sensitization in asthmatic children will probably help to create strategies aimed at preventing exacerbations.

The objective of this study was to establish the relationship between viruses detected during an asthma exacerbation and eosinophil and serum immunoglobulin E (IgE) levels in pediatric patients.

POPULATION AND METHODS

The study was conducted at the Pediatric Emergency Department of Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco, Mexico. This was a cross-sectional, analytical study. The study population was made up of children hospitalized due to an asthma exacerbation between March 2013 and February 2016. The study group consisted of children with asthma exacerbation aged 5-15 years.

An asthma exacerbation was diagnosed based on the clinical presentation of sudden wheezing, cough, dyspnea, polypnea, accessory muscle use, radiographic findings of air trapping, history of prior wheezing in more than two occasions in 1 year, and nocturnal symptoms.^{1,9} All children who met the criteria for asthma exacerbation had a viral panel; those with asthma exacerbation who had pneumonia or suspected bacterial infection were excluded from the panel. Only children with asthma exacerbation and a positive viral panel had their eosinophil level measured in peripheral blood and total IgE measured in serum. Blood eosinophils were measured using a flow cytometry. Eosinophilia was defined as an eosinophil level $> 0.4 \times 10^3/\text{mm}^3$. Total serum IgE levels were measured using an immunoassay, IgE was considered high if it was $> 350 \text{ IU/L}$. Inclusion criteria: All children with asthma exacerbations who attended the Emergency Department for the first time were assessed and those with a positive panel for one or more viruses were included.

Virus detection

Virus samples were collected from the nasopharynx through the nostril by inserting a disposable suction catheter connected to an extractor. Viral ribonucleic acid (RNA) was extracted from the nasopharyngeal aspirate using the CLART PneumoVir kit by amplification of specific fragments from the virus genome and using a specific probe hybridization for each virus. Detected viruses included adenovirus, metapneumovirus A and B, parainfluenza 1, 2, 3, and 4, respiratory syncytial virus (RSV) A and B, bocavirus, coronavirus, H1N1 influenza, H3N2 influenza, influenza B and C, rhinovirus, and enterovirus.

Statistics

For the statistical analysis, quantitative outcome measures were described as mean \pm standard deviation and range. Qualitative outcome measures were expressed as percentage. The Pearson's correlation was used to measure the correlation between eosinophil and total IgE levels in serum. A value of $p < 0.05$ was considered significant. This study was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital Civil de Guadalajara; parents' written consent was obtained. The IBM SPSS Statistics software, version 21, and Microsoft Excel, version 14.4.5, were used.

RESULTS

Sample characteristics

Out of 211 children with asthma exacerbation, 120 were boys (56.9%) and 43.1%, girls, and their average age was 97.8 months (range: 60-180 months). Ninety-seven children were hospitalized between September and November (46%) and 42 (20%) had a positive viral panel with isolation of one or more viruses (Table 1).

Isolated viruses

Rhinovirus was the most commonly isolated virus, in 26.9% (14 cases), followed by enterovirus, in 19.2% (10 cases), RSV type B was isolated in 9.6% (5 cases); RSV type A and bocavirus, in 7.6% (4 cases); parainfluenza 3, adenovirus, and H3N2 influenza, in 5.7% (3 cases); influenza type B, metapneumovirus B, and parainfluenza 1, in 4% (1 case). Two viruses were isolated in the viral panel of 10 children with asthma exacerbation (23.8%). Rhinovirus was the most common virus found in association with another virus: 2 cases also had RSV A, and 1 case each also had RSV B, enterovirus, parainfluenza 3, parainfluenza 1, and metapneumovirus, H3N2 influenza and RSV B were isolated in 1 case; influenza B and bocavirus, in 1 case; and RSV A and B, in 1 case (Table 2).

Children with a positive viral panel were stratified into asthma exacerbation caused by rhinovirus, asthma exacerbation caused by enterovirus, and asthma exacerbation caused by other virus (Table 3). The average age of children in the three groups was similar, between 84 and 113 months. A mild prevalence of male sex was observed among children with asthma exacerbations and isolated viruses, but it was not statistically significant. In the rhinovirus group, 57.1% were boys; in the enterovirus group, 88.9%; and in the other virus group, 63.2%.

TABLE 1. Characteristics of children with asthma exacerbation

Characteristic	n= 211
Age (months) (average \pm SD [range])	97.8 \pm 41.3 (60-180)
Sex (female / male [%])	91 / 120 (43.1 / 56.9)
Season (n / %)	
March through May (spring)	38 (18)
June through August (summer)	34 (16)
September through November (fall)	97 (46)
December through February (winter)	42 (20)
Positive viral panel (n / %)	42 (20)

SD: standard deviation.

Eosinophil and total serum immunoglobulin E levels

The investigation of the medical history of children with asthma exacerbation and an isolated virus included allergic rhinitis, atopic dermatitis, and a family history of asthma or allergies. The incidence of atopy was not higher in children with asthma exacerbation and an isolated virus. In relation to serum eosinophil levels in children with asthma exacerbation and an isolated virus, it was observed that the average eosinophil level was $0.31 \times 10^3/\text{mm}^3$ in the rhinovirus group, $0.18 \times 10^3/\text{mm}^3$ in the enterovirus group, and

$0.01 \times 10^3/\text{mm}^3$ in the other virus group. Although none of the 3 groups showed a prevalence of eosinophilia, the cases with rhinovirus isolation had higher blood eosinophil levels compared to the other 2 groups. Total IgE levels in serum were measured in children with asthma exacerbation and an isolated virus; the average total serum IgE level was 299 U/L in the rhinovirus group; 271 U/L in the enterovirus group; and 679.9 U/L in the other virus group. Although total serum IgE levels in children with asthma exacerbation and an isolated virus were higher, when a correlation was established between serum eosinophil and total serum IgE levels in the 3 groups, a positive correlation was observed in the rhinovirus group, which was 0.89 with a $p=0.0001$, and in the enterovirus group, which was 0.81 with a $p=0.01$ (Figure 1).

TABLE 2. Isolated respiratory viruses

Virus	%	Number
Rhinovirus	26.9	14
Enterovirus	19.2	10
Respiratory syncytial virus B	9.6	5
Respiratory syncytial virus A	7.6	4
Bocavirus	7.6	4
Parainfluenza 3	5.7	3
Adenovirus	5.7	3
H3N2 influenza	5.7	3
Influenza B	4	2
Metapneumovirus B	4	2
Parainfluenza 1	4	2
Total	100	52
Co-infection with two viruses		
Rhinovirus + RSV A	20	2
Rhinovirus + RSV B	10	1
Rhinovirus + enterovirus	10	1
Rhinovirus + parainfluenza 3	10	1
Rhinovirus + parainfluenza 1	10	1
H3N2 influenza A + RSV B	10	1
Influenza B + bocavirus	10	1
RSV A + RSV B	10	1
Total	100	10

RSV: respiratory syncytial virus.

DISCUSSION

The prevalence of asthma varies from one region to another. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) has reported differences in the asthma prevalence between 20% and 60% among schoolchildren worldwide. In Mexico, the prevalence of asthma ranges between 2.7% and 21.8%.¹⁰ In our study we found that the accumulated prevalence of asthma exacerbation was 2.15%. Approximately 1-2% of children with asthma require hospitalization due to respiratory distress.¹¹

Asthma exacerbation occurred more commonly (46%) in fall, which corresponded to the September-November quarter, and less frequently in summer, which corresponded to the June-August quarter, with 16% of admissions to the Emergency Department. It was different from what was reported by Barraza et al. and Vázquez et al. who observed that the greatest prevalence

TABLE 3. Clinical characteristics according to the isolated virus

Characteristics	Rhinovirus (n= 14)	Enterovirus (n= 9)	Other virus (n= 19)
Age (months)	96.6 ± 28.8	94.44 ± 30	113.2 ± 40.8
Male sex (%)	8 (57.1)	8 (88.9)	12 (63.2)
History			
Allergic rhinitis	4 (28.6)	6 (66.7)	10 (52.6)
Atopic dermatitis	2 (14.3)	4 (44.4)	6 (31.6)
History of atopy	8 (57.1)	7 (77.8)	9 (47.4)
Eosinophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.31 ± 0.34	0.18 ± 0.22	0.01 ± 0.62
IgE (U/L)	299.49 ± 444	271.11 ± 401	679.9 ± 893
Correlation of eosinophils and IgE	0.89b	0.81c	-0.3d

Eosinophils: eosinophil count in blood. Immunoglobulin E (IgE): total IgE in serum. Pearson's correlation. bp= 0.0001. cp= 0.01. dp= 0.21.

in Mexico corresponded to winter.^{10,12}

A meta-analysis of predictive factors of early wheezing in childhood included male sex as an independent predictor of wheezing in children younger than 6-8 years with an odds ratio (OR) of 2.8 (95% confidence interval [CI]: 1.08-7.28, $p=0.034$).¹³ In our population, no differences were observed in terms of sex: 91 girls (43.1%) and 120 boys (56.9%) were hospitalized. Kwon et al., reported a risk association among asthma exacerbation, male sex, and viral infection caused by rhinovirus or influenza.⁸

Isolated viruses

Twenty percent of children with asthma exacerbation hospitalized in the Emergency Department had a virus isolated in their nasopharyngeal secretion samples, as reported by Green et al., in 2002. A virus was isolated in only 17% of their population in a study on the synergy between aeroallergens and viruses as a risk factor for hospitalization due to asthma.¹⁴ This was very different from the hypothesis that respiratory infections were associated with 80-85% of asthma exacerbations in schoolchildren.¹⁵

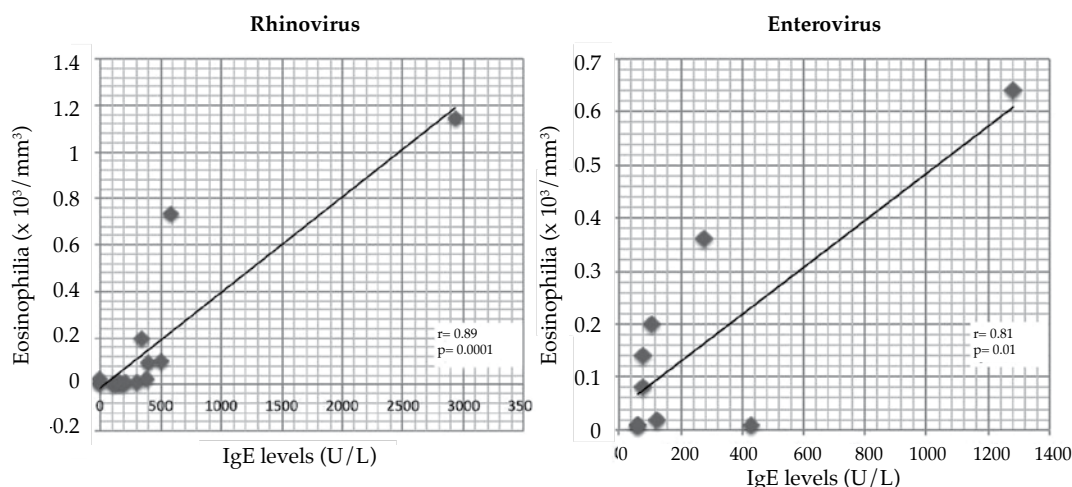
The viruses most commonly associated with asthma exacerbation are rhinovirus, RSV, metapneumovirus, and influenza.^{5,11} In our study, the most commonly isolated virus was rhinovirus, found in 26.9% of asthma exacerbation cases. In 2015, Moreno et al, in a study conducted in Mexico, found that the most commonly isolated virus in children younger than 15 years with

asthma exacerbation was rhinovirus.¹⁶ Kwon et al., in their study from 2014, reported that children with rhinovirus infection had a higher risk for asthma exacerbation.⁸

Enterovirus was isolated in 19.2% of cases with asthma exacerbation. In the bibliography, this virus was not commonly associated with asthma exacerbation. However, in 2015, Kato et al. reported the isolation of rhinovirus, RSV, and enterovirus in children younger than 3 years with asthma exacerbation.³ Also, in 2016 in Mexico, Vázquez et al, reported that rhinovirus was followed by enterovirus as the most commonly isolated virus in children younger than 15 years with respiratory infection. By the end of 2014, an enterovirus outbreak was reported in the United States, Canada, and the Netherlands in children who had asthma exacerbation, required mechanical ventilation, and developed weakness and spinal cord injury.¹² Both in the study by Vázquez et al. and in our study, no neurological alterations were observed in the patients with asthma exacerbation who had enterovirus isolation.

Recent studies have focused on the interaction between enterovirus infection and other risk factors for asthma development. Children with repeated wheezing episodes caused by rhinovirus during childhood have a greater risk for developing asthma, even compared to those with wheezing caused by RSV. In asthma patients, viral infections cause an imbalance in the immune homeostasis of the respiratory system. They

FIGURE 1. Correlation between eosinophil levels in peripheral blood and total immunoglobulin E in serum in children with asthma exacerbation and isolation of viruses of the Picornaviridae family



increase proinflammatory cytokines and cause the subsequent restructuring of the airways, such as smooth muscle enlargement, angiogenesis, goblet cell hyperplasia, and increased mucin production, related to hyperresponsiveness.^{17,18} Rhinovirus also increases interleukin 4 and Th2 cells related to allergic inflammation and reduced interferons as antiviral response.⁷

Eosinophils and total serum immunoglobulin E levels

Eosinophils play a key role in the promotion and maintenance of airway inflammation, fibrosis, and angiogenesis.¹⁸ Eosinophil inflammation has been related to a greater risk for asthma exacerbation.⁷ A study in adults conducted in England in 2015 reported that patients with asthma and a blood eosinophil level $\geq 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ had more severe exacerbations and a poorer asthma control.⁴ In a meta-analysis of predictive values for asthma exacerbation, eosinophilia in blood was considered a minor criterion, unlike eosinophilia in the nasopharyngeal aspirate, which accounted for an independent risk factor for persistent asthma during childhood.¹³ In our study, the eosinophil level was not very high; however, it was found to be higher among children with rhinovirus isolation compared to the other viruses. Likewise, Vázquez et al., in a study conducted in Mexico in 2016, did not find eosinophilia in patients with respiratory infections caused by rhinovirus and enterovirus; and Kwon et al, only established that eosinophils were higher among asthmatic children compared to those with bronchiolitis and pneumonia, although it was not statistically significant.^{8,12} A much larger sample is probably required to observe the association between eosinophilia and asthma exacerbation in pediatric patients, as reported in adults.

A history of rhinitis, atopic dermatitis or atopy was not found to be more frequent in children with asthma exacerbation and an isolated virus; besides, a relationship between total serum IgE levels and the most commonly isolated viruses, such as rhinovirus and enterovirus, was not observed. However, when establishing a correlation between blood eosinophil levels and total serum IgE levels, a positive correlation was found in children with asthma exacerbation and rhinovirus ($p=0.0001$), and enterovirus ($p=0.01$), unlike with other viruses ($p=0.21$). IgE shows a high affinity for plasmacytoid dendritic cells and inhibits the cells' ability to produce interferons

with a poor response to viral infection.⁷ Kato et al. reported a correlation between chemokine 10 and age, but not between eosinophilia and age.³ Kwon et al. also observed that total serum IgE was higher among children with asthma exacerbation than with other respiratory infections without a statistical association with some other virus.⁸ However, neither Kato nor Kwon established a correlation with these two outcome measures in the presence of a virus, as in this study.

Eosinophilia and total serum IgE are predictors of asthma because they are related to allergen factors. Establishing a correlation between these two factors in the presence of an isolated virus supports the theory that viruses and allergens are triggers of asthma.

The limitations of this study were its small sample size, that it only included children who were ill enough to require hospitalization without a comparison to stable asthma children, that eosinophilia and serum IgE in children with and without a positive viral panel were not compared, and that eosinophils in sputum and specific IgE were not measured. However, although this is only a correlation study, our observations encourage the conduct of more detailed studies regarding these outcome measures.

To conclude, rhinovirus, enterovirus, and RSV are the most commonly isolated viruses in children younger than 15 years with asthma exacerbations. Multiple predictive values, such as a history of allergens, eosinophilia (blood and nasopharyngeal secretion), IgE levels (total or specific), and specific virus infections are associated with asthma exacerbation, but genetics may not be modified and there are no effective antivirals available at this time, so strategies aimed at reducing hospitalizations in children with asthma exacerbation should focus on prevention. Further studies are required to understand the relationship between viruses, allergens, and inflammatory processes. ■

REFERENCES

1. Plaza Moral V, Álvarez Rodríguez C, Gómez Outes A, et al. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán5; 2015. [Accessed on: April 15th. 2017]. Available at: <http://www.gemasma.com>.
2. Beydon N, Cochez M, Mahut B, et al. Acoidable emergency visit for acute asthma in children: Prevalence and risk factors. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2016;29(3):130-6.
3. Kato M, Suzuki K, Yamada Y, et al. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergol Int* 2015;64 Suppl:S64-70.
4. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil

- count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3(11):849-58.
5. Costa LD, Costa PS, Camargos PA. Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain?. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(6):542-55.
 6. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(3):281-5.
 7. Kim WK, Gern JE, Updates in the relationship between human rhinovirus and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(3):116-21.
 8. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, et al. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases. and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014;57(1):29-34.
 9. Baeza Bacab M, Barrera Cruz A, Becerril Ángeles M, et al. Diagnóstico y manejo del asma en menores de 18 años de edad en el primer y segundo nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2013. [Accessed on: October 13th. 2017]. Available at: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/S-009-08/ER.pdf>.
 10. Barraza-Villarreal A, Sanín-Aguirre LH, Téllez-Rojo MM, et al. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública Méx* 2001;43(5):433-43.
 11. Inoue Y, Shimojo N, Epidemiology of virus-induced wheezing/ asthma in children. *Front Microbiol* 2013;4:391.
 12. Vázquez-Pérez J, Ramírez-González J, Moreno-Valencia Y, et al. EV-D68 infection in children with asthma exacerbation and pneumonia in Mexico City during 2014 autumn. *Influenza Others Respir Viruses* 2016;10(3):154-60.
 13. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy* 2017;10:83-98.
 14. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324(7340):763.
 15. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225-9.
 16. Moreno-Valencia Y, Hernández-Hernández V, Romero-Espinoza J, et al. Detection and characterization of respiratory viruses causing acute respiratory illness and asthma exacerbation in children during three different seasons (2011-2014) in Mexico City. *Influenza Other Respir Viruses* 2015;9(6):287-92.
 17. Proud D. Role of rhinovirus infections in asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(3):201-8.
 18. Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: result from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355-66.

Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo en pediatría: análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad

Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatrics: Analysis of the epidemiology and mortality risk factors

Dra. Soledad González^a, Lic. Mirta Carbonaro^a, Dra. Ana G. Fedullo^a,
Dra. María I. Sormani^a, Bioq. María del C. Ceinos^b, Dr. Roberto González^c y
Dra. María T. Rosanova^a

RESUMEN

Introducción. La infección es de las complicaciones más frecuentes de los sistemas de derivación ventricular de líquido cefalorraquídeo. El objetivo fue describir las características clínicas, microbiológicas y evolutivas de niños con infección asociada a sistemas de derivación ventricular de líquido cefalorraquídeo y analizar los factores de riesgo, relacionados con la mortalidad.

Población y métodos. Estudio descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad de Buenos Aires. Se evaluaron todos los pacientes internados desde el 1/1/2012 y el 31/12/2015 compatibles con ventriculitis y cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo.

Resultados. Se incluyeron 49 pacientes con 57 infecciones. La mediana de edad fue de 62 meses (rango intercuartílico: 19-114). Predominó el sexo masculino: 34 (70%). El tumor del sistema nervioso central fue la enfermedad de base más frecuente: 20 (40%). Se aisló estafilococo coagulasa negativo en 26 (46%), *Staphylococcus aureus* en 13 (23%), bacilos Gramnegativos en 11 (19%) y otros en 7 (12%). En 55 (97%) de las infecciones, se realizó tratamiento quirúrgico con retiro del sistema de derivación ventricular más antibioticoterapia. La mortalidad fue del 9%. Los únicos factores asociados a la mortalidad estadísticamente significativos fueron hemocultivos positivos ($p=0,04$), fiebre al ingreso ($p=0,04$) y shock séptico ($p=0,0006$). **Conclusiones.** El estafilococo coagulasa negativo fue el germen más frecuente. El retiro de la válvula, junto con la antibioticoterapia, fue el tratamiento más utilizado. La presencia de fiebre al ingreso, hemocultivos positivos y shock séptico fueron predictores de mortalidad.

Palabras clave: ventriculitis cerebral, mortalidad, niño, derivaciones del líquido cefalorraquídeo.

- Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
 - Servicio de Laboratorio de Microbiología.
 - Servicio de Neurocirugía.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Soledad González:
sole.estrella.gonzalez@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-8-2017
Aceptado: 30-10-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.198>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.198>

Cómo citar: González S, Carbonaro M, Fedullo AG, et al. Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo en pediatría: análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):198-203.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de derivación ventricular de líquido cefalorraquídeo (SDV-LCR) son frecuentemente utilizados en neurocirugía pediátrica para el tratamiento de la hidrocefalia de diversas etiologías, entre las que se incluyen alteraciones anatómicas (mielomeningocele, Arnold-Chiari), prematuridad con hemorragia intraventricular, infecciones del sistema nervioso central (SNC), tumores o un trauma craneoencefálico grave.¹

La infección es una de las principales causas de morbimortalidad² en niños que son sometidos a procedimientos de colocación de SDV-LCR.

La incidencia reportada es variable: desde 0,3% a 26%.³ Esta complicación se asocia con el requerimiento de múltiples procedimientos quirúrgicos, la prolongación de los tiempos de internación y el aumento de los costos hospitalarios. Existen cuatro mecanismos propuestos que favorecerían la infección: el primero y más frecuente es la colonización del sistema durante el acto quirúrgico; el segundo mecanismo es la infección retrógrada desde el extremo distal, por ejemplo, en una perforación

intestinal; el tercer mecanismo es a través de la piel, luego de la punción del reservorio o por una lesión de la piel que recubre el catéter; y el cuarto mecanismo es hematógeno, en general, en pacientes con derivaciones ventrículo-atriales que padecen bacteriemias.⁴

Los factores asociados a mayor riesgo de infecciones de los SDV-LCR incluyen prematuridad, menor edad, infección previa, etiología de la hidrocefalia (meningitis purulenta, mielomeningocele y hemorragias), menor experiencia del cirujano, la duración del procedimiento quirúrgico, inadecuada preparación de la piel y las revisiones del sistema frecuentes,⁴ entre otras.

Los microorganismos causantes de las infecciones asociadas a los SDV-LCR son, en general, poco virulentos, producen escasa reacción inflamatoria y se adhieren a la superficie del dispositivo y forman biofilms, lo cual dificulta el diagnóstico y el tratamiento. Los síntomas son frecuentemente inespecíficos; en la mayoría de los casos, solo están presentes los síntomas atribuibles a la hipertensión endocraneana generada por la disfunción valvular (cefalea, náuseas, vómitos y alteración del estado mental).⁵

La mortalidad reportada es variable, en general, baja, aunque existen publicaciones recientes con una mortalidad mayor del 15%.^{2,6} Hay pocos estudios en pediatría que evalúen los factores asociados a la mortalidad en este tipo de infecciones.

OBJETIVO

Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y evolutivas de niños con infección asociada a los SDV-LCR y analizar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad de Buenos Aires, en el período comprendido entre el 1/1/2012 y el 31/12/2015, se realizó este estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

El presente estudio se encuentra aprobado por el Comité de Ética del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad de Buenos Aires.

Criterios de inclusión: niños de 1 mes a 18 años con clínica compatible con ventriculitis y cultivo de LCR positivo. Se consideró clínica compatible con ventriculitis cefalea, vómitos, alteración del estado mental, irritabilidad, fiebre sin otra causa, eritema en el trayecto

de una válvula y signos peritoneales sin otra causa en pacientes con derivaciones ventrículo-peritoneales.

Recolección de datos: en el contexto de la vigilancia epidemiológica llevada a cabo por un grupo de enfermeras especializadas en el control de infecciones, se registran todos los pacientes que se someten a procedimientos neuroquirúrgicos y se revisan anualmente las tasas de infecciones posquirúrgicas con el objetivo de mejorar la calidad de atención. A partir de dicha base de datos, se identificaron aquellos pacientes que presentaron una infección asociada a SDV-LCR. Posteriormente, se obtuvieron, mediante la revisión de las historias clínicas, datos demográficos, enfermedad de base, etiología de la hidrocefalia, edad del primer SDV-LCR, fecha de colocación y características del *shunt* actual, características clínicas y microbiológicas del LCR y los hemocultivos, evolución clínica y tratamiento médico y quirúrgico.

Las muestras de LCR se procesaron según el manual de procedimientos del Laboratorio de Microbiología Clínica y se cumplió con las normas (ISO 15189:2007) y las recomendaciones internacionales.⁷ Se realizó previamente un examen microscópico directo (tinción de Gram) y luego un cultivo, con la centrifugación previa. Los medios utilizados para el cultivo fueron sólidos (agar sangre, agar chocolate). Las marcas comerciales empleadas para la preparación de los medios de cultivo fueron *Columbia Blood Agar Base* Sangre de OXOID para las placas de agar sangre y chocolate y, para el medio líquido (caldo infusión cerebro corazón BHI), Biokar (Francia). Se incubaron los medios sólidos durante 48 h a temperatura y atmósfera adecuadas, y los medios líquidos, durante 7 días a 35-37 °C. Los cultivos positivos se procesaron mediante el uso del sistema automatizado VITEK® 2C (bioMérieux, Francia), y se obtuvieron el género y la especie de los microorganismos aislados, como así también la sensibilidad a los antibióticos por concentración inhibitoria mínima (CIM).⁸

Definiciones: Infección asociada a SDV-LCR fue definida como la identificación de un patógeno bacteriano o fúngico aislado en el LCR obtenido por punción del reservorio de los SDV-LCR o intraquirúrgica, más clínica compatible con ventriculitis.

Mortalidad: se evaluó la ocurrida dentro de los 30 días del diagnóstico de la infección.

Análisis estadístico: Los datos fueron procesados en la base Epi Info versión 6.0.

Las variables continuas se informaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas, como número y porcentaje. Se tomó como valor de corte para diferencias estadísticamente significativas un valor de $p \leq$ de 0,05.

Para evaluar los factores de riesgo de mortalidad, se realizó el análisis univariado de las variables estudiadas.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, se colocaron un promedio de 261 SDV-LCR por año (rango: 252-278). Cumplieron con los criterios de inclusión 49 pacientes, y 8 presentaron 2 infecciones en el período estudiado, por lo cual se registraron 57 infecciones. La mediana de edad fue de 62 meses (RIC: 19-114). Predominó el sexo masculino: 34 pacientes (70%). Las causas de la hidrocefalia se describen en la *Tabla 1*. La mediana de días de colocación del sistema hasta la infección fue de 25 días (RIC: 7-37); se subdividieron en 4 períodos: 0-30 días, 33 pacientes (57%); 31-60 días, 13 pacientes (22%); 61-90 días, 2 pacientes (4%) y > 91 días, 6 pacientes (10%).

La mediana de edad de colocación del primer SDV-LCR fue de 12 meses (RIC: 1-96); requirieron recambio valvular previo 32 pacientes (56%) y tenían antecedente de pioventriculitis 17 pacientes (30%).

Respecto de las infecciones, en 52 (91%), el SDV correspondía a derivaciones ventrículo-peritoneales; 2 (4%), a derivación ventrículo-atrial; y 3 (4%), a otros. La disfunción valvular en 44 (77%), la fiebre en 27 (47%) y la celulitis del trayecto en 6 (11%) fueron las formas de presentación más frecuentes. La media de duración de la fiebre fue 2 días (rango: 1-14). El LCR al ingreso fue patológico en 42 (78%), con una mediana de glucosa,

celularidad y proteínas de 48 mg/ml (RIC: 31-62), 28,5 células/mm³ (RIC: 4-180) y 74 mg/dl (RIC: 21-179), respectivamente. La tinción de Gram fue positiva en 6 pacientes (10%). Los aislamientos microbiológicos en el LCR fueron estafilococo coagulasa negativo en 26 (46%), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en 8 (14%), *Staphylococcus aureus* meticilino sensible en 5 (9%), *Pseudomonas aeruginosa* en 3 (5%), *Enterobacter spp.* en 2 (3%), *Pseudomonas stutzeri* en 2 (3%), *Acinetobacter baumannii* en 1 (2%), *Stenotrophomonas maltophilia* en 1 (2%), *Klebsiella pneumoniae* en 1 (2%), *Achromobacter xylosoxidans* en 1 (2%), *Candida albicans* en 1 (2%) y otros en 6 (10%). En una infección (2%), se constató cultivo polimicrobiano. Se halló bacteriemia concomitante con el mismo microorganismo aislado en el LCR en seis (10%) de los episodios. Los aislamientos en hemocultivos fueron estafilococo coagulasa negativo en 2 (3%), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en 2 (3%), *Staphylococcus aureus* meticilino sensible en 1 (2%) y *Achromobacter xylosoxidans* en 1 (2%).

La mediana de días de internación fue de 35 días (RIC: 23-61). En 55 (97%) de las infecciones, se realizó el tratamiento quirúrgico con retiro del SDV más antibioticoterapia. Requirieron SDV externa 54 (94%) con mediana de 1 recambio (rango: 1-3) (*Tabla 2*). Cabe aclarar que, en nuestro Hospital, como parte del protocolo de manejo de los drenajes ventriculares externos (DVE), se realiza el recambio del sistema cada 7 días, aunque algunos pacientes pueden requerir mayor número de recambios por complicaciones mecánicas o infecciosas.

El antibiótico más utilizado fue la vancomicina en 28 (49%). La media de tratamiento fue de 21 días (rango: 14-26). Dos (3%) de los pacientes

TABLA 1. Causa de la hidrocefalia (n= 49 pacientes)

	N (%)
• Tumor del SNC	20 (40)
• Hidrocefalia congénita	10 (20)
• Malformaciones anatómicas	6 (12)
• Mielomeningocele	5 (10)
• Meningitis	4 (8)
• Hemorragia intraventricular	2 (4)
• Trauma craneoencefálico grave	1 (2)
• Accidente cerebrovascular	1 (2)

SNC: sistema nervioso central.

TABLA 2. Evolución y tratamiento

	N (%)
Días de internación	35 (RIC: 23-61)
Retiro del SDV más antibioticoterapia	55 (97)
SDV externa	54 (94)
Recolocación del SDV	46 (80)
Mediana de recambios del SDV externa	1 (RIC: 1-3)
Mediana de días de tratamiento antibiótico	21 (RIC: 14-26)
Mediana de días hasta la recolocación del SDV	23 (RIC: 18-30)
Mortalidad	5 (9)

RIC: rango intercuartílico;

SDV: sistema de derivación ventricular.

recibieron tratamiento médico únicamente, ambos presentaban diagnóstico de progresión tumoral y se encontraban en cuidados paliativos.

Luego del tratamiento, a 46 pacientes (80%) se les colocó un SDV. La mediana de días hasta la recolocación del SDV fue de 23 días (RIC: 18-30). Respecto a las complicaciones, 3 pacientes (5%) presentaron sobreinfección por bacilos Gram-negativos y 5 pacientes (9%) fallecieron a causa de la infección. Dos pacientes fallecieron dentro de las 48 horas del ingreso por *shock séptico*; ambos presentaron hemocultivos positivos con aislamiento de *Staphylococcus aureus*. Los tres pacientes restantes fallecieron dentro del mes del diagnóstico de la ventriculitis, sin control de la infección al momento del deceso. Presentaban como enfermedad de base un tumor del SNC con diagnóstico de recaída concomitante.

En el análisis univariado, se encontraron como únicos factores asociados a la mortalidad estadísticamente significativos la presencia de hemocultivos positivos ($p=0,04$), fiebre al ingreso ($p=0,04$) y *shock séptico* ($p=0,0006$).

DISCUSIÓN

La infección es una de las complicaciones más frecuentes de las derivaciones ventriculares del LCR.¹ La incidencia reportada de las ventriculitis asociadas al acto quirúrgico varía desde el 1% al 23%³ con una disminución en los últimos años luego de la introducción de diversas estrategias para la prevención de las infecciones de sitio quirúrgico (ISQ). En Estados Unidos y Canadá, reportan tasas menores del 5,7%.⁹ En cambio, en otros países, como Turquía, reportan tasas del 15,8%¹⁰ y Korea, del 10,5%.¹¹ En nuestro Hospital, las tasas de infección registradas fueron 4,37%, 5,16%, 3,41% y 6,5% para los años 2012, 2013, 2014 y 2015, respectivamente. La amplia variabilidad de tasas reportadas en la literatura se ve influenciada por los distintos criterios diagnósticos utilizados en cada estudio. En algunos trabajos, incluido el nuestro,¹¹⁻¹³ se considera únicamente la positividad del LCR, mientras que otros incluyen cultivos y/o alteraciones del citoquímico.^{5,9,10,14} En el año 2015, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)¹⁵ han modificado los criterios diagnósticos de las ventriculitis y, actualmente, se requiere, además del criterio microbiológico, manifestaciones clínicas compatibles y la presencia de alteraciones del citoquímico, la tinción de Gram positiva o el aislamiento en

hemocultivos, aunque las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2017 de ventriculitis y meningitis asociadas a los cuidados de la salud sostienen que el cultivo de LCR es el test más importante para el diagnóstico.⁴

En cuanto a los factores de riesgo, la mayoría de los casos de esta serie ocurrió dentro de los 30 días de colocado el sistema, lo cual coincidió con lo reportado previamente¹⁰ y sustentó que el mecanismo involucrado más probable era la colonización del sistema durante el acto quirúrgico.⁴ Cerca de la mitad de los pacientes presentaban el antecedente de uno o más recambios valvulares previos y casi un tercio de infección asociada a *shunt* previa. Ambos antecedentes han sido asociados al riesgo de una nueva infección en varias series.^{4,16,17} No se encontró una asociación entre el microorganismo actual y el causante de la infección previa; solo 3 pacientes (5%) presentaron recurrencia, a diferencia de otros trabajos que reportaron mayor incidencia de recurrencia.^{3,10}

La disfunción valvular, sin signos de meningitis, fue la forma de presentación más frecuente, coincidente con la literatura. Frecuentemente, hay solo mínima ventriculitis sin compromiso meníngeo o solo disfunción mecánica producto de la formación del biofilm en el catéter.⁵ En el trabajo de J. K. Lee et al., reportaron un 91% de pacientes febriles y Turgut et al., un 77%,^{11,18} mientras que, en nuestra serie, la fiebre estuvo presente en menos de la mitad de los casos. La celulitis del trayecto se presentó solo en 6 infecciones (11%), similar a lo reportado por Turgut et al. (11,4%).¹⁸

El LCR al ingreso fue patológico en 42 infecciones (78%), similar a lo hallado por Conen y col., quienes analizaron 78 infecciones y encontraron que el 80% presentaba un conteo de leucocitos > 5 cel./ml en el LCR, mientras que el 20% poseía el citoquímico normal.⁵

La presencia de un citoquímico normal, en un paciente con sospecha de infección asociada a SDV-LCR, no la excluye. El cultivo es el gold standard para el diagnóstico de las ventriculitis. En cuanto a la microbiología, se observó un predominio de gérmenes Gram-positivos y una disminución de los gérmenes Gram-negativos, y las infecciones fúngicas fueron raras. Este hallazgo coincide con lo reportado antes por nuestro Centro y recientemente por otros trabajos.^{9-11,16} En cambio, otros estudios difieren al informar mayor incidencia de bacilos Gram-negativos.¹⁹

Cerca de la totalidad de las infecciones se

manejó con tratamiento quirúrgico, que incluyó el retiro del SDV más antibioticoterapia sistémica, coincidente con las recomendaciones y estudios previos que reportaron un mayor éxito con esta estrategia.^{1,20}

La mortalidad reportada para las infecciones de los SDV-LCR es de 10% a 13%.^{10,18,21} Existen estudios que reportan prevalencias mayores, como el trabajo de, Bathia et al. (15%),¹² Kanik et al. (15,8%),¹⁰ Kim et al. (17%)¹³ y Guardado et al. (33%);²² en cambio, otros informan tasas menores, como Ochieng (4%),¹⁴ J. K. Lee et al. (2,85%)¹¹ y Wong et al. (6%).²³

La mortalidad en nuestra serie fue del 9%, similar al estudio de Srihawan et al.⁹ Esta variabilidad se ve influenciada, mayormente, por dos factores: el tipo de pacientes que predomina en cada serie (aquellas series con mayor porcentaje de pacientes con tumores del SNC presentan tasas más altas), junto con las series que presentan alta prevalencia de bacilos Gram-negativos resistentes.^{21,22}

En el estudio de Gmeiner et al.,² quienes analizaron las causas de muerte a largo plazo en pacientes con SDV-LCR, el 78% de las muertes relacionadas fueron por infección y no por disfunción del corto circuito y sistema, lo que coincidió con el trabajo de Tuli et al.,²⁴ que evaluaron 907 pacientes pediátricos (excluyeron a los niños con tumores del SNC) y concluyeron que la infección asociada al corto circuito fue un predictor de muerte.

Todas las muertes de esta serie ocurrieron dentro del mes del diagnóstico de la infección; 2 pacientes fallecieron dentro de las 48 horas del ingreso por *shock* séptico y los 3 restantes fallecieron por progresión de la enfermedad de base asociada a la infección. Luego del análisis univariado, se encontraron como únicos factores asociados a la mortalidad estadísticamente significativos la presencia de hemocultivos positivos, fiebre al ingreso y *shock* séptico. Escasos estudios realizaron un análisis multivariado de los factores predictores de mortalidad: un estudio de Kim y col.,¹³ incluyó a 91 pacientes adultos con una mortalidad de 16,5% y los factores asociados fueron la falta del retiro del SDV-LCR y el *shock* séptico. El estudio más importante incluyó a 215 adultos y niños con meningitis y ventriculitis asociadas al cuidado de la salud,⁹ y tuvo como objetivo evaluar los predictores de mala evolución. La mortalidad fue del 9,3% y, en el análisis de regresión logística, identificó que la edad mayor de 45 años, el examen neurológico

anormal y la ventilación mecánica fueron factores de riesgo independientes para un resultado adverso.

Una de las debilidades en nuestra investigación es el tamaño muestral, que puede influir en el poder estadístico para hallar diferencias entre los grupos. Otra limitación del estudio es ser retrospectivo. A su vez, al ser realizado en un centro de alta complejidad, estos resultados podrían no ser extrapolables a otros centros. Su fortaleza es que, de acuerdo con nuestro conocimiento, es uno de los pocos trabajos actualizados de nuestro país en población pediátrica con SDV-LCR que analiza las características de la infección y los factores de riesgo de mortalidad relacionados con este dispositivo.

CONCLUSIONES

La disfunción valvular, la fiebre y la celulitis del trayecto fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección de SDV-LCR.

El estafilococo coagulasa negativo fue el germen más frecuente. El retiro de la válvula, junto con la antibioticoterapia, fue el tratamiento más utilizado.

La presencia de fiebre al ingreso, los hemocultivos positivos y el *shock* fueron factores predictores de mortalidad. ■

REFERENCIAS

1. Flannery AM, Mitchell L. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 1: Introduction and methodology. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(Suppl 1):3-7.
2. Gmeiner M, Wagner H, Zacher C, et al. Long-term mortality rates in pediatric hydrocephalus: a retrospective single-center study. *Childs Nerv Syst* 2017;33(1):101-9.
3. Ram Y, Tina QT. Infections Related to Prosthetic or Artificial Devices. En: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, et al. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2014. Págs.1029-30.
4. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* 2017;64(6):e34-65.
5. Conen A, Walti L, Merlo A, et al. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt-Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):73-82.
6. Hasbun R. Central Nervous System Device Infections. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18(11):34.
7. Clark R, Lewinski M, Loeffelholz M, et al. Cumitech 31A: Verification and Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. Washington, DC: ASM Press; 2009.
8. Forbes BA, Granato PA. Processing specimens for bacteria. In: Murray P, Baron M, Pfaller F, et al edits. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 1995. Págs.101-3.

9. Srihawan C, Castelblanco R, Salazar L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcomes in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(2):ofw077.
10. Kanik A, Sürü N, Kose E, et al. Clinical and Economic Results of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children. *Turk Neurosurg* 2015;(1):58-62.
11. Lee JK, Seok JY, Lee JH, et al. Incidence and Risk Factors of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children: A Study of 333 Consecutive Shunts in 6 Years. *J Korean Med Sci* 2012;27(12):1563-8.
12. Bhatia PL, Lilani S, Shirpurkar R, et al. Coagulase-negative staphylococci: Emerging pathogen in central nervous system shunt infection. *Indian J Med Microbiol* 2017;35(1):120-3.
13. Kim H, Kim S, Park G, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med* 2012;27(2):171-9.
14. Ochieng N, Okechi H, Ferson S, et al. Bacteria causing ventriculoperitoneal shunt infections in a Kenyan population. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15(2):150-5.
15. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2017. [Acceso: 11 de abril de 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef_current.pdf.
16. Rowensztein H, Manfrin L, Paglia M, et al. Características del líquido cefalorraquídeo en niños con infecciones del sistema de derivación ventrículo-peritonea. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):244-7.
17. Simon T, Butler J, Whitlock K, et al. Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multicenter prospective cohort study. *J Pediatr* 2014;164(6):1462-8.e2.
18. Turgut M, Alabaz D, Erbey F, et al. Cerebrospinal Fluid Shunt Infections in Children. *Pediatr Neurosurg* 2005;41(3):131-6.
19. Stenehjem E, Armstrong WS. Central nervous system device infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26(1):89-110.
20. Rosanova MT, Paganini H. Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo. *Med Infant* 1997;4(1):26-30.
21. Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis* 2006;6:43.
22. Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(4):908-13.
23. Wong HT, Pu JK, Wong WK, et al. Primary ventriculoperitoneal shunting outcomes: a multicentre clinical audit for shunt infection and its risk factors. *Hong Kong Med J* 2016;22(5):410-9.
24. Tuli S, Tuli J, Drake J, et al. Predictors of death in pediatric patients requiring cerebrospinal fluid shunts. *J Neurosurg* 2004;100(5 Suppl Pediatrics):442-6.



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos

Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria



7° CONGRESO ARGENTINO de PEDIATRÍA GENERAL AMBULATORIA

7, 8 y 9 de noviembre de 2018

SEDE

Centro de Convenciones Salta • Av. Paraguay 2900 y Av. Kennedy • Ciudad de Salta • Provincia de Salta

Fecha límite para la presentación de Resúmenes de Trabajos Libres: 2 de julio de 2018

Ver reglamento en la página de la SAP www.sap.org.ar

INFORMES E INSCRIPCIÓN

Sociedad Argentina de Pediatría • Filial Salta

Adolfo Güemes 541 (4400) Ciudad de Salta

Tel: (0387)-4210558

E-mail: sociedadpediatriasalta@gmail.com

Web Site: <http://www.sapfiliassalta.com>

Sociedad Argentina de Pediatría • Entidad Matriz

Av. Coronel Díaz 1971 (1425) Ciudad de Buenos Aires

Tel: (011)-48218612 / Fax: (011)-4821-8612 Interno 101

E-mail: congresos@sap.org.ar

Web Site: www.sap.org.ar

Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatrics: Analysis of the epidemiology and mortality risk factors

Soledad González, M.D.^a, Mirta Carbonaro, B.S.^a, Ana G. Fedullo, M.D.^a,
María I. Sormani, M.D.^a, María del C. Ceinos, Biochemist^b, Roberto González, M.D.^c
and María T. Rosanova, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Infections are the most common complications of ventricular cerebrospinal fluid shunts. The objective of this study was to describe the clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of children with ventricular cerebrospinal fluid shunt-associated infections and analyze the risk factors for mortality.

Population and methods. Descriptive, retrospective study carried out at Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" in the Autonomous City of Buenos Aires. All patients hospitalized between January 1st, 2012 and December 31st, 2015 who were compatible with ventriculitis and had a positive cerebrospinal fluid culture were assessed.

Results. A total of 49 patients with 57 infections were included. Their median age was 62 months (interquartilerange:19-114). Males predominated: 34 (70%). A central nervous system tumor was the most common underlying disease: 20 (40%). Coagulase-negative *Staphylococcus* was isolated in 26 (46%); *Staphylococcus aureus*, in 13 (23%); Gram-negative bacilli, in 11 (19%); and other microorganism, in 7 (12%). Treatment consisted of removal of ventricular shunt plus antibiotic therapy for 55 (97%) infections. The mortality rate was 9%. The only statistically significant factors associated with mortality were positive blood cultures ($p=0.04$), fever at the time of admission ($p=0.04$), and septic shock ($p=0.0006$).

Conclusions. Coagulase-negative *Staphylococcus* was the most common microorganism. Valve removal plus antibiotic therapy was the most frequently instituted treatment. Fever at the time of admission, positive blood cultures, and septic shock were predictors of mortality.

Key words: cerebral ventriculitis, mortality, child, cerebrospinal fluid shunts.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.198>

To cite: González S, Carbonaro M, Fedullo AG, et al. Cerebrospinal fluid shunt-associated infections in pediatrics: Analysis of the epidemiology and mortality risk factors. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):198-203.

INTRODUCTION

Ventricular cerebrospinal fluid (CSF) shunts are commonly used in pediatric neurosurgery for the treatment of hydrocephalus of various etiologies, including anatomical alterations (myelomeningocele, Arnold-Chiari malformation), prematurity with intraventricular hemorrhage, central nervous system (CNS) infections, tumors or severe traumatic brain injury.¹

Infections are the main causes of morbidity and mortality² in children undergoing ventricular CSF shunt implantation.

Reports on incidence are variable: from 0.3% to 26%.³ This complication is associated with the requirement of multiple surgical procedures, extended length of hospital stay, and increased hospital costs. Four mechanisms have been proposed that may promote infections: the first and most frequent mechanism is shunt colonization during the surgical procedure; the second one is retrograde infection from the distal end of the shunt, e.g., in the case of intestinal perforation; the third one is through the skin after tapping the reservoir or following an injury in the skin covering the catheter; and the fourth mechanism is hematogenous spread, in general, in patients with ventriculoatrial shunts and bacteremia.⁴

The factors associated with a higher risk for infection of ventricular CSF shunts include prematurity, younger age, prior infection, hydrocephalus etiology (purulent meningitis, myelomeningocele, and hemorrhage), surgeon's lack of experience, length of surgical

a. Department of
Epidemiological
Control and
Infectious Diseases.

b. Department of
Microbiology
Laboratory.

c. Department of
Neurosurgery.
Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan
P. Garrahan,"
Autonomous City of
Buenos Aires.

E-mail address:

Soledad González,
M.D.: sole.estrella.
gonzalez@gmail.com

Funding:

None

Conflict of interest:

None

Received: 8-10-2017

Accepted: 10-30-2017

procedure, inadequate skin preparation, and frequent shunt revisions,⁴ among others.

The causative agents of ventricular CSF shunts-associated infection are, in general, poorly virulent, cause little inflammatory reaction, and adhere to the device surface forming biofilms, thus hindering diagnosis and treatment. Symptoms are usually non-specific; most of the times, the only symptoms observed are those that may be attributed to intracranial hypertension resulting from valve dysfunction (headache, nausea, vomiting, and altered mental status).⁵

Mortality has been reported to be variable but, in general, low, although recent publications have described a mortality rate higher than 15%.^{2,6} Few pediatric studies have been conducted that assess the factors associated with mortality in this type of infections.

OBJECTIVE

To describe the epidemiological, clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of children with ventricular CSF shunt-associated infections and analyze risk factors for mortality.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective, descriptive, and observational study was carried out at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" in the Autonomous City of Buenos Aires between January 1st, 2012 and December 31st, 2015. The study was approved by the Ethics Committee of the hospital.

Inclusion criteria: Children aged 1 month to 18 years with clinical manifestations compatible with ventriculitis and a positive CSF culture. The following clinical manifestations were considered compatible with ventriculitis: headache, vomiting, altered mental status, irritability, fever without another source, erythema along the valve tract, and peritoneal signs without another cause in patients with ventriculoperitoneal shunts.

Data collection: In the setting of the epidemiological surveillance conducted by a group of nurses specialized in infection management, all patients undergoing neurosurgical procedures are recorded and the rates of post-operative infections are reviewed annually to improve health care quality. Based on this database, patients who had a ventricular CSF shunt-associated infection were identified. Demographic data, underlying disease, hydrocephalus etiology, age at the moment of first shunt implantation, date of implantation

and characteristics of current shunt, clinical and microbiological characteristics of CSF and blood cultures, clinical course, and medical and surgical treatment were subsequently collected by reviewing medical records.

CSF samples were processed as per the Clinical Microbiology Laboratory procedures manual and in accordance with the international recommendations and standards (ISO 15189:2007).⁷ A direct microscopic examination (Gram staining) was done, followed by a culture after centrifugation. Solid culture media were used (blood agar, chocolate agar). The commercial brands used to prepare culture media were Oxoid Columbia Blood Agar Base for blood and chocolate agar plates, and Biokar (France) for the liquid medium (brain-heart-infusion [BHI] broth). Solid media were incubated for 48 hours at an adequate temperature and atmosphere, whereas liquid media were incubated for 7 days at 35-37 °C. Positive cultures were processed using the VITEK[®] 2C automated system (bioMérieux, France) and the genus and species of isolated microorganisms, as well as antibiotic susceptibility by minimum inhibitory concentration (MIC), were determined.⁸

Definitions: Ventricular CSF shunt-associated infection was defined as the identification of a bacterial or fungal agent isolated in the CSF collected by shunt reservoir tapping or during the surgery, in addition to clinical signs compatible with ventriculitis.

Mortality: Mortality was assessed if occurring within 30 days of infection diagnosis.

Statistical analysis: Data were processed using the Epi-Info 6.0 software. Continuous outcome measures were reported as median and interquartile range (IQR). Categorical outcome measures were expressed in number and percentage. A p value ≤ 0.05 was considered the cut-off point for statistically significant differences.

Risk factors for mortality were assessed using a univariate analysis of studied outcome measures.

RESULTS

During the study period, 261 ventricular CSF shunts were implanted per year in average (range: 252-278). Forty-nine patients met the inclusion criteria; 8 had 2 infections in the study period, so a total of 57 infections were recorded. Their median age was 62 months (IQR: 19-114). Males predominated: 34 patients (70%). The

causes of hydrocephalus are described in Table 1. The median time from shunt implantation to infection was 25 days (IQR: 7-37), which was sub-divided into 4 periods: 0-30 days, 33 patients (57%); 31-60 days, 13 patients (22%); 61-90 days, 2 patients (4%), and > 91 days, 6 patients (10%).

Patients' median age at the time of implantation of the first shunt was 12 months (IQR: 1-96); 32 patients (56%) required valve replacement, and 17 (30%) had a history of pyoventriculitis.

In relation to infections, 52 (91%) were observed in ventriculoperitoneal shunts; 2 (4%), in ventriculoatrial shunts, and 3 (4%), in other types of shunts. The most common presentations were valve dysfunction in 44 (77%), fever in 27 (47%), and cellulitis along the tract in 6 (11%). The mean duration of fever was 2 days (range: 1-14). Pathological findings were observed in the CSF collected at the time of admission in 42 (78%), with a median glucose, cellularity, and proteins of 48 mg/mL (IQR: 31-62), 28.5 cells/mm³ (IQR: 4-180), and 74 mg/dL (IQR: 21-179), respectively. Gram staining was positive in 6 (10%) patients. Microbiological isolation in CSF corresponded to coagulase-negative *Staphylococcus* in 26 (46%) patients, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 8 (14%), methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in 5 (9%), *Pseudomonas aeruginosa* in 3 (5%), *Enterobacter* spp. in 2 (3%), *Pseudomonas stutzeri* in 2 (3%), *Acinetobacter baumannii* in 1 (2%), *Stenotrophomonas maltophilia* in 1 (2%), *Klebsiella pneumoniae* in 1 (2%), *Achromobacter xylosoxidans* in 1 (2%), *Candida albicans* in 1 (2%), and others in 6 (10%). A polymicrobial culture was recorded for 1 infection (2%). Bacteremia was observed concomitantly with the same microorganism isolated in the CSF in 6 (10%) cases. The following microorganisms were isolated in blood cultures: coagulase-negative *Staphylococcus* in 2 (3%), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 2 (3%), methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

TABLE 1. Cause of hydrocephalus (n = 49 patients)

	N (%)
CNS tumor	20 (40)
Congenital hydrocephalus	10 (20)
Anatomical malformations	6 (12)
Myelomeningocele	5 (10)
Meningitis	4 (8)
Intraventricular hemorrhage	2 (4)
Severe traumatic brain injury	1 (2)
Stroke	1 (2)

CNS: central nervous system.

in 1 (2%), and *Achromobacter xylosoxidans* in 1 (2%).

The median length of hospital stay was 35 days (IQR: 23-61). Treatment consisted of removal of ventricular shunt plus antibiotic therapy for 55 (97%) infections. An external ventricular shunt was required in 54 (94%), with a median of 1 replacement (range: 1-3) (Table 2). It is worth noting that, in our hospital, as part of the external ventricular drain (EVD) management protocol, shunts are replaced every 7 days; however, some patients may require a replacement more often due to mechanical complications or infections.

The most commonly used antibiotic was vancomycin in 28 (49%) patients. The mean treatment duration was 21 days (range: 14-26). Two (3%) patients received only medical treatment because they were diagnosed with tumor progression and were receiving palliative care.

Following treatment, a ventricular shunt was implanted in 46 (80%) patients. The median days until ventricular shunt reimplantation was 23 days (IQR: 18-30). In relation to complications, 3 (5%) patients had superinfection with Gram-negative bacilli and 5 (9%) died as a result of the infection. Two patients died within 48 hours after hospitalization due to septic shock; both had *Staphylococcus aureus* isolated in the blood culture. The 3 remaining patients died in the month following ventriculitis diagnosis and had an uncontrolled infection at the time of death. Their underlying disease was CNS tumor and had been diagnosed with concomitant relapse.

The univariate analysis showed that the only statistically significant factors associated with mortality were positive blood cultures (p= 0.04), fever at the time of admission (p= 0.04), and septic shock (p= 0.0006).

TABLE 2. Course and treatment

	N (%)
Length of hospitalization in days	35 (IQR: 23-61)
Ventricular shunt removal plus antibiotic therapy	55 (97)
External ventricular shunt	54 (94)
Ventricular shunt reimplantation	46 (80)
Median number of replacements of external ventricular shunt	1 (IQR: 1-3)
Median length of antibiotic therapy in days	21 (IQR: 14-26)
Median days until ventricular shunt reimplantation	23 (IQR: 18-30)
Mortality	5 (9)

IQR: interquartile range.

DISCUSSION

Infections are one of the most common complications of ventricular CSF shunts.¹ The incidence of surgery-associated ventriculitis has been reported to range from 1% to 23%³ and to have reduced in recent years following the introduction of different strategies aimed at preventing surgical site infections. In the United States and Canada, rates have been reported to be below 5.7%.⁹ However, other countries such as Turkey and Korea have reported rates of 15.8%¹⁰ and 10.5%¹¹, respectively. In our hospital, the rates of infection were 4.37% in 2012, 5.16% in 2013, 3.41% in 2014, and 6.5% in 2015. The wide variability of rates reported in the bibliography is affected by the different diagnostic criteria used in each study. Some studies, including this one,¹¹⁻¹³ only consider CSF culture positive results, whereas others include CSF cultures and/or cytochemistry alterations.^{5,9,10,14} In 2015, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁵ changed the diagnostic criteria for ventriculitis and, at present, in addition to the microbiological criterion, compatible clinical manifestations, cytochemistry alterations, positive Gram staining or blood culture isolation are required, although the Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2017 guidelines for health care-associated ventriculitis and meningitis states that CSF culture is the most important test for diagnosis.⁴

In relation to risk factors, most cases in this series occurred within 30 days of shunt implantation, which was consistent with previous reports,¹⁰ and supported the fact that the mechanism most likely involved was shunt colonization during the surgical procedure.⁴ Almost half of patients had a history of one or more valve replacements and almost one third had a prior shunt-associated infection. Such history has been associated with the risk for a new infection in several series.^{4,16,17} No association was observed between the current microorganism and the agent that caused the prior infection; only 3 (5%) patients had recurrence, unlike other studies that have reported a higher recurrence incidence.^{3,10}

Valve dysfunction, without signs of meningitis, was the most common presentation, in agreement with the bibliography. It is common to see only minimal ventriculitis without meningeal involvement or only mechanical dysfunction as a result of biofilm formation in or on the catheter.⁵ The studies by J. K. Lee et al. and Turgut et al.

reported that 91% and 77% of patients had fever, respectively,^{11,18} whereas in our series fever was present in less than half of cases. Cellulitis along the tract was observed only in 6 infections (11%), similar to what was reported by Turgut et al. (11.4%).¹⁸

The CSF culture at the time of admission showed pathological findings in the case of 42 (78%) infections, similar to what has been observed by Conen et al., who analyzed 78 infections and found that 80% had a leukocyte count > 5 cells/mL in CSF, whereas 20% had a normal cytochemistry.⁵

The presence of a normal cytochemistry in a patient suspected to have a ventricular CSF shunt-associated infection does not rule it out. CSF culture is the gold standard for ventriculitis diagnosis. In relation to microbiology, Gram-positive microorganisms predominated, whereas a reduction in Gram-negative microorganisms was observed, and fungal infections were rare. This finding is consistent with what has been previously reported in our hospital and recently by other studies.^{9-11,16} However, other studies disagree with this and have reported a higher incidence of Gram-negative bacilli.¹⁹

Almost all infections were managed with surgical treatment, which included ventricular shunt removal plus systemic antibiotic therapy, consistent with the recommendations and prior studies that reported a greater level of success with this strategy.^{1,20}

Mortality caused by ventricular CSF shunt-associated infections has been reported to be 10-13%.^{10,18,21} Other studies have described higher prevalence values, as those by Bathia et al. (15%),¹² Kanik et al. (15.8%),¹⁰ Kim et al. (17%),¹³ and Guardado et al. (33%);²² however, others have reported lower rates, such as Ochieng (4%),¹⁴ J. K. Lee et al. (2.85%),¹¹ and Wong et al. (6%).²³

In our series, mortality was 9%, similar to that described in the study by Srihawan et al.⁹ Such variability is mostly influenced by 2 factors: the type of patients predominating in each series (those with a higher percentage of patients with CNS tumors show higher rates), and series with a high prevalence of resistant Gram-negative bacilli.^{21,22}

In the study by Gmeiner et al.,² who analyzed the causes of death in the long term in patients with ventricular CSF shunts, 78% of related deaths were caused by an infection and not by a shunt and short-circuit dysfunction. This was consistent with the study by Tuli et al.,²⁴ who

assessed 907 pediatric patients (children with CNS tumors were excluded) and concluded that a short-circuit-associated infection was a predictor of death.

All deaths in this series occurred within 1 month of infection diagnosis; 2 patients died within the first 48 hours of hospitalization due to septic shock and the other 3 died due to progression of the underlying disease associated with the infection. Following a univariate analysis, the only statistically significant factors associated with mortality were positive blood cultures, fever at the time of admission, and septic shock. Few studies conducted a multivariate analysis of predictors of mortality: a study by Kim et al.¹³ included 91 adult patients with a mortality rate of 16.5% and associated factors were failure to remove the shunt and septic shock. The largest study included 215 children and adults with health care-associated meningitis and ventriculitis⁹ and its objective was to assess predictors of an unfavorable clinical course. The mortality rate was 9.3% and the logistic regression analysis identified that age older than 45 years, an abnormal neurological exam, and mechanical ventilation were independent risk factors for an adverse outcome.

One of the weaknesses of this study was its sample size, which may have affected its statistical power to establish group differences. Another limitation of this study was its retrospective nature. In turn, since the study was conducted in a tertiary care hospital, results may not be extrapolated to other sites. The strength of this study was that, to our knowledge, it is one of the few updated studies conducted in Argentina in the pediatric population with ventricular CSF shunts that analyzed infection characteristics and risk factors for mortality in relation to this device.

CONCLUSIONS

Valve dysfunction, fever, and cellulitis along the tract were the most common clinical manifestations of ventricular CSF shunt-associated infections.

Coagulase-negative *Staphylococcus* was the most common microorganism. Valve removal plus antibiotic therapy was the most frequently instituted treatment.

Fever at the time of admission, positive blood cultures, and septic shock were predictors of mortality. ■

REFERENCES

1. Flannery AM, Mitchell L. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 1: Introduction and methodology. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(Suppl 1):3-7.
2. Gmeiner M, Wagner H, Zacher C, et al. Long-term mortality rates in pediatric hydrocephalus: a retrospective single-center study. *Childs Nerv Syst* 2017;33(1):101-9.
3. Ram Y, Tina QT. Infections Related to Prosthetic or Artificial Devices. In: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, et al. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2014. Pages 1029-30.
4. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis* 2017;64(6):e34-65.
5. Conen A, Walti L, Merlo A, et al. Characteristics and Treatment Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunt-Associated Infections in Adults: A Retrospective Analysis over an 11-Year Period. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):73-82.
6. Hasbun R. Central Nervous System Device Infections. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18(11):34.
7. Clark R, Lewinski M, Loeffelholz M, et al. Cumitech 31A: Verification and Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. Washington, DC: ASM Press; 2009.
8. Forbes BA, Granato PA. Processing specimens for bacteria. In: Murray P, Baron M, Pfaller F, et al edits. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 1995.P.101-3.
9. Srihawan C, Castelblanco R, Salazar L, et al. Clinical characteristics and predictors of adverse outcomes in adult and pediatric patients with healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(2):ofw077.
10. Kanik A, Sırı N, Kose E, et al. Clinical and Economic Results of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children. *Turk Neurosurg* 2015;(1):58-62.
11. Lee JK, Seok JY, Lee JH, et al. Incidence and Risk Factors of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Children: A Study of 333 Consecutive Shunts in 6 Years. *J Korean Med Sci* 2012;27(12):1563-8.
12. Bhatia PL, Lilani S, Shirpurkar R, et al. Coagulase-negative staphylococci: Emerging pathogen in central nervous system shunt infection. *Indian J Med Microbiol* 2017;35(1):120-3.
13. Kim H, Kim S, Park G, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med* 2012;27(2):171-9.
14. Ochieng N, Okechi H, Ferson S, et al. Bacteria causing ventriculoperitoneal shunt infections in a Kenyan population. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15(2):150-5.
15. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2017. [Accessed on: April 11th, 2017]. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf.
16. Rowensztein H, Manfrin L, Paglia M, et al. Características del líquido cefalorraquídeo en niños con infecciones del sistema de derivación ventrículo-peritonea. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(3):244-7.
17. Simon T, Butler J, Whitlock K, et al. Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study. *J Pediatr* 2014;164(6):1462-8.e2.
18. Turgut M, Alabaz D, Erbey F, et al. Cerebrospinal Fluid Shunt Infections in Children. *Pediatr Neurosurg* 2005;41(3):131-6.

19. Stenehjem E, Armstrong WS. Central nervous system device infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26(1):89-110.
20. Rosanova MT, Paganini H. Infecciones asociadas a sistemas de derivación de líquido cefalorraquídeo. *Med Infant* 1997;4(1):26-30.
21. Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis* 2006;6:43.
22. Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(4):908-13.
23. Wong HT, Pu JK, Wong WK, et al. Primary ventriculoperitoneal shunting outcomes: a multicenter clinical audit for shunt infection and its risk factors. *Hong Kong Med J* 2016;22(5):410-9.
24. Tuli S, Tuli J, Drake J, et al. Predictors of death in pediatric patients requiring cerebrospinal fluid shunts. *J Neurosurg* 2004;100(5 Suppl Pediatrics):442-6.

Canalización vascular ecoguiada. Experiencia en el paciente pediátrico crítico

Ultrasound-guided vascular cannulation. Experience in critically-ill pediatric patients

Dr. José M. López Álvarez^a, Dra. Olivia Pérez Quevedo^a,
Dra. Teresa Ramírez Lorenzo^b, Dr. José M. Limiñana Cañal^b y Dr. Juan F. Loro Ferrer^c

RESUMEN

Introducción. La canalización vascular central en niños presenta alta complejidad técnica y dificultades. La ecografía vascular puede facilitar este procedimiento.

Objetivo. Describir las características de las canalizaciones vasculares ecoguiadas en el paciente pediátrico crítico.

Población y métodos. Las variables de interés registradas prospectivamente fueron los vasos más comúnmente canalizados, su localización, la medición del diámetro/profundidad, la tasa de éxito y las complicaciones presentadas, entre otras.

Resultados. En 86 pacientes pediátricos, se realizaron 124 punciones vasculares. Los accesos vasculares fueron la vena femoral (39,7%), seguida de la arteria femoral (27,2%) y la vena yugular interna (14,7%). Los vasos femorales se localizaron a una profundidad de $0,75 \pm 0,25$ mm con un diámetro medio de $0,31 \pm 0,16$ mm. La profundidad de los vasos venosos yugulares fue menor ($0,64 \pm 0,24$ mm) y su diámetro global, mayor ($0,44 \pm 0,19$ mm). El número medio de intentos en las canalizaciones vasculares ecoguiadas fue de $2,2 \pm 1,3$. La tasa de éxito fue del 79% asociada a un mayor diámetro del vaso ($0,39 \pm 0,20$ mm vs. $0,28 \pm 0,13$ mm, $p < 0,01$) y un menor número de intentos ($1,90 \pm 1,16$ vs. $3,45 \pm 1,77$, $p = 0,001$). Las complicaciones, fueron la punción accidental de otro vaso (5,3%) y el desarrollo de un hematoma durante la punción (2,3%).

Conclusiones. La canalización vascular ecoguiada en los pacientes pediátricos estudiados permite visualizar los vasos y medir su profundidad y diámetro; presenta una alta tasa de éxito y se asocia a una baja tasa de complicaciones.

Palabras clave: cateterismo venoso central, ultrasonografía, pediatría.

- Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-infantil de Canarias, España.
- Departamento de Bioestadística, Unidad de Apoyo a la Investigación
- Departamento de Ciencias Clínicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, España.

Correspondencia:
Dr. José M. López Álvarez: jmloal@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-7-2017
Aceptado: 9-11-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.204>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.204>

Cómo citar: López Álvarez JM, Pérez Quevedo O, Ramírez Lorenzo T, et al. Canalización vascular ecoguiada. Experiencia en el paciente pediátrico crítico. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):204-209.

INTRODUCCIÓN

La canalización de una vía venosa central es un procedimiento habitual en la práctica médica de los pacientes críticos.

En los pacientes pediátricos, la complejidad técnica y los inconvenientes son mayores debido a lo siguiente: a) mayor dificultad para la localización vascular por referencias anatómicas; b) menor diámetro vascular, que dificulta la palpación y la visualización vascular; c) mayor fragilidad capilar, que favorece la rotura venosa; d) mayor riesgo de punción-lesión de estructuras no deseadas; e) variaciones anatómicas de los vasos; f) situaciones clínicas que precisen múltiples accesos vasculares y de larga duración (grandes prematuros, pacientes pediátricos crónicos, ingreso prolongado en Terapia Intensiva); y g) menor colaboración de los pacientes.¹⁻⁴

La tasa de fallas de la técnica basada en referencias anatómicas en los pacientes pediátricos oscila entre un 20% y un 55% y la tasa de complicaciones, desde un 10% a un 25%.⁴⁻⁸ Estas complicaciones, así como el fracaso en la canalización vascular, se incrementan en situación de shock, deshidratación, edematización o coagulopatía, asociadas, generalmente, al paciente crítico.

La ecografía vascular es utilizada en el paciente adulto para la canalización vascular ecoguiada (CVE), lo que la facilita. En los pacientes pediátricos, presenta una instauración progresiva y reduce la tasa de fallas entre un 1,2% y un 6% y el número de intentos en

la canalización, y asocia un descenso de las complicaciones entre un 5% y un 6,5%.⁶⁻⁹

El objetivo del presente estudio fue describir las características de las CVE en el paciente pediátrico crítico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo prospectivo realizado durante 4 años (de enero de 2013 a diciembre de 2016) en una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de 10 camas polivalentes, con una media de 300 ingresos anuales, que incluyó a pacientes pediátricos entre 1 día y 16 años de vida, que precisaron canalización de la vía central ecoguiada sobre la base del siguiente protocolo.

Se realizó la localización y la medición ecográfica de los vasos por canalizar en el paciente pediátrico, principalmente, la arteria femoral (AF), la vena femoral (VF) y la vena yugular interna (VYI), por ser los más frecuentemente canalizados en el paciente pediátrico.

El eje ecográfico utilizado fue el transversal con abordaje fuera de plano. La canalización vascular se llevó a cabo por la técnica de Seldinger clásica o modificada para los catéteres centrales de acceso periférico.¹⁰

DEFINICIONES

- Profundidad vascular (P): Distancia desde la superficie de la piel hasta la pared anterior del vaso medida por ecografía vascular.
- Diámetro vascular (D): Distancia desde la pared anterior a la pared posterior del vaso medida por ecografía vascular.
- Eje transversal con abordaje fuera de plano: La sonda ecográfica se situó perpendicular a la estructura vascular formando con ella un eje aproximado de 90°. La visión vascular fue circular.
- Tasa de éxito: Canalizaciones vasculares exitosas del total de los pacientes en que se realizó la punción vascular ecoguiada.
- Tasa de éxito al primer intento: Porcentaje de la correcta canalización vascular al realizar un solo intento.
- Canalización para reubicar la guía (CRG): Punción del vaso en la que este refluye espontáneamente o tras la aspiración con jeringa, y se consigue la inserción de la guía tras la movilización de la aguja o la modificación de su angulación.
- Punción sin canalización (PSC): Punción del vaso en la que este refluye espontáneamente o

tras la aspiración con jeringa, sin conseguir la inserción de la guía, a pesar de la movilización de la aguja o la modificación de su angulación.

- Número de intentos: Número de punciones que se realizaron retirando la aguja completamente y volviéndola a introducir para la correcta canalización vascular o la visualización de la aguja. No se consideró intento la modificación de la dirección o la profundidad de la aguja para la canalización vascular o la optimización de la visión ecográfica.
- Punción accidental de otro vaso: Punción de un vaso no deseado.
- Hematoma: Disminución del calibre vascular del vaso para puncionar o peor diferenciación de este en relación con la infiltración de los tejidos circundantes por extravasación sanguínea, tras la punción vascular fallida.
- Superficie corporal (SC): Expresada en metros elevados al cuadrado (m²) y calculada sobre la base de la fórmula de Mosteller.¹¹
SC: $\sqrt{\text{talla (cm)} \times \text{peso (kg)}} / 3600$

El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico para las ciencias sociales versión 19 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Las variables cualitativas se resumieron mediante sus frecuencias y porcentajes, y las numéricas, por sus medias, desviaciones típicas y medianas, que se analizaron por el test de independencia de chi cuadrado y el test t de Student para dos muestras independientes, respectivamente. El nivel de significación fue del 5%.

Se solicitó el consentimiento informado a los padres o representantes legales. El protocolo del estudio se ha regido por los principios básicos contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial¹² y fue aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital.

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en el estudio realizado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio, durante 4 años, 98 pacientes pediátricos. De ellos, 12 fueron excluidos: 2 porque los familiares no autorizaron el consentimiento informado, 6 por mala calidad técnica de las imágenes ecográficas (pacientes con sobrecarga hídrica, edematización u obesidad) y 4 por la falta de disponibilidad técnica del ecógrafo. El número final de pacientes

incluidos en el estudio fue de 86, a los que se les realizaron 124 punciones vasculares guiadas por ecografía (68% de venas y 32% de arterias). Estas presentaron un incremento porcentual anual, desde un 5% a un 42%. Las características antropométricas y demográficas de la población pediátrica estudiada se presentan en la *Tabla 1*.

Los accesos vasculares venosos más utilizados fueron el femoral (58%), seguido del yugular (23%) y, a nivel arterial, el femoral (86%).

Las medidas de profundidad (P) y diámetro (D) de los principales vasos pediátricos estudiados se presentan en la *Tabla 2* y en la *Figura 1*. Los vasos femorales se localizaron a una P mayor que los yugulares: $0,75 \pm 0,25$ mm vs. $0,64 \pm 0,24$ mm, $p=0,08$; y su D medio fue menor que el de los vasos yugulares: $0,31 \pm 0,16$ vs. $0,44 \pm 0,19$ mm, $p=0,08$.

TABLA 1. Características de la población pediátrica estudiada. N: 86

	Punciones	Media	DE	IC 95%	Rango
Edad (meses)	124	55,56	62,12	[44,06-66,36]	0,70 216,00
Talla (cm)	124	88,41	38,71	[81,40-95,08]	44,00 170,00
Peso (kg)	124	17,79	16,24	[14,89-20,61]	2,40 60,00
Superficie corporal (m ²)	124	0,64	0,43	[0,56-0,71]	0,17 1,58

N: número de pacientes; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

El número medio de intentos realizados para la CVE fue $2,23 \pm 1,34$.

La tasa de éxito de la CVE fue del 79,4% y osciló entre el 85% para los vasos yugulares y el 78% para los femorales (83% para los vasos venosos y 70% para los vasos arteriales). En la *Figura 2*, se presenta la tasa de éxito asociada a los vasos canalizados. Otros vasos canalizados con menor frecuencia, como la vena o arteria axilar, vena o arteria braquial o arteria radial, presentaron tasas de éxito del 100%, pero su casuística fue baja y, por tanto, poco representativa.

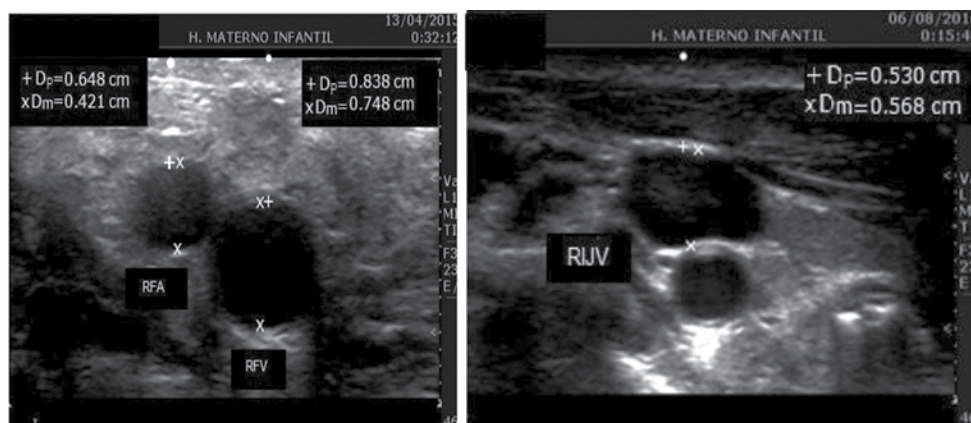
La tasa de éxito de la CVE se asoció a lo siguiente: a) un mayor diámetro vascular: $0,39 \pm 0,20$ mm vs. $0,28 \pm 0,13$ mm, $p=0,01$ [intervalo de confianza -IC- al 95%: de -0,17 a -0,04]; b) un menor número de intentos: $1,90 \pm 1,16$

TABLA 2. Medidas ecográficas de los principales vasos estudiados, en la población pediátrica

	N	Media	DE	IC 95%	Rango
P-AF	37	0,75	0,26	[0,68-0,88]	0,30 1,80
P-VF	54	0,77	0,30	[0,68-0,83]	0,40 2,00
P-VYI	20	0,65	0,24	[0,55-0,76]	0,30 1,30
D-FA	37	0,36	0,22	[0,31-0,44]	0,15 0,82
D-FV	54	0,37	0,20	[0,30-0,41]	0,16 1,01
D-IJV	20	0,45	0,19	[0,37-0,54]	0,18 0,80

N: número de vasos medidos; P: profundidad; D: diámetro; VF: vena femoral; AF: arteria femoral; VYI: vena yugular interna; medidas expresadas en cm; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

FIGURA 1. Medición de la profundidad y el diámetro vascular en una niña de 12 años de edad (izquierda) y en un niño de 23 meses de edad (derecha)



RFA: arteria femoral derecha; RFV: vena femoral derecha; Dp: profundidad; Dm: diámetro; RIJV: vena yugular interna derecha.

vs. $3,45 \pm 1,27$, $p=0,001$ [IC 95%: de 1,06 a 2,05]. La tasa de éxito al primer intento fue de un 53% y alcanzó el 90% si se realizaban 3 intentos.

La PSC se produjo en el 20,5% de los casos, y se precisó la reubicación de la guía para la correcta canalización vascular (CRG) en un 34,8% de los casos. Esta se asoció a pacientes de menor edad ($36,8 \pm 53,6$ meses vs. $78,6 \pm 64,3$ meses; $p=0,001$ [IC 95%: de 19,81 a 66,54]) y con menor superficie corporal ($0,52 \pm 0,39$ m² vs. $0,79 \pm 0,42$ m²; $p=0,001$ [IC 95%: de 0,12 a 0,44]).

Como complicaciones de la CVE en los pacientes pediátricos, se pueden citar las siguientes: punción accidental de otro vaso: 5,3% y desarrollo de un hematoma durante la punción: 2,3%.

DISCUSIÓN

El estudio presentado permite, mediante la utilización de la ecografía, localizar los vasos más habitualmente canalizados en el paciente pediátrico crítico, medirlos, facilitar su canalización, así como las maniobras que la optimicen y las complicaciones inherentes a la técnica. Ante la dificultad que supone la canalización vascular en los niños, sobre todo de menor edad, la ecografía es una herramienta de gran utilidad.

Conseguir un acceso venoso en pediatría puede ser un reto tanto para el personal médico como para el de enfermería. Esto fue bien descrito

en 1984 por Orłowski,¹³ quien acuñó la frase: “*My kingdom for an intravenous line*”.

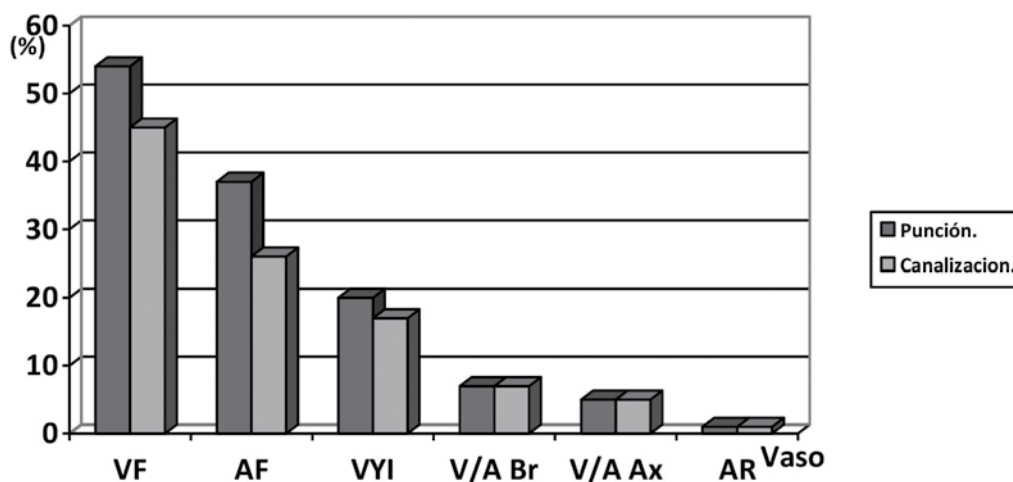
En canalizaciones vasculares realizadas por personal con experiencia, el acceso intravenoso puede ser difícil de obtener en niños, con tasas de fracaso de entre el 20% y el 55% y de complicaciones del 10% al 25% según las distintas series.⁴⁻⁸

En el año 2001, la *Agency for Healthcare Research and Quality*¹⁴ concluyó que la colocación de un catéter central guiado por ecografía era una de las prácticas más infrautilizadas y que su incorporación a la práctica médica podía mejorar la seguridad del paciente.

Existe una tendencia positiva a favor de la utilización de la técnica ecoguiada para la canalización vascular en el paciente crítico, que aumentó en la última década,¹⁵⁻¹⁸ y se confirmó también en el paciente pediátrico con una progresión ascendente. Este hecho se observó en nuestro trabajo con un incremento en los últimos 4 años de la tasa de CVE.

Los vasos femorales y yugulares son los más frecuentemente canalizados en el paciente pediátrico.⁴ Al analizar la localización y la medición de la profundidad y el diámetro, se observa que los vasos femorales se ubican a una profundidad mayor y presentan un diámetro menor que los vasos yugulares.¹⁸ Estos datos podrían justificar la recomendación de la canalización por vía ecográfica de la VYI, ya que,

FIGURA 2. Distribución de las canalizaciones vasculares ecoguiadas en relación con el vaso puncionado



VF: vena femoral; AF: arteria femoral; VYI: vena yugular interna; V/A Br: vena o arteria braquial; V/A Ax: vena o arteria axilar; AR: arteria radial.

en la mayoría de las ocasiones, en el paciente pediátrico, se dan las dos circunstancias más favorables a ella: la ubicación superficial y el mayor diámetro vascular.^{19,20}

En relación con la profundidad y el diámetro vascular, cabe destacar que la tasa de éxito en la CVE disminuye por debajo del 56% en los vasos con un diámetro menor de 0,3 cm y alcanza un 92% de éxito en los diámetros mayores de 0,6 cm; que la probabilidad de éxito en la CVE aumenta en 1,79 por cada milímetro de aumento del diámetro vascular y que la profundidad vascular presenta una disminución de la tasa de éxito a partir de 1,6 cm.²¹ Así mismo, se puede optimizar la canalización vascular con la maniobra de reubicación de la guía o de la aguja de punción y se discute el mejor eje de abordaje ecográfico.²¹⁻²⁴

La tasa de éxito registrada en nuestro trabajo es discretamente inferior a otras series publicadas.⁶⁻⁹ Aunque es importante destacar que se alcanzó el 90% al tercer intento y que, en un 20% de los casos, se consiguió puncionar el vaso, pero no su canalización. Panebianco et al.,²¹ en una población de 169 pacientes adultos, observaron una tasa de éxito en la CVE de venas periféricas del 90% en 3 intentos.

La tasa de complicaciones fue similar a la presentada por otros autores.⁶⁻⁹ Iwashima et al.,²⁵ citaron que la punción accidental de la AF ocurría en un 7% de los pacientes pediátricos cuando se utilizaba la ecografía, en relación con un 32% al hacerlo según la referencia anatómica. Esta tasa tan alta de punción arterial puede deberse, como apunta otro estudio realizado por Suk et al.,²⁶ a las variaciones anatómicas que presentan los vasos, que pueden llegar a una tasa de superposición entre la arteria y la vena femoral en los niños de hasta un 74%. Igualmente ocurre en los vasos cervicales, ya que la arteria carótida interna puede superponerse a la VVI o presentar estas variantes anatómicas en su relación con la arteria carótida interna de hasta un 54%.²⁷

El uso de la ecografía para la canalización de los vasos centrales en los niños respecto a la técnica clásica por referencias anatómicas reduce el número de intentos en la canalización, lo que lleva asociado una disminución de las complicaciones.²⁸ La mayoría de las complicaciones se asocian a múltiples intentos de la punción de la aguja en el vaso para conseguir la canalización.^{14,27,29,30} El riesgo de complicaciones aumenta significativamente después de dos punciones en el mismo vaso²⁸ y este incremento es seis veces mayor a partir de tres intentos.³⁰

Ueda et al.,³¹ concluyen, igualmente, que el mayor diámetro se asocia de forma significativa a la tasa de éxito en un primer intento.

A pesar de los resultados obtenidos y las ventajas descritas en la utilización de la ecografía vascular para la canalización vascular del paciente pediátrico, como contrapartida, hay que destacar lo siguiente de esta técnica: a) precisa una curva de aprendizaje; b) tiene unas limitaciones en cuanto a la profundidad y el diámetro vascular; c) presenta mayor dificultad en los pacientes de menor edad; d) precisa de la colaboración del paciente pediátrico o bien su sedoanalgesia previa para la visualización ecográfica óptima; y e) debe potenciarse el desarrollo de equipos adaptados a los pacientes pediátricos para obtener los resultados ideales en la CVE.

El presente trabajo permite destacar que la ecografía es una técnica accesible, con baja complejidad e inocua para el paciente pediátrico crítico. Esto, asociado a la optimización en la visualización de los vasos y la facilitación para su canalización, permite recomendar esta técnica y su protocolización para el abordaje vascular tanto para su punción como para su canalización.

CONCLUSIONES

La CVE en los pacientes pediátricos estudiados permite visualizar los vasos y medir su profundidad y diámetro; presenta una alta tasa de éxito y se asocia a una baja tasa de complicaciones. ■

REFERENCIAS

1. Rauch D, Dowd D, Eldridge D, et al. Peripheral difficult venous access in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(9):895-901.
2. Larsen P, Eldridge D, Brinkley J, et al. Pediatric peripheral intravenous access: does nursing experience and competence really make a difference? *J Infus Nurs* 2010;33(4):226-35.
3. Yen K, Riegert A, Gorelick MH. Derivation of the DIVA score: a clinical prediction rule for the identification of children with difficult intravenous access. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(3):143-7.
4. Chiang VW, Baskin MN. Uses and complications of central venous catheters inserted in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(4):230-2.
5. Froehlich CD, Rigby MR, Rosenberg ES, et al. Ultrasound-guided central venous catheter placement decreases complications and decreases placement attempts compared with the landmark technique in patients in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(3):1090-6.
6. Alderson PJ, Burrows FA, Stemp LI, et al. Use of ultrasound to evaluate internal jugular vein anatomy and to facilitate central venous cannulation in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1993;70(2):145-8.
7. Verghese ST, McGill WA, Patel RI, et al. Comparison of three techniques for internal jugular vein cannulation in infants. *Paediatr Anaesth* 2000;10(5):505-11.

8. Vergheze ST, McGill WA, Patel RI, et al. Ultrasound-guided internal jugular venous cannulation in infants: a prospective comparison with the traditional palpation method. *Anesthesiology* 1999;91(1):71-7.
9. Bruzoni M, Slater BJ, Wall J, et al. A prospective randomized trial of ultrasound- vs landmark-guided central venous access in the pediatric population. *J Am Coll Surg* 2013;216(5):939-43.
10. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol* 1953;39(5):368-76.
11. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098.
12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4.
13. Orłowski JP. My kingdom for an intravenous line. *Am J Dis Child* 1984;138(9):803.
14. Pede S, Ugucioni M. [AHCPR/ AHRQ guidelines. Agency for Health Care Policy and Research and Agency for Health Care Research and Quality]. *Ital Heart J* 2001;2 (Suppl 1):60-8.
15. Leyvi G, Taylor DG, Reith E, et al. Utility of ultrasound-guided central venous cannulation in pediatric surgical patients: a clinical series. *Paediatr Anaesth* 2005;15(11):953-8.
16. Jaques PF, Mauro MA, Keefe B. US guidance for vascular access. Technical note. *J Vasc Interv Radiol* 1992;3(2):427-30.
17. LaRue GD. Efficacy of ultrasonography in peripheral venous cannulation. *J Intraven Nurs* 2000;23(1):29-34.
18. Pérez-Quevedo O, López-Álvarez JM, Limiñana-Cañal JM, et al. Design and application of model for training ultrasound-guided vascular cannulation in pediatric patients. *Med Intensiva* 2016;40(6):364-70.
19. Feller-Kopmal D. Ultrasound-Guided internal jugular access. *Chest* 2007;132(1): 302-9.
20. Turker G, Kaya F, Gurbet AI, et al. Internal jugular vein cannulation: an ultrasound-guided technique versus a landmark-guided technique. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(10):989-92.
21. Panebianco NL, Fredette JM, Szyld D, et al. What you see (sonographically) is what you get: vein and patient characteristics associated with successful ultrasound-guided peripheral intravenous placement in patients with difficult access. *Acad Emerg Med* 2009;16(12):1298-303.
21. Hatfield A, Bodenham A. Portable ultrasound for difficult central venous access. *Br J Anaesth* 1999;82(6):822-6.
22. Vogel JA, Haukoos JS, Erickson CL, et al. Is long-axis view superior to short-axis view in ultrasound-guided central venous catheterization? *Crit Care Med* 2015;43(4):832-9.
23. Chittoodan S, Breen D, O'Donnell BD, et al. Long versus short axis ultrasound guided approach for internal jugular vein cannulation: a prospective randomised controlled trial. *Med Ultrason* 2011;13(1):21-5.
24. Troianos CA, Kuwik RJ, Pasqual JR, et al. Internal jugular vein and carotid artery anatomic relation as determined by ultrasonography. *Anesthesiology* 1996;85(1):43-8.
25. Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T. Ultrasound-guided versus landmark-guided femoral vein access in pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2008;29(2):339-42.
26. Suk EH, Lee K-Y, Kweon TD, et al. Ultrasonographic evaluation of the femoral vein in anaesthetised infants and young children. *Anaesthesia* 2010;65(9):895-8.
27. Duffy M, Sair M. Cannulation of central veins. *Anaesth Intensive Care Med* 2007;8(1):17-20.
28. Akl E, Kamath G, Yosuiço V, et al. Thomboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: A systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008;112(11):2483-92.
29. Hernández Hernández MA, Álvarez Antoñan C, Pérez Ceballos MA. Complicaciones de la canalización de una vía venosa central. *Rev Clin Esp* 2006;206(1):50-3.
30. Eisen LA, Narasimhan M, Berger JS, et al. Mechanical complications of central venous catheters. *J Intensive Care Med* 2006;21(1):40-6.
31. Ueda K, Puangsuvan S, Hove MA, et al. Ultrasound visual image-guided vs Doppler auditory-assisted radial artery cannulation in infants and small children by non-expert anaesthesiologists: a randomized prospective study. *Br J Anaesth* 2013;110(2):281-6.

El peor enemigo del conocimiento no es la ignorancia, es la ilusión del conocimiento.

Stephen Hawking

Ultrasound-guided vascular cannulation. Experience in critically-ill pediatric patients

José M. López Álvarez, M.D.^a, Olivia Pérez Quevedo, M.D.^a, Teresa Ramírez Lorenzo, M.D.^b, José M. Limiñana Cañal, M.D.^b and Juan F. Loro Ferrer, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. Central vascular cannulation in children is a highly complex technique and poses many difficulties. Vascular ultrasound can make this procedure easier.

Objective. To describe the characteristics of ultrasound-guided vascular cannulation in critically-ill pediatric patients.

Population and methods. Outcome measures prospectively recorded were vessels most frequently cannulated, their localization, the measurement of their diameter/depth, the success rate and complications developed, among others.

Results. One hundred and twenty four vascular punctures were performed in 86 pediatric patients. Vascular accesses were the femoral vein (39.7%), followed by the femoral artery (27.2%) and the internal jugular vein (14.7%). Femoral vessels were localized at a depth of 0.75 ± 0.25 mm, with a mean diameter of 0.31 ± 0.16 mm. The depth of jugular vein vessels was smaller (0.64 ± 0.24 mm) and their overall diameter, larger (0.44 ± 0.19 mm). The mean number of attempts in ultrasound-guided cannulations was 2.2 ± 1.3 . The success rate was 79% and was associated to a larger vessel diameter (0.39 ± 0.20 mm vs. 0.28 ± 0.13 mm, $p=0.01$) and a lower number of attempts (1.90 ± 1.16 vs. 3.45 ± 1.77 , $p=0.001$). Complications were accidental puncture of another vessel (5.3%) and hematoma formation during puncture (2.3%).

Conclusions. In the pediatric patients studied, ultrasound-guided vascular cannulation allowed vessel visualization and measurement of their depth and diameter; the success rate was high and it was associated to a low complication rate.

Key words: central venous catheterization, ultrasound, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.204>

To cite: López Álvarez JM, Pérez Quevedo O, Ramírez Lorenzo T, et al. Ultrasound-guided vascular cannulation. Experience in critically-ill pediatric patients. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):204-209.

- a. Pediatric Intensive Care Unit. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-infantil de Canarias, Spain.
- b. Department of Biostatistics, Research Support Unit.
- c. Department of Clinical Sciences. University of Las Palmas, Gran Canaria Island, Spain.

E-mail address:
José M. López Álvarez
M.D.:
jmloal@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-20-2017
Accepted: 11-9-2017

INTRODUCTION

Central venous cannulation is a usual procedure for the management of critically-ill patients.

In pediatric patients, the technical complexity and difficulties are higher due to the following factors: a) greater difficulty to localize vessels based on anatomical landmarks; b) smaller vascular diameter which renders vascular palpation and visualization more difficult; c) greater capillary fragility which favors vein rupture; d) higher risk of puncturing or damaging non-desired structures; e) anatomical variation of vessels; f) clinical situations which require multiple and long-lasting vascular accesses (large preterm infants, chronic pediatric patients, long length of stay at the Intensive Care Unit), and g) less collaboration from patients.¹⁻⁴

In pediatric patients, the failure rate associated to the technique based on anatomical landmarks ranges from 20% to 55%, and the complications rate, from 10% to 25%.⁴⁻⁸ These complications, as well as vessel cannulation failure, increase in shock, dehydration, swelling or coagulopathy situations, which are generally associated to the critically-ill patient.

Vascular ultrasound is used in adult patients to facilitate ultrasound-guided vascular cannulation. In pediatric patients, it is being implemented gradually, reducing the failure rate to 1.2%-6%, and the number of cannulation attempts, and has an associated decrease of complications between 5% and 6.5%.⁶⁻⁹

The purpose of this study was to describe the characteristics of ultrasound-guided vascular cannulation in critically-ill pediatric patients.

POPULATION AND METHODS

Descriptive, prospective, observational study conducted along 4 years (January 2013 to December 2016) at a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) with 10 multipurpose beds and a mean of 300 admissions per year, which included pediatric patients between 1 day old and 16 years old, who required an ultrasound-guided central venous cannulation as per the following protocol.

Ultrasound-guided localization and measurement of vessels to be cannulated in pediatric patients were performed, mainly the femoral artery (FA), femoral vein (FV) and internal jugular vein (IJV), since these were the most frequently cannulated vessels in pediatric patients.

The ultrasound cross-sectional (axial) plane with an out-of-plane approach was the most used view. Vascular cannulation was performed using the standard or modified Seldinger technique for peripherally-inserted central catheters.¹⁰

DEFINITIONS

- Vascular depth (Dp): Distance from the surface of the skin to the anterior wall of the vessel, measured by vascular ultrasound.
- Vascular diameter (Dm): Distance from the anterior wall to the posterior wall of the vessel, measured by vascular ultrasound.
- Axial (transverse) view with an out-of-plane approach: The ultrasound probe was placed perpendicularly to the vascular structure, thus forming an axis of approximately 90°. The visualization of vascular structures was circular.
- Success rate: Successful vascular cannulations among all the patients undergoing an ultrasound-guided vascular puncture.
- Success rate at first attempt: Percentage of correct vascular cannulations after only one attempt.
- Cannulation to relocate the guide: Puncture of the vessel in which blood spontaneously reflows or does so after aspiration with the syringe, and the insertion of the guide is achieved after moving the needle or modifying its angle.
- Puncture without cannulation: Puncture of the vessel in which blood spontaneously reflows or does so after aspiration with the syringe, without being able to insert the guide even after moving the needle or modifying its angle.
- Number of attempts: Number of punctures performed removing all the needle and introducing it again for correct vascular

cannulation or needle visualization. The modification of the needle direction or depth for vascular cannulation or optimization of ultrasound visualization was not considered an attempt.

- Accidental puncture of another vessel: Puncture of a non-desired vessel.
- Hematoma: Decrease of the caliber of the vessel to be punctured or worse vessel differentiation regarding the infiltration into surrounding tissue due to blood extravasation after failed vascular puncture.
- Body surface area (BSA): Expressed in square meters (m²) and calculated based on Mosteller formula.¹¹

$$BSA: \sqrt{\text{height (cm)} \times \text{weight (kg)} / 3600}$$

The statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 19, for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Qualitative outcome measures were summarized using their frequencies and percentages, and numerical outcome measures by their means, typical deviations and medians, which were analyzed using the Chi-Square test of independence and the Student's *t* test for two independent samples, respectively. The level of significance was 5%.

Children's parents or legal representatives were requested to sign an informed consent. The Study Protocol was conducted in accordance with the basic principles of the Declaration of Helsinki and the World Medical Association¹², and was approved by the Hospital's Institutional Review Board.

The authors state there are no conflicts of interest to be declared in relation to this study.

RESULTS

Ninety eight pediatric patients were included in the study throughout 4 years. Out of these, 12 patients were excluded: 2 because their families did not give their Informed Consent; 6 because of the poor quality of their ultrasound images (patients with fluid overload, swelling or obesity), and 4 due to the lack of technical availability of the ultrasound machine. Finally, 86 patients were included in the study; they were subjected to 124 ultrasound-guided vascular punctures (68% of veins, 32% of arteries). The annual percent increased from 5% to 42%. The anthropometric characteristics of the pediatric population studied are presented in *Table 1*.

Vein vascular accesses most frequently used

were the femoral access (58%) followed by the jugular one (23%), while the femoral artery was the most used (86%) in arterial access.

Table 2 and Figure 1 show the depth (Dp) and diameter (Dm) measurements of the main pediatric vessels studied. Femoral vessels were located at a higher Dp than jugular vessels: 0.75 ± 0.25 mm vs. 0.64 ± 0.24 mm, $p=0.08$; and their mean Dm was smaller than that of the jugular vessels: 0.31 ± 0.16 versus 0.44 ± 0.19 mm, $p=0.08$.

The mean number of attempts for ultrasound-guided vascular cannulations was 2.23 ± 1.34 .

The success rate for ultrasound-guided vascular cannulations was 79.4%, ranging from 85% for jugular vessels to 78% for femoral vessels (83% for veins and 70% for arteries). Figure 2 shows the success rate associated to the cannulated vessels. Other less frequently

cannulated vessels (like the axillary vein or artery, the brachial vein or artery, or the radial artery) yielded success rates of 100%, but the number of cases was low and, therefore, not representative.

The success rate of ultrasound-guided vascular cannulation was associated to the following factors: a) a larger vessel diameter, 0.39 ± 0.20 mm vs. 0.28 ± 0.13 mm, $p=0.01$ [95% confidence interval, 95% CI; range: -0.17 to -0.04]; b) a smaller number of attempts, 1.90 ± 1.16 versus 3.45 ± 1.27 , $p=0.001$ [95% CI; range: 1.06 to 2.05]. The success rate at the first attempt was 53%, and reached 90% if 3 attempts were needed.

Puncture without cannulation was performed in 20.5% of cases, and the guide had to be relocated for a correct vascular cannulation in 34.8% of the cases. This was associated to younger patients (36.8 ± 53.6 months vs.

TABLE 1. Characteristics of the pediatric population studied. N: 86

	Punctures	Mean	SD	95% CI	Range
Age (months)	124	55.56	62.12	[44.06-66.36]	0.70 216.00
Height (cm)	124	88.41	38.71	[81.40-95.08]	44.00 170.00
Weight (kg)	124	17.79	16.24	[14.89-20.61]	2.40 60.00
Body surface area (m ²)	124	0.64	0.43	[0.56-0.71]	0.17 1.58

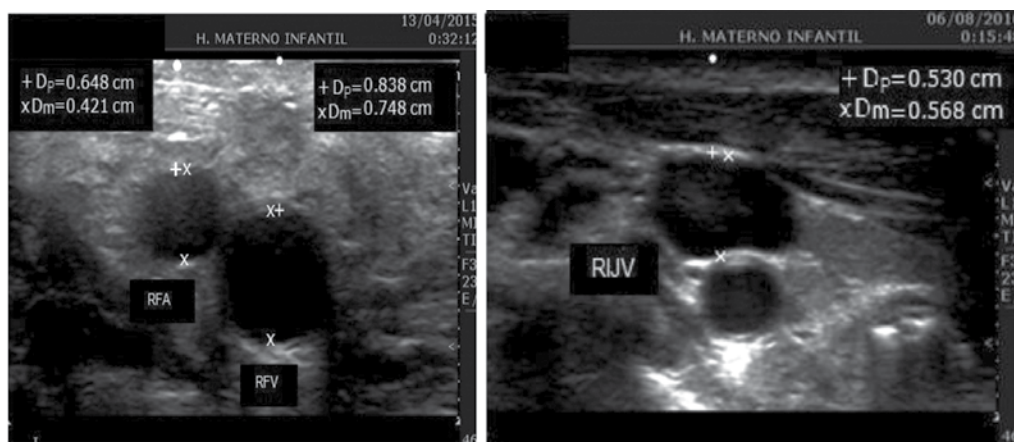
N: number of patients; SD: standard deviation; CI: confidence interval.

TABLE 2. Ultrasound measurements of the main studied vessels among the pediatric population

	N	Mean	SD	95% CI	Range
Dp-FA	37	0.75	0.26	[0.68-0.88]	0.30 1.80
Dp-FV	54	0.77	0.30	[0.68-0.83]	0.40 2.00
Dp-IJV	20	0.65	0.24	[0.55-0.76]	0.30 1.30
Dm-FA	37	0.36	0.22	[0.31-0.44]	0.15 0.82
Dm-FV	54	0.37	0.20	[0.30-0.41]	0.16 1.01
Dm-IJV	20	0.45	0.19	[0.37-0.54]	0.18 0.80

N: number of vessels measured; Dp: depth; Dm: diameter; FV: femoral vein; FA: femoral artery; IJV: internal jugular vein; measures are expressed in cm; SD: standard deviation; CI: confidence interval.

FIGURE 1. Measurement of vascular depth and diameter in a 12-year-old girl (left) and a 23-month-old boy (right)



RFA: right femoral artery; RFV: right femoral vein; Dp: depth; Dm: diameter; RIJV: right internal jugular vein.

78.6 ± 64.3 months; $p = 0.001$ [95% CI; range: 19.81 to 66.54]) and smaller body surface area ($0.52 \pm 0.39 \text{ m}^2$ vs. 0.79 ± 0.42 , $p = 0.001$ [95% CI; range: 1.06 to 0.44]).

The following complications can be mentioned in relation with ultrasound-guided vascular cannulation in pediatric patients: accidental puncture of another vessel (5,3%) and hematoma formation during puncture (2.3%).

DISCUSSION

Through the use of ultrasound, this study allows to locate those vessels which are most frequently cannulated in pediatric patients, to measure them, to make their cannulation and relevant maneuvers easier, and to lower the complication rate related to the technique. Facing the difficulties of cannulating children, particularly younger children, ultrasound is an extremely useful tool.

Achieving a venous access in pediatrics may be a challenge for medical as well as nursing staff. This situation was clearly described by Orłowski in 1984,¹³ who coined the following statement: "My kingdom for an intravenous line".

Even in vascular cannulations performed by experienced and qualified staff, intravenous access may be difficult to achieve in children, with failure rates between 20% and 55% and complication rates from 10% to 25%, depending on the different series.⁴⁻⁸

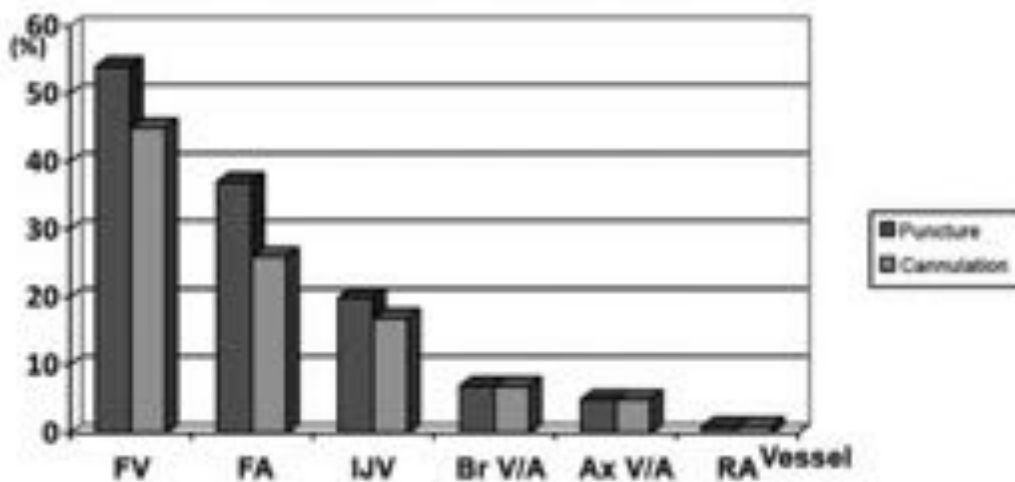
In 2001, the Agency for Healthcare Research and Quality¹⁴ concluded that placing a central catheter with the help of ultrasound guidance was one of the most underused procedures, and that its incorporation to medical practice would improve the safety of patients.

There is a positive trend towards using the ultrasound-guided cannulation technique in critically-ill patients, which has been increasing throughout the last decade,¹⁵⁻¹⁸ and was also confirmed for pediatric patients. This fact was reflected in our work, with an increase of ultrasound-guided vascular cannulation use in the past 4 years.

Femoral and jugular vessels are the most frequently cannulated in pediatric patients.⁴ When analyzing their location and depth and diameter measures, it can be observed that femoral vessels are located deeper and have a smaller diameter than jugular vessels.¹⁸ These data might support the recommendation of IJV cannulation with the help of ultrasound, since most of the time, pediatric patients present the two most favorable conditions: a superficial location and a larger vascular diameter.^{19,20}

Regarding vascular depth and diameter, it should be pointed out that ultrasound-guided vascular cannulation success rate falls below 56% in vessels with a diameter smaller than 0.3 cm, and achieves a 92% success in vessels with a diameter larger than 0.6 cm; hence, the likelihood of success for ultrasound-guided

FIGURE 2. Distribution of ultrasound-guided cannulation in relation to the vessel punctured



FV: femoral vein; FA: femoral artery; IJV: internal jugular vein; Br V/A: brachial vein or artery; Ax V/A: axillary vein or artery; RA: radial artery.

vascular cannulation increases by 1.79 per each millimeter increase in vascular diameter, and that beyond 1.6 cm, vascular depth represents a decrease in the success rate.²¹ Furthermore, vascular cannulation can be optimized through the relocation maneuver of the guide or puncture needle. The best ultrasound approach is still under debate.²¹⁻²⁴

The success rate recorded in our study is slightly lower than that of other published series.⁶⁻⁹

Yet, it is worth noting that a 90% success rate was achieved with a third attempt and that, in about 20% of the cases, it was possible to puncture the vessel but not to cannulate it. Within a population of 169 adult patients, Panebianco et al.²¹ observed an ultrasound-guided vascular cannulation success rate of 90% after 3 attempts in peripheral veins.

The complication rate was similar to that presented by other authors.⁶⁻⁹ Iwashima et al.,²⁵ mentioned that compared to a 32% for anatomical landmark, FA accidental puncture occurred in 7% of pediatric patients when ultrasound was used. A study carried out by Suk et al.,²⁶ points out that this extremely high rate of arterial puncture may be due to the anatomical variations of vessels, which can achieve a femoral artery/vein overlapping as high as 74% in children. The same happens with cervical vessels, since the internal carotid artery can overlap the IJV or present these anatomical variations in relation to the internal carotid artery in as much as 54% of cases.²⁷

In comparison with the standard technique which uses anatomical landmarks, the use of ultrasound to cannulate central vessels in children reduces the number of attempts resulting in a lower complication rate.²⁸ Most complications are associated to the multiple attempts to puncture the vessel with the needle to achieve cannulation.^{14,27,29,30} The risk of complications significantly increases after two punctures of the same vessel,²⁸ and this increase is six times higher after three attempts.³⁰ Likewise, Ueda et al.³¹ conclude that a larger diameter is significantly associated to the success rate of a first attempt.

Despite the results obtained and the advantages described regarding the use of vascular ultrasound for the vascular cannulation of pediatric patients, this technique presents some limitations which should be noted: a) it requires a learning curve; b) it is limited as regards vascular depth and diameter; c) it becomes more challenging in younger patients; d) it requires

either the pediatric patient cooperation or his/her previous sedation-analgesia to allow an optimum ultrasound visualization; and e) it is necessary to improve the development of equipment adapted to pediatric patients to achieve the ideal results in ultrasound-guided vascular cannulation.

This study underscores that ultrasound is a cost-effective, harmless, low-complexity technique for critically-ill pediatric patients. These characteristics, together with the optimization of vessel visualization and the fact that it renders cannulation easier, make it a recommendable technique and encourage the development of a protocol for both vascular puncture and cannulation.

CONCLUSIONS

In the pediatric patients studied, ultrasound-guided vascular cannulation allows vessel visualization and measurement of their depth and diameter; it has a high success rate and is associated to a low complication rate. ■

REFERENCES

1. Rauch D, Dowd D, Eldridge D, et al. Peripheral difficult venous access in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(9): 895-901.
2. Larsen P, Eldridge D, Brinkley J, et al. Pediatric peripheral intravenous access: does nursing experience and competence really make a difference? *J Infus Nurs* 2010;33(4):226-35.
3. Yen K, Riegert A, Gorelick MH. Derivation of the DIVA score: a clinical prediction rule for the identification of children with difficult intravenous access. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(3):143-7.
4. Chiang VW, Baskin MN. Uses and complications of central venous catheters inserted in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2000;16(4):230-2.
5. Froehlich CD, Rigby MR, Rosenberg ES, et al. Ultrasound-guided central venous catheter placement decreases complications and decreases placement attempts compared with the landmark technique in patients in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37(3):1090-6.
6. Alderson PJ, Burrows FA, Stemp LI, et al. Use of ultrasound to evaluate internal jugular vein anatomy and to facilitate central venous cannulation in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1993;70(2):145-8.
7. Verghese ST, McGill WA, Patel RI, et al. Comparison of three techniques for internal jugular vein cannulation in infants. *Paediatr Anaesth* 2000;10(5):505-11.
8. Verghese ST, McGill WA, Patel RI, et al. Ultrasound-guided internal jugular venous cannulation in infants: a prospective comparison with the traditional palpation method. *Anesthesiology* 1999;91(1):71-7.
9. Bruzoni M, Slater BJ, Wall J, et al. A prospective randomized trial of ultrasound- vs landmark-guided central venous access in the pediatric population. *J Am Coll Surg* 2013;216(5):939-43.
10. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol* 1953;39(5):368-76.
11. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098.

12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-4.
13. Orłowski JP. My kingdom for an intravenous line. *Am J Dis Child* 1984;138(9):803.
14. Pede S, Ugucioni M. [AHCPR/ AHRQ guidelines. Agency for Health Care Policy and Research and Agency for Health Care Research and Quality]. *Ital Heart J* 2001;2 (Suppl 1): 60-8.
15. Leyvi G, Taylor DG, Reith E, et al. Utility of ultrasound-guided central venous cannulation in pediatric surgical patients: a clinical series. *Paediatr Anaesth* 2005;15(11):953-8.
16. Jaques PF, Mauro MA, Keefe B. US guidance for vascular access. Technical note. *J Vasc Interv Radiol* 1992;3(2):427-30.
17. LaRue GD. Efficacy of ultrasonography in peripheral venous cannulation. *J Intraven Nurs* 2000;23(1):29-34.
18. Pérez-Quevedo O, López-Álvarez JM, Limiñana-Cañal JM, et al. Design and application of model for training ultrasound-guided vascular cannulation in pediatric patients. *Med Intensiva* 2016;40(6):364-70.
19. Feller-Kopmal D. Ultrasound-Guided internal jugular access. *Chest* 2007;132(1): 302-9.
20. Turker G, Kaya F, Gurbet AI, et al. Internal jugular vein cannulation: an ultrasound-guided technique versus a landmark-guided technique. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(10):989-92.
21. Panebianco NL, Fredette JM, Szyld D, et al. What you see (sonographically) is what you get: vein and patient characteristics associated with successful ultrasound-guided peripheral intravenous placement in patients with difficult access. *Acad Emerg Med* 2009;16(12):1298-303.
22. Hatfield A, Bodenham A. Portable ultrasound for difficult central venous access. *Br J Anaesth* 1999;82(6):822-6.
23. Vogel JA, Haukoos JS, Erickson CL, et al. Is long-axis view superior to short-axis view in ultrasound-guided central venous catheterization? *Crit Care Med* 2015;43(4):832-9.
24. Chittoodan S, Breen D, O'Donnell BD, et al. Long versus short axis ultrasound guided approach for internal jugular vein cannulation: a prospective randomised controlled trial. *Med Ultrason* 2011;13(1):21-5.
25. Troianos CA, Kuwik RJ, Pasqual JR, et al. Internal jugular vein and carotid artery anatomic relation as determined by ultrasonography. *Anesthesiology* 1996;85(1):43-8.
26. Iwashima S, Ishikawa T, Ohzeki T. Ultrasound-guided versus landmark-guided femoral vein access in pediatric cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2008;29(2):339-42.
27. Suk EH, Lee K-Y, Kweon TD, et al. Ultrasonographic evaluation of the femoral vein in anaesthetised infants and young children. *Anaesthesia* 2010;65(9):895-8.
28. Duffy M, Sair M. Cannulation of central veins. *Anaesth Intensive Care Med* 2007;8(1):17-20.
29. Akl E, Kamath G, Yosuco V, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters: A systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008;112(11):2483-92.
30. Hernández Hernández MA, Álvarez Antoñan C, Pérez Ceballos MA. Complicaciones de la canalización de una vía venosa central. *Rev Clin Esp* 2006;206(1):50-3.
31. Eisen LA, Narasimhan M, Berger JS, et al. Mechanical complications of central venous catheters. *J Intensive Care Med* 2006;21(1):40-6.
32. Ueda K, Puangsuvan S, Hove MA, et al. Ultrasound visual image-guided vs Doppler auditory-assisted radial artery cannulation in infants and small children by non-expert anaesthesiologists: a randomized prospective study. *Br J Anaesth* 2013;110(2):281-6.

Tumores ováricos en niñas y adolescentes

Ovarian masses in infant-juvenile age

Dr. Kaan Sonmez^a, Dr. Zafer Turkyilmaz^a, Dr. Ramazan Karabulut^a
y Dr. A. Can Basaklar^a

RESUMEN

Introducción. El tratamiento quirúrgico adecuado para las pacientes pediátricas con lesiones ováricas es heterogéneo, y en las niñas es conveniente conservar los ovarios. El objetivo de este estudio es analizar los hallazgos relacionados con un grupo de pacientes a las que se operó por lesiones ováricas.

Pacientes y métodos. Un estudio retrospectivo realizado durante 13 años con 56 pacientes menores de 17 años. Estas pacientes se dividieron en 3 grupos según el diagnóstico de patología ovárica: 25 tenían lesiones funcionales (quistes y torsión), 18 tenían lesiones ováricas epiteliales y 13 tenían tumores germinales. Se comparó a estos tres grupos en términos de menarquia, torsión, edad, duración, tamaño, dolor, tumor, vómitos, menstruación irregular, ubicación y tipo de operación.

Resultados. En estos grupos, fueron más frecuentes los quistes foliculares, los cistoadenomas serosos y los teratomas. La media de edad de las pacientes fue de $12,18 \pm 4,84$ años. Los síntomas y signos más frecuentes fueron dolor (85,7%) e hinchazón (37,5%) en la región abdominopélvica. Se observó torsión en 21 pacientes (37,5%); la media del tamaño del tumor fue de $10,46 \pm 6,55$ cm. Se realizó una salpingoovariectomía (SO, por sus siglas en inglés) en 38 pacientes y una resección del quiste (CE, por sus siglas en inglés) en 18 pacientes. Se observaron más casos de torsión en las pacientes premenárgicas que en las menárgicas y en el grupo de lesiones funcionales. Se realizaron más resecciones quirúrgicas en el grupo de lesiones funcionales, y más SO en los grupos de lesiones epiteliales y tumores germinales.

Conclusión. Se considera que la torsión y las patologías ováricas funcionales son frecuentes en la edad premenstrual, y las lesiones malignas son muy raras en todos los grupos etarios, por lo que se recomienda preservar la fertilidad en la cirugía.

Palabras clave: neoplasias ováricas, tumor benigno, tumor maligno, cirugía, niña.

a. Facultad de
Medicina de Gazi
Üniversitesi,
Departamento de
Cirugía Pediátrica,
Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Ramazan
Karabulut: karabulutr@
yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-7-2017
Aceptado: 19-9-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e359>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e359>

Cómo citar: Sonmez K, Turkyilmaz Z, Karabulut R, et al. Tumores ováricos en niñas y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e359-e364.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias ováricas son poco frecuentes y ocurren en 2,6/100 000 niñas por año; las neoplasias malignas representan alrededor del 1% de todos los casos de cáncer infantil. La etiología del agrandamiento ovárico en la niñez incluye quistes funcionales, torsión ovárica y neoplasias malignas o benignas.¹ Las lesiones ováricas se presentan de diversas maneras. Las pacientes pueden acudir al hospital con dolor abdominal agudo y signos de apendicitis aguda, pubertad precoz, virilización o trastornos endocrinos, o un tumor pélvico o abdominal (lo que plantea la inquietud de un posible cáncer). El estudio de diagnóstico incluyó ecografía abdominal, ecografía Doppler y, en algunas pacientes, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía computarizada (TC) y marcadores tumorales (CA-125, AFP, b-HCG). El cirujano debía elegir una de dos opciones: cirugía de urgencia para pacientes con dolor abdominal agudo y con complicaciones asociadas con el tumor (torsión, ruptura, hemorragias), y cirugía programada para trastornos endocrinos, quistes ováricos y tumores sin dolor abdominal.^{2,3} La cirugía de ovarios en la niñez puede poner en riesgo la futura fertilidad, ya sea por la extracción de tejido ovárico normal o por la formación de adherencias. Por lo tanto, los objetivos quirúrgicos deben consistir en conservar el tejido ovárico y en reducir al mínimo la formación de adherencias.⁴

En este estudio retrospectivo, se analiza la experiencia clínica y el resultado de la cirugía en tres patologías diferentes de tumores ováricos durante un período de 13 años, en niñas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo se realizó solamente con 56 pacientes quirúrgicas con diagnóstico de tumor ovárico menores de 17 años, entre enero de 2004 y diciembre de 2016, en el hospital universitario Gazi Üniversitesi. Se analizaron los exámenes de diagnóstico, las radiografías abdominopélvicas, las ecografías, las RMN/TC y los marcadores tumorales con el objeto de detectar masas complejas o sólidas con signos ecogénicos, que tuvieran gran tamaño y signos endocrinológicos tales como pubertad precoz. Las cirugías se realizaron de forma urgente o programada, conforme al cuadro clínico. Se consideró como enfoque conservador una resección simple del quiste, con desrotación si estaba asociado con torsión anexial; por otro lado, el enfoque radical consistió en la SO, que incluía la trompa de Falopio si esta estaba afectada.^{2,3} Los quistes ováricos en los fetos desaparecen, pero presentan complicaciones como hemorragia intraquística, torsión, atrapamiento por hernia o, en casos raros, un efecto tumoral, dificultad respiratoria o hidronefrosis. En general, la operación se recomienda solamente para los quistes que aumentan de tamaño o persisten durante ≥ 4 meses. Los riesgos prequirúrgicos de cáncer que deben tenerse en cuenta incluyen la edad de la paciente, y las características y el volumen del tumor. Si al cirujano le preocupa la posibilidad de que un quiste sea maligno, debe realizar una laparotomía para facilitar la resección del tumor intacto y los procedimientos de estadificación indicados. Además, debe considerarse la laparotomía para los quistes funcionales cuyo tamaño sea de más de 8 a 10 cm. Por lo general, el diagnóstico y el curso de la cirugía se determinan mediante el examen de la pieza de biopsia que se extrae durante la operación para el reconocimiento del cáncer de ovario. Por lo tanto, el diagnóstico de la pieza de biopsia de los tumores ováricos es importante, en especial en adolescentes que pueden tratarse de forma conservadora para mantener la fertilidad.⁵⁻⁹ Los quistes simples suelen supervisarse, porque la mayoría de ellos remiten espontáneamente y desaparecen en 4 a 8 semanas. Sin embargo, si durante la supervisión el quiste causa un dolor considerable, persiste más de 8 semanas o aumenta de tamaño, se justifica el tratamiento quirúrgico. La quistectomía, en la que se conserva el resto del ovario, es el tratamiento quirúrgico preferido para un quiste funcional.⁷⁻⁹

Después del diagnóstico patológico, los 56 casos

se clasificaron como patologías ováricas funcionales, epiteliales y germinales. Se analizaron la edad, los síntomas y los signos, la situación en relación con la menarquia, el tamaño del tumor y la ubicación en cada paciente. Se compararon las diferencias entre los datos. Los resultados numéricos de las pacientes se expresaron como media \pm desviación estándar (DE). Para examinar las diferencias entre los grupos, se utilizaron la prueba de χ^2 y de ANOVA.

RESULTADOS

La edad de las pacientes varió de 4 meses a 17 años (media 12,18 años) (mediana de edad= 14 años). Participaron 22 pacientes premenárquicas y 34 pacientes menárquicas. La duración de los síntomas osciló de 0 a 365 días (media= 52,05). La presentación más frecuente fue el dolor abdominopélvico (48 casos), seguido de hinchazón abdominal y pélvica (tumor) (21 casos; 37,5%), (Tabla 1). En dos casos de tumor ovárico intrauterino, la cirugía no logró que el tumor desapareciera ni que se redujera durante los períodos de seguimiento. Se realizó una resección programada del quiste en una paciente de 7 años con pubertad precoz que tenía un quiste de 2 cm en el ovario derecho. No hubo pruebas de patologías endocrinológicas ni de otro tipo. Cinco pacientes presentaron irregularidades menstruales. Algunas pacientes presentaban más de un síntoma. En su mayoría, los tumores eran unilaterales, quísticos o sólidos/quísticos, y variaban en tamaño de 2 a 35 cm (media 10,46). Además, 2 pacientes presentaron lesiones bilaterales, y las 54 restantes se dividieron de forma equitativa entre el lado derecho e izquierdo (Tabla 1). Se realizó una cirugía de urgencia en 19 pacientes (33,9%) y una cirugía programada en las demás pacientes (n= 37; 66,1%). Se practicó una SO en 38 pacientes (solo 3 ovariectomías) y una resección del quiste (CE) en 18 pacientes. Seis resecciones se realizaron de forma laparoscópica (Tabla 1).

Se dividió a las pacientes en tres grupos: 25 con lesiones funcionales, 18 con lesiones ováricas epiteliales y 13 con tumores germinales. En estos grupos, fueron más frecuentes los quistes foliculares, los cistoadenomas serosos y los teratomas, respectivamente. Se compararon los hallazgos y los parámetros de estos tres grupos. No hubo diferencias entre los tres grupos con respecto a la menarquia ($p > 0,05$). Sin embargo, el grupo de lesiones funcionales presentó síntomas a una edad inferior que los

otros grupos ($11,13 \pm 5,35$ años) ($p < 0,005$). El tamaño del tumor también fue más pequeño en este grupo ($7,60 \pm 3,46$ cm) que en los otros dos grupos ($p = 0,011$). Se observó torsión ovárica en 21 (37,5%) pacientes. Se diagnosticaron dos casos de torsión relacionada con el quiste en el período intrauterino, y se realizó un seguimiento. Se encontró que, en estos casos, flotaban libremente dentro del abdomen debido a torsión sin ningún

tipo de adherencias (al modo de los parásitos) y con pedículos vasculares sin ninguna elevación de los marcadores ni alteraciones en el tamaño (5 y 7 cm). La torsión fue superior en el grupo de lesión ovárica funcional ($n = 15$; 71,4%), seguido del grupo de tumores germinales ($n = 5$; 23,8%) y de lesiones epiteliales ($n = 1$; 4,8%) ($p = 0,004$, $p = 0,001$, respectivamente). Se halló que la torsión fue estadísticamente significativa en 13 (59,1%)

TABLA 1, Características de las pacientes (n= 56)

	Lesiones funcionales (n= 25) 44,6%					Tumores epiteliales (n= 18) 32,1%					Tumores germinales (n= 13) 23,2%		Total	
	Quiste del cuerpo lúteo	Quiste hemorrágico	Quiste folicular	Quiste paraovárico	Torsión solamente	Cistoadenoma seroso	Cistoadenoma mucinoso	Quiste mucinoso	Quiste seroso	Cistoadenofibroma seroso, adenofibroma	mCarcinoma de células claras	Teratoma	mCortiocarcinoma	
Cantidad	6	7	8	1	3	7	6	1	2	1	1	12	1	56
Edad	11,13±5,35 Mediana de edad=13					13±4,29 Mediana de edad=14					13,07±4,48 Mediana de edad=15		12,18±4,84 Mediana de edad=14	
Duración	41,68 ±90,47					49,00±86,03					76,23±52,99		52,03±81,62	
Tamaño	7,60 ±3,46 ^z					12,88±8,25					12,61±6,73		10,46±6,556	
Estudios de RMN/TC	10					15					11		36	
Análisis de marcadores tumorales	5					16					10		31	
Menarquia ^e	12/13 48% /52%					7/11 38,9% /61,1%					3/10 23,1% /76,9%		22/34 39,3% /60,7%	
Torsión ^e	10/15 40% /60% [@]					13/5 72,2% /27,8 [@]					12/1 92,3% /7,7% [@]		35/21 62,5% /37,5%	
Tumor	21/4 84% /716%					9/9 50% /50%					5/8 38,5% /61,5%		35/21 62,5% /37,5%	
Dolor	6/19 24% /76%					2/16 11,1% /88,9%					0/13 0% /100%		8/48 14,3% /85,7%	
Vómitos	23/2 92% /8%					17/1 94,4% /5,6%					13/0 100% /0%		53/3 94,6% /5,4%	
Irregularidades menstruales	23/2 92% /8%					16/2 88,9% /11,1%					12/1 92,3% /7,7%		51/5 91,1% /8,9%	
Otros síntomas	22/3 88%-12%					17/1 94,4%-5,6%					13/0 100%-0%		52/4 92,9%-7,1%	
Ubicación	I=11(44%) D=14(56%)					I=10(55,6%) D=7(38,9%) B=1(5,6%)					I=6(46,2%) D=6(46,2%) B=1(7,7%)		I=27(48,2%) D=27(48,2%) B=2(3,6%)	
Cirugía de urgencia	12					6					1		19	
Tipo de cirugía ^r	SO=11(44%) CE=14(56%)					SO=14(77,8%) CE=4(22,2%)					SO=13(100%) CE=0 (0%)		SO=38(67,9%) CE=18(32,1%)	
Cirugía de urgencia	5	2	1	1	3	3	2	0	1	0	0	1	0	19(33,9%)

Distribución de las 56 lesiones ováricas, edad (mediana, media ± DE, años), duración (media ± DE, días), tamaño (media ± DE, cm), estudios de RMN/TC, análisis de marcadores tumorales, situación en relación con la menarquia, torsión -/+, tumor -/+, dolor -/+, vómitos -/+, irregularidades menstruales -/+, otros síntomas -/+ (quiste intrauterino, aumento de peso, pubertad precoz), ubicación (derecha/izquierda/bilateral), tipo de cirugía y cirugía de urgencia en todos los grupos.
@, €, Σ, ≠ $p < 0,05$; M= malignidad.

de las pacientes premenárquicas, pero en solo 8 (23,5%) de las pacientes menárquicas ($p= 0,007$). La media de edad fue de 10,44 años en los casos de torsión, y de 13,22 años en los casos de no torsión, independientemente del grupo ($p= 0,036$). No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto al dolor informado en la primera consulta ($p > 0,05$), pero la hinchazón fue más frecuente en los grupos de lesiones epiteliales y tumores germinales ($p= 0,009$) (Tabla 1). En las pacientes premenárquicas, se halló que la torsión ovárica fue más frecuente, y el tiempo de espera y el tamaño del tumor fueron inferiores ($p= 0,007$, $p= 0,004$, $p= 0,048$, respectivamente). En el grupo de lesiones funcionales, fue más frecuente la resección del quiste, y la ovariectomía tuvo mayor prevalencia estadística en los otros dos grupos ($p= 0,001$). Además, en el grupo de pacientes premenárquicas, el tiempo de espera fue menor que en el grupo de pacientes menárquicas ($27,68 \pm 36,03$ y $67,82 \pm 98,11$ días) ($p= 0,004$). Esto puede atribuirse a que hubo más casos de torsión entre las pacientes premenárquicas. Además, en el grupo de pacientes premenárquicas se observaron tumores de menor tamaño ($7,90 \pm 3,98$ y $12,11 \pm 7,36$ cm) ($p= 0,048$). El tamaño del tumor fue de $6,61 \pm 2,85$ cm en el grupo de pacientes que fueron sometidas a CE y de $12,28 \pm 7,03$ cm en el grupo de pacientes a las que se les practicó una SO, lo que fue estadísticamente significativo ($p= 0,001$). El tamaño del tumor fue más pequeño en el grupo de lesiones funcionales que en los otros dos grupos ($p= 0,011$) (Tabla 1).

Un caso interesante es el de una paciente de 13 años diagnosticada con carcinoma bilateral de células claras a la que se le practicó SO bilateral, linfadenectomía retroperitoneal y resección hepática en diferentes momentos, que representa el caso más joven de las publicaciones. En el primer ingreso, su síntoma principal era el dolor abdominal. Su concentración prequirúrgica de CA-125 era de 5543,9 U/ml (normal= 0-35). Después de que en el período posquirúrgico se detectaran concentraciones altas de CA 72-4 (129,7 U/ml [normal 0-4]), se descubrió metástasis en el hígado durante el período de seguimiento de 18 meses, y se realizó una hepatectomía irregular. La paciente murió a los 21 años. El marcador CA 72-4 es específico de los tumores gastrointestinales y mamarios, pero se eleva después de tumores ováricos metastásicos y recurrentes.¹⁰ En otro centro, se realizó un seguimiento de otro caso interesante por obesidad y aumento excesivo de peso en una paciente de 16 años. Debido a

que la paciente había subido 20 kg en 3 años, se sugirió dieta y ejercicio. Sin embargo, debido a que se detectó un tumor quístico en la ecografía, la derivaron a nuestra clínica. La RMN reveló un tumor quístico gigante que se extendía hasta la apófisis xifoides y ocupaba el área abdominal. Esta lesión quística pura no presentaba tabiques. Se hallaron concentraciones normales de los marcadores tumorales (b-HCG, AFP, CA-125); se aspiraron 17 litros de líquido del ovario izquierdo, y se realizó una salpingoovariectomía. El diagnóstico histopatológico fue quiste ovárico mucinoso.

De los 13 tumores germinales, solo uno era un coriocarcinoma; los otros 12 eran teratomas. Esta paciente de 16 años había referido hinchazón abdominal desde hacía 4 meses. Acudió al hospital debido al aumento de los síntomas, disminución de la micción y debilidad. La ecografía y la RMN abdominal mostraron un tumor sólido y quístico gigante, con elementos vasculares entre la vejiga y el nivel inferior del hígado. Las concentraciones de CA-125 y de b-HCG eran elevadas (106,4 U/ml [normal= 0-35] y 1146,9 U/ml, respectivamente). Se realizó una biopsia de diagnóstico guiada por ecografía debido al tumor avanzado que se originaba en el ovario derecho. El diagnóstico fue coriocarcinoma; se administraron 4 ciclos prequirúrgicos de quimioterapia con BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino), y el tumor se extirpó con una SO. En la actualidad, la paciente tiene 24 años y está en remisión.

Las radiografías abdominales mostraron la presencia de partículas óseas y dentales en los tumores germinales de 2 pacientes. En una paciente, los marcadores y la ecografía fueron normales, pero se hallaron bolas de pelo en el quiste durante la quistectomía laparoscópica. Se realizó una cirugía abierta de conversión y una SO izquierda. En nuestra serie, las concentraciones de los marcadores tumorales de todas las pacientes con teratoma fueron normales, excepto por un caso de niveles elevados de AFP. Las concentraciones de CA-125 y CA 72-4 fueron útiles en la determinación del medicamento y el seguimiento de la paciente con sarcoma de células claras.

DISCUSIÓN

Si bien los tumores ováricos malignos son relativamente poco frecuentes en las niñas y constituyen solo el 1% de los tumores malignos que aparecen en la niñez, los tumores ováricos en la niñez tienen una tasa de malignidad del 10%.¹¹

Las lesiones neoplásicas, que pueden ser benignas o malignas, en general se clasifican según la célula de origen: epitelial, germinal, del estroma de los cordones sexuales o metastásica.¹² Debido a que en nuestra serie tenemos solo un tumor estromal de los cordones sexuales, quisimos distinguir entre los 56 casos de lesiones ováricas epiteliales, germinales y funcionales, y comparar sus características. La neoplasia epitelial en las niñas es muy poco frecuente, pero sigue siendo parte del diagnóstico diferencial de cualquier tumor ovárico.¹³ Deprest y col., informaron que el 19,3% de todos los tumores ováricos tenían origen epitelial y que la mayoría de estos –15,9% de los tumores de todas las pacientes de las 10 series– eran malignos.¹⁴ Diamond y col., indicaron una tasa de malignidad del 9,8% para todos los subtipos de tumores ováricos, y una tasa incluso más baja, del 2,4%, para los carcinomas epiteliales malignos.¹⁵ Los autores han propuesto que la estimulación hormonal puede desencadenar estos tumores. Todos los tumores epiteliales en pacientes <14 años fueron benignos; los 8 tumores epiteliales malignos se produjeron en pacientes >15 años.¹⁶ Sin embargo, en nuestra serie, 7 de los 18 tumores epiteliales ocurrieron en pacientes premenárquicas.

El sarcoma de células claras de ovario es un trastorno poco habitual, especialmente en una paciente adolescente. Nuestra paciente de 13 años diagnosticada con sarcoma de células claras bilateral representa el caso más joven de las publicaciones. La tasa más elevada de tumores ováricos epiteliales en esta serie (32,1%) puede explicarse por el hecho de que nuestro centro es una clínica de alta complejidad a la que se derivan los casos complicados.

En los quistes simples de gran tamaño o los teratomas ováricos maduros, la tendencia a la degeneración maligna o a la coexistencia de células malignas es muy baja o nula. En vista de la posible incidencia bilateral del 12%, el tratamiento conservador parecería más adecuado que la SO abierta o laparoscópica. En conjunto, los teratomas constituyen la mitad de todas las neoplasias ováricas, y solo el 1% son teratomas inmaduros malignos.^{9,17-19}

En la serie de 521 casos clínicos de Zhang y col., se halló una media de edad de $16,3 \pm 2,2$ años. Noventa y dos de estas pacientes no tuvieron hallazgos neoplásicos, 382 tuvieron lesiones ováricas benignas, y 47, malignas. Los síntomas más frecuentes de estas pacientes fueron el dolor abdominopélvico y el trastorno menstrual, y se

halló torsión en 48 pacientes (9,2%). Sin embargo, no se separaron en grupos de pacientes.²⁰ En la serie de 424 pacientes de Oltmann, la media de edad fue de $12,5 \pm 0,26$ años, la tasa de malignidad fue del 11% y 114 de estas pacientes presentaron torsión (26%).^{1,21} La media de edad de las pacientes con torsión fue de $10 \pm 0,53$ años. Cuatro de los tumores de las pacientes con torsión eran malignos (3,5%) y 26 eran benignos (24%), mientras que el resto eran lesiones funcionales (72,5%). Este resultado apoya la hipótesis de que la torsión se presenta a una edad temprana. Se observó una malignidad del 11% en una serie de 424 tumores ováricos y del 1,8% en 707 torsiones ováricas.²¹ Nuestra tasa de malignidad (n= 2) es del 3,57%. Por lo tanto, se comprende que, en primer lugar, debe protegerse el tejido ovárico de manera satisfactoria.

En la serie de Zhang, el síntoma principal de las patologías benignas y funcionales fue el dolor, mientras que en las patologías malignas fue el dolor acompañado de hinchazón.²⁰ En nuestros grupos, se detectó hinchazón en el 61,5% de las pacientes con tumores germinales y en el 50% de las pacientes con lesiones epiteliales, pero solo en el 16% de aquellas con lesiones funcionales. Este resultado fue coherente con las publicaciones, y el tamaño promedio del tumor fue de 7,6 cm en el grupo de tumores funcionales y de 12 cm en los otros dos grupos. En la serie de Oltmann, se indicó un valor límite de 8 cm para las lesiones malignas, mientras que en Zhang el tamaño fue de $9,0 \pm 5,7$ cm en las neoplasias benignas y de $17,3 \pm 8,6$ cm en las neoplasias malignas.^{1,20} Sin embargo, por primera vez en las publicaciones, dado que las patologías ováricas de nuestra serie se dividieron en 3 grupos, se halló que los diámetros de los tumores ováricos epiteliales y germinales eran similares, de 12 cm o más; en el grupo de tumores funcionales, el tamaño fue de 7,6 cm, estadísticamente pequeño. Con mayor frecuencia, el diagnóstico prequirúrgico fue de tumor abdominopélvico. Se debe tener en cuenta la indicación de realizar análisis de marcadores tumorales ováricos antes de la cirugía, para ayudar con el manejo intraoperatorio y con el diagnóstico patológico.

En general, el tratamiento de la torsión ovárica fue la ovariectomía. Sin embargo, en la revisión de las publicaciones, diversos investigadores no hallaron pruebas que apoyen este tipo de temores asociados, por lo que en la actualidad se recomienda la detorsión como opción. Se ha demostrado que, en mujeres adultas, la función

ovárica se recupera después de la detorsión, pero no se dispone de datos en niñas.^{5,6,9} Si en el ovario de la torsión hay una zona quística, puede realizarse una quistectomía con el fin de conservar el ovario y evitar otra torsión. Desde luego que este procedimiento plantea un desafío técnico por el tamaño pequeño de los ovarios en las pacientes premenárquicas. El volumen del ovario desde el nacimiento hasta los 5 años varía de 0,75 a 0,86 cm.^{3,4}

Las 25 lesiones ováricas funcionales restantes eran quistes ováricos funcionales de más de 5 cm que no se redujeron en tamaño. Siete pacientes presentaron quistes con torsión ovárica, y los ovarios se protegieron mediante detorsión y quistectomía, sin realizar una ovariectomía. Los quistes simples suelen supervisarse, porque la mayoría de ellos remiten espontáneamente y desaparecen en 4 a 8 semanas. Sin embargo, si durante la supervisión el quiste causa un dolor considerable, persiste más de 8 semanas o aumenta de tamaño, se justifica el tratamiento quirúrgico. La quistectomía, en la que se conserva el resto del ovario, es el tratamiento quirúrgico preferido para un quiste funcional en mujeres en edad reproductiva. La mayoría de los quistes funcionales pueden extraerse de forma laparoscópica.^{4,5,9}

En esta serie, a las pacientes con lesiones funcionales se les practicó una resección del quiste (56%); la resección del quiste se realizó solo en el 22% de las pacientes del grupo con lesiones epiteliales, y se realizó una SO en todas las pacientes con tumores germinales.

Se practicaron ovariectomías debido a la necrosis ovárica causada por la torsión y al dolor abdominal agudo y la torsión que se presentaron en los casos de emergencia, ya que no se pudo detectar tejido ovárico intacto en el tumor epitelial o germinal.

En la serie de Oltmann, la tasa de malignidad fue del 22% en las pacientes de 1 a 8 años y del 10% en las pacientes mayores de 8 años, mientras que, en nuestra serie, las dos pacientes con tumores malignos tenían 13 y 17 años.¹ La diferencia puede estar relacionada con la cantidad relativamente escasa de pacientes en nuestro estudio.

Se considera que la torsión y las lesiones ováricas quísticas (funcionales) son frecuentes en la edad premenstrual, y las lesiones malignas son muy raras en todos los grupos etarios durante la niñez, por lo que se recomienda la cirugía de protección ovárica. ■

REFERENCIAS

- Oltmann SC, Garcia N, Barber R, y col. Can we preoperatively risk stratify ovarian masses for malignancy? *J Pediatr Surg* 2010;45(1):130-4.
- Spinelli C, Pucci V, Strambi S, y col. Treatment of ovarian lesions in children and adolescents: a retrospective study of 130 cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(3):199-206.
- Spinelli C, Strambi S, Liloia C, y col. Update on the surgical management of ovarian neoplasms in children and adolescents: analysis on 32 cases. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(10):787-91.
- Quint EH, Smith YR. Ovarian surgery in premenarchal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12(1):27-9.
- Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, y col. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):395-9.
- Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, y col. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001;36(5):693-9.
- McCarthy JD, Erickson KM, Smith YR, y col. Premenarchal ovarian torsion and elevated CA-125. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23(1):e47-50.
- Morowitz M, Huff D, von Allmen D. Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):331-5.
- Karpelowsky JS, Hei ER, Matthews K. Laparoscopic resection of benign ovarian tumours in children with gonadal preservation. *Pediatr Surg Int* 2009;25(3):251-4.
- Mariampillai AI, Cruz JPD, Suh J, y col. Cancer Antigen 72-4 for the Monitoring of Advanced Tumors of the Gastrointestinal Tract, Lung, Breast and Ovaries. *Anticancer Res* 2017;37(7):3649-56.
- Abbas PI, Dietrich JE, Francis CA, y col. Ovarian-sparing surgery in pediatric benign ovarian tumors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29(5):506-10.
- Savasi I, Lacy JA, Gerstle JT, y col. Management of ovarian dermoid cysts in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(6):360-4.
- Tsai JY, Saigo PE, Brown C, y col. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 2001;91(11):2065-70.
- Deprest J, Moerman P, Corneille P, y col. Ovarian borderline mucinous tumor in a premenarchal girl: review on ovarian epithelial cancer in young girls. *Gynecol Oncol* 1992;45(2):219-24.
- Diamond MP, Baxter JW, Peerman CG Jr, y col. Occurrence of ovarian malignancy in childhood and adolescence: a community-wide evaluation. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):858-60.
- Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30(3):713-9.
- Comerci JT Jr, Licciardi F, Bergh PA, y col. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):22-8.
- Shalev E, Bustan M, Romano S, y col. Laparoscopic resection of ovarian benign cystic teratomas: experience with 84 cases. *Hum Reprod* 1998;13(7):1810-2.
- Azizkhan RG, Caty MG. Teratomas in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1996;8(3):287-92.
- Zhang M, Jiang W, Li G, y col. Ovarian masses in children and adolescents - an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(3):e73-7.
- Oltmann SC, Fischer A, Barber R, y col. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg* 2010;45(1):135-9.

Ovarian masses in infant-juvenile age

Kaan Sonmez, M.D.^a, Zafer Turkyilmaz, M.D.^a, Ramazan Karabulut, M.D.^a and A.Can Basaklar, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. The appropriate surgical treatment to pediatric patients with ovarian lesions are heterogeneous and ovarian preservation is desirable in children. The aim of this study is to discuss findings related to a set of patients who were operated on for ovarian lesions.

Patients and methods. A retrospective study carried out in 13 years on 56 patients under the age of 17. These patients were divided into 3 groups according to ovarian pathologic diagnosis: 25 with functional (cysts and torsion), 18 with epithelial ovarian lesions and 13 with germ cell tumours. These three groups were compared in terms of menarche, torsion, age, duration, size, pain, mass, vomiting, irregular menstruation, location and operation type.

Results. Follicle cysts, serous cyst adenomas and teratomas were the most common in these groups. The mean age of the patients was 12.18±4.84 years. The most common symptoms and signs were abdominal-pelvic pain (85.7%) and swelling (37.5%). Torsion was seen in 21 patients (37.5%), mean mass size was found to be 10.46±6.55 cm. A salpingo-oophorectomy (SO) was performed in 38 patients and cyst excision (CE) was performed in 18 patients. In premenarcheal cases, torsion was seen more in menarcheal cases and in the functional lesion group. CE was performed more often in the functional and tSO was performed often in the epithelial and germ cells groups.

Conclusion. Torsion and functional ovarian pathologies are thought to be common in premenstrual ages and malign lesions are very rare in all age groups so we recommend ovarian protective surgery should be preferred.

Key words: ovarian neoplasms, benign, malignancy, surgery, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e359>

a. Gazi University,
Faculty of Medicine,
Department of
Pediatric Surgery,
Ankara, Turkey.

E-mail address:
Ramazan Karabulut, M.D.:
karabulutr@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-7-2017
Accepted: 9-19-2017

INTRODUCTION

Ovarian neoplasms are uncommon and occur in 2.6/100,000 girls per year and malignant neoplasms about 1% of all children cancers. The etiologies of ovarian enlargement in childhood include functional cysts, ovarian torsion and malignant and benign neoplasms.¹ Ovarian lesions come to hospital in a variety of ways.

Patients may present with acute abdominal pain and signs of acute appendicitis' with precocious puberty, masculinization, or endocrine disturbance, a pelvic or abdominal mass and concerns of malignancy. The diagnostic study included abdominal ultrasonography (US), Doppler-US and in selected patients magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) and tumor markers (CA-125, AFP, b-HCG). The surgeon have to choose two routes: emergency surgery for patients with acute abdominal pain and with a mass associated complications (torsion, rupture, hemorrhages) and elective surgery for endocrine disturbance, ovarian cysts and mass without abdominal pain.^{2,3} Ovarian surgery in childhood can result in compromised future fertility, either from the removal of normal ovarian tissue or from adhesion formation. Therefore, preservation of ovarian tissue as well as minimization of adhesion formation should be surgical goals.⁴

This retrospective study reviews the clinical experience and outcome operative treatment of three different pathologic ovarian masses in children during the past 13-years period.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective study was performed only operated 56 patients under 17 years old between January 2004 and December 2016 with a diagnosis of an ovarian mass in our Medical Faculty Hospital of Gazi University. We analyzed the diagnostic exams, abdominopelvic-X ray, US and MRI/CT and tumor markers for masses that were complex or solid with echogenic signs, those with huge size and endocrinologic signs such as precocious puberty. Surgeries were done in emergency or elective

To cite: Sonmez K, Turkyilmaz Z, Karabulut R, et al. Ovarian masses in infant-juvenile age. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e359-e364.

surgery, conforming to clinical presentation. We considered as conservative approach a simple CE, with untwisting if adnexal torsion was associated; the radical approach, instead, consisted in the SO and, if involved, of the fallopian tube.^{2,3} Ovarian cysts in fetuses are resolve but they become complicated by intracystic hemorrhage, torsion, incarceration in a hernia, or, rarely, by a mass effect and respiratory distress or hydronephrosis. In general, operation has been advocated only for those cysts that increase in size or persist for ≥ 4 months. Preoperative risks for malignancy that should be considered include the patient's age, the characteristics of the mass and the tumour's volume. If the surgeon is concerned that a cyst might be malignant, laparotomy should be performed to facilitate intact removal and staging procedures as indicated. Additionally, laparotomy should be considered for functional cysts larger than 8 to 10 cm. The diagnosis and the course of the surgery are usually determined by frozen section examination during the operation for the recognition of ovarian cancer. Therefore, the frozen section diagnosis of ovarian tumours is important, especially in adolescents who may be managed conservatively in order to preserve fertility.⁵⁻⁹ Simple cysts are routinely observed for resolution, because most are self-limiting and disappear within 4 to 8 weeks. If the cyst causes significant pain, persists beyond 8 weeks, or enlarges with observation, however, surgical management is warranted. Cystectomy, with reservation of the remaining ovary, is the preferred operative management of a functional cyst.⁷⁻⁹

Fifty-six cases were classified as functional, epithelial and germ cell ovarian pathologies after pathologic diagnosis. The age, symptom(s) and sign(s), menarche status, mass size and localization of each patient was analysed. Differences between the informations were compared. Patients' numerical results were stated as mean \pm standard deviation(SD). Anova and Chi-Square tests were used to test de differences between the groups; $p < 0.05$ was taken as statistically significant.

RESULTS

The patients' ages ranged from 4 months to 17 years (mean 12.18) (median age= 14 years) Twenty-two of these patients were premenarcheal, while 34 were menarcheal. The duration of complaints ranged from 0 to 365 (mean= 52.05) days. The most common

presentation was abdominal/pelvic pain (48 cases), followed by abdominal and pelvic swelling (mass) (21 cases,37.5%), (Table 1). Two cases of intrauterine ovarian mass operated for their masses did not disappear or shrinking in the follow-up periods. Elective CE was performed for precocious puberty patient who was 7 years old and had a 2 cm cyst in her right ovary. There was no evidence of endocrinologic and other pathologies. Five patients experienced menstrual irregularity. Some patients had more than one complaint. The masses were mostly unilateral, cystic, or solid/cystic and ranged in size from 2 to 35 cm (mean 10.46). In addition, 2-patients experienced bilateral lesions and the remaining 54 were split equally into right and left side (Table 1). Urgent surgery was performed in 19-patients (33.9%) and other patients (n= 37; 66.1%) were operated electively. A SO was performed in 38-patients (only 3 oophorectomies) and CE was performed in 18 patients. Six of the CE were done laparoscopically (Table 1).

Patients were divided into three groups: 25 functional, 18 epithelial ovarian lesions and 13 germ cell tumours. Follicle cysts, serous cyst adenomas and teratomas were the most common in these groups, respectively. The findings and parameters of these three groups were compared. There was no difference between the three groups with regard to menarche ($p > 0.05$). However, the age at which the functional group presented with symptoms was younger than in the other groups (11.13 ± 5.35 y) ($p < 0.005$). The size of the mass was also smaller in this group (7.60 ± 3.46 cm) than it was in the other two groups ($p = 0.011$). Ovarian torsion was seen in 21(37.5%) patients. Two cases of cyst-related torsion were diagnosed in intrauterine period and followed. These cases were found to be free floating inside the abdomen due to torsion without any attachments (parasitically) and vascular pedicle without any marker elevations or alterations in size (5 and 7 cm). Torsion was highest in the functional ovarian group (n= 15, 71.4%), followed by the germ cells (n= 5, 23.8%) and epithelial groups (n= 1, 4.8%) ($p = 0.004$, $p = 0.001$, respectively). Torsion was found to be statistically significant in 13, 59.1% of the premenarcheal patients but in only 8, 23.5% of the menarcheal patients ($p = 0.007$). The mean age of the torsion cases was 10.44 years and non-torsion cases was 13.22, regardless of the group ($p = 0.036$). There was no difference between the groups in terms of pain at first visit ($p > 0.05$), whereas swelling was more

frequent in the epithelial and germ cell groups ($p=0.009$) (Table 1). Ovarian torsion was found to be more frequent, waiting time and mass size were found to be less in premenarcheal patients ($p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.048$ respectively). CE was performed more often in the functional group and SO was statistically more prevalent in the other two groups ($p=0.001$). In addition, in the premenarcheal group, there was less waiting time than in the menarcheal group (27.68

± 36.03 and 67.82 ± 98.11 days) ($p=0.004$). This situation can be attributed to frequent torsion in premenarcheal girls. In addition, a smaller mass size is seen in premenarcheal girls (7.90 ± 3.98 and 12.11 ± 7.36 cm) ($p=0.048$). The mass size in the CE operation was 6.61 ± 2.85 cm and 12.28 ± 7.03 cm in the SO operation, which was statistically significant ($p=0.001$). The size of the mass was smaller in functional lesion group than the other two groups ($p=0.011$) (Table 1).

TABLE 1. Characteristics of patients (n= 56)

	Functional lesions (n= 25) 44.6%					Epithelial tumors (n= 18) 32.1%					Germ cell tumors (n= 13) 23.2%		Total	
	Corpus luteum cyst	Hemorrhagic cyst	Follicular cyst	Paraovarian cyst	Only Torsion	Serous cystadenom	Mucinous cyst adenom	Mucinous cyst	Serous cyst	Serous	mClear cell carcinoma	Teratoma	mChoriocarcinoma	
Number	6	7	8	1	3	7	6	1	2	1	1	12	1	56
Age	11.13 \pm 5.35 Median age=13					13 \pm 4.29 Median age=14					13.07 \pm 4.48 Median age=15		12.18 \pm 4.84 Median age=14	
Duration	41.68 \pm 90.47					49.00 \pm 86.03					76.23 \pm 52.99		52.03 \pm 81.62	
Size	7.60 \pm 3.46 Σ					12.88 \pm 8.25					12.61 \pm 6.73		10.46 \pm 6.556	
MRI/CT workings	10					15					11		36	
Tumor markers workings	5					16					10		31	
Menarche ϵ	12/13 48%/52%					7/11 38.9%/61.1%					3/10 23.1%/76.9%		22/34 39.3%/60.7%	
Torsion ϵ	10/15 40%/60% \oplus					13/5 72.2%/27.8 \oplus					12/1 92.3%/7.7% \oplus		35/21 62.5%/37.5%	
Mass	21/4 84%/716%					9/9 50%/50%					5/8 38.5%/61.5%		35/21 62.5%/37.5%	
Pain	6/19 24%/76%					2/16 11.1%/88.9%					0/13 0%/100%		8/48 14.3%/85.7%	
Vomitting	23/2 92%/8%					17/1 94.4%/5.6%					13/0 100%/0%		53/3 94.6%/5.4%	
Menstruel irregularity	23/2 92%/8%					16/2 88.9%/11.1%					12/1 92.3%/7.7%		51/5 91.1%/8.9%	
Other symptom	22/3 88%-12%					17/1 94.4%-5.6%					13/0 100%-0%		52/4 92.9%-7.1%	
Location	L=11(44%) R=14(56%)					L=10(55.6%) R=7(38.9%) B=1(5.6%)					L=6(46.2%) R=6(46.2%) B=1(7.7%)		L=27(48.2%) R=27(48.2%) B=2(3.6%)	
Urgent surgery	12					6					1		19	
Surgical type ϵ	SO=11(44%) CE=14(56%)					SO=14(77.8%) CE=4(22.2%)					SO=13(100%) CE=0 (0%)		SO=38(67.9%) CE=18(32.1%)	
Urgent Surgery	5	2	1	1	3	3	2	0	1	0	0	1	0	19(33.9%)

Distribution of 56 ovarian lesions, age (median,mean \pm SD,year), duration time (mean \pm SD, day), size (mean \pm SD, cm), MRI/CT working, tumor markers, workings, menarche status, torsion -/+, mass-/, pain-/, vomiting-/, menstruel irregularity-/, other symptoms-/+ (intrauterine cyst, weight gain, precocious puberty), location (right/left/bilaterally), surgical type and urgent surgery of all group.

@, ϵ , Σ , \neq = $p < 0.05$, M= malignancy.

Interestingly, in the youngest case in the literature, a 13-year-old patient diagnosed with bilateral clear-cell carcinoma underwent a bilateral SO, retroperitoneal lymph node dissection and hepatic resection at different times. Her main complaint was abdominal pain in first admission. Her preoperative CA-125 level was 5543,9 U/ml (normal=0-35). After the post surgical period detected high levels of CA 72-4 (129,7 U/ml (normal (0-4))), liver metastasis was discovered at the 18-month follow-up, and an irregular hepatectomy was done. The patient died aged 21. CA 72-4 is specific for gastrointestinal and mamarian tumors. But it elevates after metastatic and recurrent ovarian tumor.¹⁰ Another interesting case was followed in another centre for obesity and excessive weight gain in a 16-year-old girl. Since the patient had gained 20 kg in 3 years, diet and exercise was suggested. However, because of the cystic mass discovered in her US, she was referred to our clinic. MRI revealed a giant cystic mass extending into the xiphoid process and filling the abdominal area. This pure cystic lesion did not contain septa. Tumour markers (b-HCG, AFP, CA-125) were at normal levels, 17 litres of fluid were aspirated from the left ovary and a salpingo-oophorectomy was done. Histopathologic diagnosis was a mucinous ovarian cyst.

In 13 of the germ cell tumours, only one was a choriocarcinoma, while 12 of them were teratomas. This 16-year-old patient had complained of a 4-months abdominal swelling. She applied for hospital due to increased complaints, decreased urination and weakness. Abdominal MRI and US revealed a giant cystic and solid mass with vascular elements between bladder to inferior level of liver. Her CA-125 and b-HCG were elevated (106.4 U/ml [normal= 0-35] and 1146.9 mIU/ml, respectively). US guided diagnostic biopsy was performed because of advanced tumor originating from right over. Her diagnosed was choriocarcinoma and preoperative 4 cycles of BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) chemotherapy was given and tumor removed with SO. The patient is in remission and now she is 24 years old.

Abdominal X-rays showed the presence of bone and tooth particles in the germ cells tumours of 2 patients. In one patient, the markers and US were normal, but hairballs were found in the cyst during the laparoscopic cystectomy and conversion open surgery and left SO was done. In our series, all teratoma patients except one AFP elevation and the others tumour marker levels

were normal. CA 125 and CA 72-4 levels were useful in the medication and follow-up of the clear-cell sarcoma patient.

DISCUSSION

Although ovarian malignancy is relatively rare in children and constitutes only 1% of all childhood malignancies, ovarian masses in childhood do have a 10% malignancy rate.¹¹ Neoplastic lesions, which may be benign or malignant, are generally categorized according to their cell of origin: epithelial, germ cell, sex cord-stromal, or metastatic.¹² Since we have only one sex cord-stromal tumour in our series, we wanted to distinguish between the 56 cases of epithelial, germ cell and functional ovarian lesions and compare their characteristics. Epithelial neoplasia in children is very rare but remains part of the differential diagnosis of any ovarian mass.¹³ Deprest et al. reported that 19.3% of all ovarian tumours were epithelial in origin, and in the majority of these-15.9% of tumours in all patients from the 10 series- were malignant.¹⁴ Diamond et al. cited a 9.8% malignancy rate for all subtypes of ovarian tumours and an even lower rate of 2.4% for malignant epithelial carcinomas.¹⁵ Authors have postulated that hormonal stimulation may trigger the development of this tumours. All epithelial tumours in patients aged < 14 years were benign, whereas the 8 malignant epithelial tumours occurred in patients aged > 15 years.¹⁶ However, in our series, 7 of the 18 epithelial tumours were found in premenarcheal patients.

Malignant clear-cell sarcoma of the ovary, especially in an adolescent patient, is a rare disorder. Our 13-year-old patient diagnosed with bilateral clear-cell sarcoma is the youngest case in the literature. The higher rate of epithelial ovarian tumours in this series (32.1%) may be explained by the fact that our centre is a tertiary clinic and complicated cases are referred to us.

In large simple cysts or mature ovarian teratomas, there is little or no tendency for malignant degeneration or coexistence of malignant cells. In the light of a potential bilateral incidence of 12%, conservative therapy would seem more appropriate than open or laparoscopic SO. Collectively, teratomas constitute half of all ovarian neoplasms and only 1% of these are malignant immature teratomas.^{9,17-19}

A mean age of 16.3 ± 2.2 years was found in Zhang et al.'s 521 disease series. Ninety-two of these patients had non-neoplastic lesions, 382 were benign and 47 were malignant ovarian

lesions. Abdominal pelvic pain and menstrual disorder were the most common symptoms in these patients, while torsion was found in 48 patients (9.2%). However, they were not separated by patient groups.²⁰ In Oltmann's 424 patient series, the mean age was 12.5 ± 0.26 years, the malignancy rate was 11% and 114 of these patients had torsion (26%).^{1,21} The mean age of the torsion patients was 10 ± 0.53 . Four of the torsion patients' tumours were malignant (3.5%) and 26 were benign (24%), while the remainder were functional lesions (72.5%). This result supports the hypothesis that torsion is seen at an early age. Malignancy was observed to be 11% in a 424 ovarian mass series and 1.8% in 707 ovarian torsions.²¹ Our malignancy rate (n= 2) is 3.57%. It is therefore understood that ovarian tissue protection must first be achieved.

The primary symptom of benign and functional pathologies was pain, while in malignant pathologies it was pain accompanied by swelling in Zhang's series.²⁰ In our groups, swelling were detected 61.5% in the germ cell and 50% in the epithelial cells, respectively, and only 16% in the functional ones. This result was consistent with the literature and the average mass size was 7.6 cm in the functional group and 12 cm in the other two groups. In Oltmann's series, cut-off values were given as 8 cm of the mass for malignant lesions, while Zhang was found in the benign neoplasm of 9.0 ± 5.7 cm and 17.3 ± 8.6 cm in the malignant ones.^{1,20} However, the first time in the literature, as the ovarian pathologies in our series separated into 3 groups, the ovarian tumour diameters of epithelial and germ cell tumours were found to be close to each other and 12 cm above; the functional group was 7.6 cm, respectively, to be statistically small. Most commonly, the preoperative diagnosis was an abdominopelvic mass. Consideration should be given to order preoperatively ovarian tumour markers to help with intraoperative management and pathological diagnosis.

The treatment for ovarian torsion was usually oophorectomy. However, several investigators have found no evidence to support this fear in their review of the literature, and now detorsion is advocated as an option. Ovarian function has been shown to recover after detorsion in adults although no data are available in children.^{5,6,9} If a cystic area is present in the twisted ovary, then a cystectomy can be performed in an attempt to save the ovary and to prevent another torsion. Of course, this procedure is technically challenging

because of the small size of the ovaries in premenarcheal patients. The ovarian volume from birth to 5 years of age varies between 0.75 and 0.86 cm.^{3,4}

The remaining 25 functional ovarian lesions were functional ovarian cysts which were larger than 5 cm and not reducing in size. There were cysts with ovarian torsion in 7 patients and the ovaries were protected by detorsion and cystectomy without doing an oophorectomy. Simple cysts are routinely observed for resolution, because most are self-limiting and disappear within 4 to 8 weeks. If the cyst causes significant pain, persists beyond 8 weeks, or enlarges with observation, however, surgical management is warranted. Cystectomy, with reservation of the remaining ovary, is the preferred operative management of a functional cyst in women of reproductive age. Most functional cysts can be removed laparoscopically.^{4,5,9}

In this series, patients with functional lesions were treated with CE (56%), CE was done in only 22% of the epithelial group and SO was done in all of the germ cell patients.

Oophorectomies were performed because of ovarian necrosis due to torsion and due to the acute abdominal pain and torsion experienced in emergency cases, due to the inability to detect intact ovarian tissue in the epithelial or germ cell tumour.

In the Oltmann series, the malignancy rate was 22% in patients aged 1 to 8 years and 10% in patients over 8, whereas ages in our series age of two malignant cases were 13 and 17 years respectively.¹ This difference may be related to the relatively small number of patients included in our study.

In premenstrual age, cystic ovarian (functional) lesions and torsion should be considered as frequent and malign lesions are very rare in all age groups of children so we recommend ovarian protective surgery should be preferred. ■

REFERENCES

1. Oltmann SC, Garcia N, Barber R, et al. Can we preoperatively risk stratify ovarian masses for malignancy? *J Pediatr Surg* 2010;45(1):130-4.
2. Spinelli C, Pucci V, Strambi S, et al. Treatment of ovarian lesions in children and adolescents: a retrospective study of 130 cases. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(3):199-206.
3. Spinelli C, Strambi S, Liloia C, et al. Update on the surgical management of ovarian neoplasms in children and adolescents: analysis on 32 cases. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(10):787-91.
4. Quint EH, Smith YR. Ovarian surgery in premenarchal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12(1):27-9.

5. Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, et al. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):395-9.
6. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001;36(5):693-9.
7. McCarthy JD, Erickson KM, Smith YR, et al. Premenarchal ovarian torsion and elevated CA-125. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23(1):e47-50.
8. Morowitz M, Huff D, von Allmen D. Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):331-5.
9. Karpelowsky JS, Hei ER, Matthews K. Laparoscopic resection of benign ovarian tumours in children with gonadal preservation. *Pediatr Surg Int* 2009;25(3):251-4.
10. Mariampillai AI, Cruz JPD, Suh J, et al. Cancer Antigen 72-4 for the Monitoring of Advanced Tumors of the Gastrointestinal Tract, Lung, Breast and Ovaries. *Anticancer Res* 2017;37(7):3649-56.
11. Abbas PI, Dietrich JE, Francis CA, et al. Ovarian-sparing surgery in pediatric benign ovarian tumors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29(5):506-10.
12. Savasi I, Lacy JA, Gerstle JT, et al. Management of ovarian dermoid cysts in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(6):360-4.
13. Tsai JY, Saigo PE, Brown C, et al. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years. *Cancer* 2001;91(11):2065-70.
14. Deprest J, Moerman P, Corneillie P, et al. Ovarian borderline mucinous tumor in a premenarchal girl: review on ovarian epithelial cancer in young girls. *Gynecol Oncol* 1992;45(2):219-24.
15. Diamond MP, Baxter JW, Peerman CG Jr, et al. Occurrence of ovarian malignancy in childhood and adolescence: a community-wide evaluation. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):858-60.
16. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30(3):713-9.
17. Comerci JT Jr, Licciardi F, Bergh PA, et al. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):22-8.
18. Shalev E, Bustan M, Romano S, et al. Laparoscopic resection of ovarian benign cystic teratomas: experience with 84 cases. *Hum Reprod* 1998;13(7):1810-2.
19. Azizkhan RG, Caty MG. Teratomas in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1996;8(3):287-92.
20. Zhang M, Jiang W, Li G, et al. Ovarian masses in children and adolescents - an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(3):e73-7.
21. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, et al. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg* 2010;45(1):135-9.

Impacto del componente hiperclorémico de la acidosis metabólica en el estado de hidratación y en el tratamiento de la cetoacidosis diabética

Impact of the hyperchloremic component of metabolic acidosis on the patient's hydration status and the treatment of diabetic ketoacidosis

Dr. Ismael Toledo^a, Dra. Raquel Wainsztein^a, Dra. Carla Mannucci^b,
Dra. Mabel Ferraro^b, Dr. Juan Ferreira^c y Dr. Alejandro Balestracci^a

RESUMEN

Introducción. La cetoacidosis diabética (CAD) se caracteriza por acidosis metabólica (AM) con anión restante (AR) elevado, aunque, ocasionalmente, puede presentar hipercloremia. Se postuló que la presencia de hipercloremia inicial podría reflejar un mejor estado de hidratación; sin embargo, su prevalencia y su impacto en el tratamiento de la CAD se desconoce.

Objetivos. Determinar la prevalencia de AM con componente hiperclorémico previo al inicio del tratamiento y evaluar si su presencia se asocia con mejor estado de hidratación y con menor tiempo de salida de la CAD, en comparación con los pacientes con AR elevado exclusivo.

Pacientes y métodos. Se agruparon los pacientes internados con CAD (período entre enero de 2014 y junio de 2016) según presentaran, al ingresar, AM con AR elevado exclusivo o con hipercloremia y se compararon sus variables clínicas, de laboratorio y la respuesta al tratamiento.

Resultados. Se incluyeron 40 pacientes [17 varones, mediana de edad: 14,5 años (2,4-18)], 22 con AM con componente hiperclorémico (prevalencia de 55%) y 18 con AR elevado exclusivo. La presencia de hipercloremia no se asoció con mejor estado de hidratación (porcentaje de déficit de peso en ambos grupos: 4,9%; $p=0,81$) ni con una respuesta terapéutica más rápida (con componente hiperclorémico: 9,5 horas; con AR elevado exclusivo: 11 horas; $p=0,64$).

Conclusiones. En niños con CAD, la prevalencia de AM con componente hiperclorémico fue del 55% y no se asoció con un mejor estado de hidratación ni con una salida más temprana de la descompensación metabólica.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, hipercloremia, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e365>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e365>

- Unidad de Nefrología.
- Servicio de Nutrición y Diabetes.
- Comité de Docencia e Investigación.
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Ismael Toledo:
maetoledo77@hotmail.com

Financiamiento:
El presente trabajo se realizó en el marco de una Beca de Investigación del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires otorgada al Dr. Ismael Toledo.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 9-5-2017
Aceptado: 3-10-2017

Cómo citar: Toledo I, Wainsztein R, Mannucci C, et al. Impacto del componente hiperclorémico de la acidosis metabólica en el estado de hidratación y en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e365-e370.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación grave de la diabetes *mellitus* (DM) tipo 1. En nuestro país, constituye la forma de presentación de la enfermedad en el 40% de los niños y es su principal causa de muerte (60-90%), que, en la mayoría de los casos, se debe a edema cerebral asociado.^{1,2} Un signo cardinal que la caracteriza es la acidosis metabólica (AM) con anión restante (AR) elevado debido a la excesiva producción y retención de ácidos orgánicos o cetoácidos (β -hidroxibutirato y acetoacetato) que titulan el bicarbonato plasmático y provocan el descenso de su concentración.³ Durante el tratamiento, la administración de insulina promueve la utilización de los ácidos cetónicos con regeneración de bicarbonato y la de fluidos endovenosos disminuye la producción de ácido láctico al mejorar el metabolismo aeróbico muscular.⁴ Sin embargo, al aumentar la diuresis, aumenta la excreción renal de aniones de los ácidos cetónicos que resultaban fuente de bicarbonato para la acción de la insulina. Esto, unido a que la reposición de electrolitos se realiza, en gran parte, con cloruro como anión, puede generar, en el curso de la evolución, un componente de acidosis hiperclorémica.^{4,5} Notablemente, en algunos pacientes que han mantenido un mejor estado de hidratación y, por lo tanto, una mayor excreción de ácidos cetónicos, puede encontrarse esta situación desde el ingreso.⁶

Además, pueden contribuir a la presencia de AM con componente hiperclorémico la pérdida de bicarbonato por orina (necrosis tubular aguda) o por materia fecal (gastroenteritis aguda), que provoca un incremento en la cloremia para mantener la electroneutralidad.^{6,7} Por consiguiente, dado que el componente hiperclorémico en la CAD previo al inicio del tratamiento podría reflejar un mejor estado de hidratación, sería esperable que su presencia al momento del diagnóstico se asociara con una mejor respuesta al tratamiento; sin embargo, según nuestro conocimiento, ningún estudio ha evaluado esta especulación. Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: (1) determinar la prevalencia de AM con componente hiperclorémico previo a iniciar el tratamiento y (2) evaluar si dicho patrón metabólico se asociaba con mejor estado de hidratación y con menor tiempo de salida de la CAD, en comparación con los pacientes con AM con AR elevado exclusivo.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio transversal y observacional, con recolección prospectiva de datos de pacientes menores de 18 años con CAD (ya fuera primera manifestación o con diagnóstico conocido) internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre el 1 de enero de 2014 y el 30 de junio de 2016. Se excluyeron aquellos con enfermedad renal crónica previa (que incluyó nefropatía diabética), aquellos que hubieran iniciado el tratamiento de esta complicación en otros centros de salud antes de ser derivados a nuestro Hospital y aquellos con sepsis o falla multiorgánica.

Métodos

Todos los pacientes que ingresaron en el estudio fueron tratados de acuerdo con la guía terapéutica de CAD de nuestro Hospital,³ la cual especifica las modificaciones por seguir en función de los distintos hallazgos clínicos y de laboratorio que pudieran surgir durante la evolución. Esto permitió cierta uniformidad en el tratamiento de una patología de manejo dinámico. Brevemente, los pacientes en *shock* o con $\text{pH} < 7,20$ fueron expandidos con 20 ml/kg de solución fisiológica y aquellos con $\text{pH} < 7,0$, con 10 ml/kg de bicarbonato de sodio 1/6 molar + 10 ml/kg de solución fisiológica. Durante las primeras 24 horas, los pacientes fueron hidratados

con 4000 ml/m², que se pasaron en dos tiempos, la mitad en las primeras 6 horas (volumen: 2000 ml/m²; cloruro de sodio: 70 mEq/L; cloruro de potasio: 30 mEq/L; flujo de glucosa: 3,5 mg/kg/min) y la otra mitad en las 18 horas restantes (volumen: 2000 ml/m²; cloruro de sodio: 70 mEq/L; cloruro de potasio: 40 mEq/L; flujo de glucosa: 3,25 mg/kg/min). A su vez, se administró precozmente insulina corriente subcutánea (0,1 U/kg o 0,2 U/kg si la glucemia era < 300 mg/dl o ≥ 300 mg/dl, respectivamente) y se continuó con correcciones horarias de 0,1 U/kg hasta alcanzar las condiciones para pasar a control cada 4 horas (normohidratación, $\text{pH} \geq 7,30$, bicarbonato ≥ 15 mEq/L y glucemia ≤ 250 mg/dl). Se realizaron controles de laboratorio (urea, creatinina, estado ácido-base –EAB–, ionograma, glucemia, hemograma) al ingresar y luego a las 2, 6, 12 y 24 horas. Además, se controlaron en forma horaria los valores de glucemia, glucosuria y cetonuria con tiras reactivas y, en los casos de detectarse glucemia ≤ 250 mg/dl, se realizó un análisis de laboratorio de sangre en dicho momento para verificar si el paciente se encontraba en condiciones metabólicas de pasar a controles cada 4 horas. A los fines de este estudio, dado que, cuando el paciente pasa a control cada 4 horas, se ha superado el período crítico de esta complicación, se consideró dicho momento como “salida de la CAD”.

Se recabaron los siguientes datos: edad, género, si era primera manifestación o no de la enfermedad, síntomas acompañantes (fiebre, vómitos, diarrea, dolor abdominal), aplicación correcta o no de insulina. Al ingresar, antes de iniciar el tratamiento, se consignaron los datos clínicos (peso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, estado neurológico según la escala de Glasgow,⁸ diuresis y presión arterial media) y de laboratorio (hemograma, urea, creatinina, glucemia, sodio, potasio, cloro, pH plasmático, bicarbonato plasmático, dióxido de carbono y presencia de cetonuria y glucosuria). Posteriormente, se evaluaron los siguientes parámetros hasta la salida de la CAD: tiempo en alcanzar dicha situación, volumen de líquido recibido (en ml/m²), unidades de insulina administradas (UI/kg) y utilización de bicarbonato. Además, se consignó si el paciente requirió cuidados intensivos, si presentó edema cerebral y/o si falleció.

Definiciones

CAD: descompensación metabólica de la DM

tipo 1 caracterizada por glucemia > 200 mg/dl, AM (pH < 7,30 y/o bicarbonato < 15 mEq/L), glucosuria y cetonuria.³

Sobre la base de los parámetros de laboratorio al ingresar, se definió lo siguiente:

- AM: concentración de bicarbonato plasmático < 22 mEq/L acompañado o no de pH < 7,35.^{6,9}
- AR: la diferencia entre sodio y la suma del cloro con el bicarbonato (valor normal: 12 ± 2 mEq/L). Su valor se ajustó según el pH plasmático (disminución de 1 mEq/L del AR por cada descenso de 0,1 de pH en sangre) y el primer valor disponible de albúmina sérica (disminución de 2 mEq/L del AR por cada descenso de 1 g/dl de albúmina plasmática).⁷
- Hipercloremia: cloro plasmático > 75% de la natremia.^{4,6}
- AM con AR elevado: AM con AR > 14 mEq/L con pH (7,35-7,45) y albúmina (4-5 g/dl) normales en plasma.^{7,9}
- AM con componente hiperclorémico: AM con AR elevado junto con la presencia de hipercloremia.^{4,6}
- Osmolaridad: se calculó según la fórmula Na^+ plasmático $\times 2 + \text{glucemia (mg/dl)}/18 + \text{uremia (mg/dl)}/6$. Se consideró normal un valor de 275-290 mosm/L.⁷

Edema cerebral: deterioro del nivel de conciencia acompañado por uno o más signos de hipertensión intracraneal (hipertensión arterial, bradicardia, alteraciones del patrón de respiración, alteraciones pupilares, estrabismo, visión borrosa, postura de descerebración o decorticación, paro respiratorio, evidencia radiológica o post mórtem de edema cerebral moderado o grave).^{2,10}

Grado de deshidratación: se evaluó en función del porcentaje de déficit de peso, calculado como la diferencia entre el peso del alta y el registrado antes del inicio del tratamiento.^{11,12}

Se consideró diuresis disminuida la eliminación de escasa cantidad de orina (ya fuera percibida por el paciente o referida por los padres) en las horas previas a la internación.¹²

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética de nuestra Institución. Se obtuvo consentimiento informado de los padres o tutores y asentimiento de los niños mayores de 12 años.

Análisis estadístico

Se consideró como variable de resultado el tiempo en alcanzar la *salida de la CAD* y, como variable de predicción, la presencia de AM

con componente hiperclorémico en el análisis de laboratorio de ingreso. En nuestro país, el tiempo mínimo en alcanzar la variable de resultado es de 8 horas,¹ pero otros autores han comunicado un descenso de valores de glucemia ≤ 250 mg/dl más rápidos (5,8 horas), es decir, aproximadamente, 2 horas menos.¹³ Sobre la base de esta información, se especula que, en los pacientes con hipercloremia, se podría alcanzar dicho objetivo: reducir en 2 horas el tiempo de salida. Para evidenciar esta diferencia en el tratamiento, se estimó un tamaño muestral (potencia de 80%, nivel de confianza de 95%) de 16 pacientes por grupo. Para el análisis, los pacientes fueron divididos en dos grupos: (1) AM con componente hiperclorémico y (2) AM exclusiva por AR elevado.

Las características clínicas y demográficas, así como los parámetros de laboratorio y evolutivos, fueron analizados descriptivamente. Las variables cuantitativas presentaron distribución no paramétrica (test de Shapiro-Wilk), por lo que se expresaron como mediana (intervalo) y fueron comparadas con el test de Wilcoxon. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia de presentación y porcentaje, y se compararon con el test de chi cuadrado o con el test exacto de Fisher según correspondiera. Se utilizó el programa Statistix ver. 7 (IBM version; Analytical Software, Tallahassee, FL) y se consideró un valor de $p < 0,05$ (a 2 colas) como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Durante el período de reclutamiento, se internaron, en nuestra institución, 52 pacientes con CAD. Doce de ellos fueron excluidos: 7 por haber recibido tratamiento previo al análisis de laboratorio inicial, 4 por haber sido derivados de otro hospital y 1 porque presentó falla multiorgánica. Por consiguiente, la muestra de estudio quedó conformada por 40 pacientes (23 mujeres) con una mediana de edad de 14,5 años (2,4-18); 5 correspondieron a primera manifestación de la enfermedad.

En 22 pacientes, se observó AM con componente hiperclorémico en el inicio (prevalencia de 55%) y, en 18 casos, AM exclusiva por AR elevado. Ambos grupos de pacientes fueron similares en las características demográficas, de laboratorio y evolutivas, excepto en la prevalencia de dolor abdominal, que fue significativamente mayor en los pacientes sin hipercloremia (*Tablas 1-3*). De manera remarcable,

la presencia de hipercloremia al ingresar no se asoció con un mejor estado de hidratación (la mediana del porcentaje de déficit de peso tanto en pacientes con componente hiperclorémico

como en pacientes con AR elevado exclusivo fue de 4,9%, $p=0,81$) ni con una mejor respuesta terapéutica. En efecto, los pacientes con componente hiperclorémico alcanzaron la fase

TABLA 1. Comparación de variables demográficas y clínicas al ingresar entre pacientes con cetoacidosis diabética, con acidosis metabólica, con componente hiperclorémico y con anión restante elevado exclusivo

Variable	AM con componente hiperclorémico (n= 22)	AM con AR elevado exclusivo (n= 18)	Valor de p
Edad (años)	15,5 (5,5-18)	13,25 (2,4-18)	0,45
Sexo (F/M)	13/9	10/8	0,82
Peso inicial (kg)	44 (15,5-67)	42 (12-64)	0,79
Primera manifestación (sí/no)	2/20	3/15	0,65
Fiebre	3	2	1
Vómitos	18	12	0,46
Diarrea	2	0	0,49
Dolor abdominal	13	17	0,02
Diuresis disminuida	5	4	0,68
Presión arterial media (mmHg)	90 (85-95)	85 (70-95)	0,58
Escala de Glasgow	15 (13-15)	15 (14-15)	0,56
Aplicación correcta de insulina	7*	3 ^z	0,45
Frecuencia cardíaca (lpm)	120 (88-140)	120 (88-150)	0,69
Frecuencia respiratoria (rpm)	22 (14-30)	24 (16-45)	0,6

AM: acidosis metabólica; AR: anión restante; F/M: femenino/masculino; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; *n total= 20 y ^zn total= 15 (debido a que se excluyeron los pacientes con la primera manifestación de su diabetes).

TABLA 2. Comparación de parámetros de laboratorio entre pacientes con cetoacidosis diabética, con acidosis metabólica, con componente hiperclorémico y con anión restante elevado exclusivo

Parámetro de laboratorio	AM con componente hiperclorémico (n= 22)	AM con AR elevado exclusivo (n= 18)	Valor de p
pH	7,19 (6,94-7,29)	7,15 (7,06-7,28)	1
Dióxido de carbono (mmHg)	23 (13-37)	26 (18-40)	0,09
Bicarbonato (mEq/L)	9 (4,1-14,3)	10 (5,8-14)	0,22
Sodio (mEq/L)	140,5 (133-149)	143 (135-156)	0,08
Potasio (mEq/L)	4,4 (2,8-6,4)	4,5 (3,2-6,8)	0,53
Cloro (mEq/L)	111 (106-118)	105 (97-113)	0,0001
Glucemia (mg/dl)	435 (214-1077)	431,5 (205-847)	0,85
Creatinina (mg/dl)	0,5 (0,4-0,9)	0,69 (0,5-0,8)	0,46
Urea (mg/dl)	32 (18,8-58)	41 (20-114)	0,16
Leucocitos (mm ³)	13800 (6200-36500)	13500 (7500-23500)	0,97
Hematocrito (%)	45 (38,7-50,8)	44 (34-49)	0,25

AM: acidosis metabólica; AR: anión restante.

TABLA 3. Comparación del tratamiento recibido y de la evolución entre pacientes con cetoacidosis diabética, con acidosis metabólica, con componente hiperclorémico y con anión restante elevado exclusivo

Variable	AM con componente hiperclorémico (n= 22)	AM con AR elevado exclusivo (n= 18)	Valor de p
Déficit de peso (%)	4,9 (3,3-8,9)	4,9 (3-10,9)	0,81
Volumen total de líquido infundido (ml/m ²)	3125 (1400-5300)	3110 (1500-4500)	0,49
Insulina total aplicada (UI/kg)	0,95 (0,3-3,4)	1 (0,5-1,9)	0,72
Uso de bicarbonato de sodio	3	1	0,61
Tiempo de salida de la CAD (horas)	9,5 (3,3-24)	11 (5,75-20)	0,64
Edema cerebral	0	0	0
Requerimiento de cuidados intensivos	0	0	0
Muerte	0	0	0

AM: acidosis metabólica; AR: anión restante; CAD: cetoacidosis diabética.

de salida luego de 9,5 horas y los restantes, a las 11 horas ($p = 0,64$), con similares requerimientos de fluidos endovenosos y de insulina subcutánea (Tabla 3).

Ningún paciente presentó edema cerebral ni requirió cuidados intensivos. Tampoco se registró ningún fallecimiento.

DISCUSIÓN

En la reposición de electrolitos durante la CAD, se emplea un aporte generoso de cloruro (como anión), por lo que el desarrollo de hipercloremia durante el tratamiento es un hallazgo habitual en estos pacientes (58-94%).¹⁴⁻¹⁸ Sin embargo, existe escasa información sobre la presencia de hipercloremia al momento del ingreso.^{14,15} En este estudio, se analizó a 40 niños internados por CAD durante un período de 2 años y medio. La mediana de edad del grupo estudiado fue de 14,5 años y hubo un leve predominio de mujeres. Merece mencionarse que solo 5 (12,5%) correspondían a primera manifestación de la enfermedad, una proporción menor a la comunicada en otros estudios.¹ Esto podría deberse a que el Servicio de Nutrición y Diabetes de nuestro Hospital posee en seguimiento un gran número de pacientes, los cuales, habitualmente, son también asistidos en nuestro centro en presencia de complicaciones.

El análisis del patrón metabólico al momento del ingreso hospitalario de nuestros pacientes, antes de recibir cualquier tipo de tratamiento, reveló una prevalencia de componente hiperclorémico de 55%, hallazgo que resultó marcadamente elevado con respecto a lo comunicado en estudios previos. Mrozik y cols., en una serie de 59 niños con CAD, no encontraron hipercloremia en el inicio del cuadro; sin embargo, debe tenerse en cuenta que consideraron hiperclorémicos a aquellos niños que carecían de AR elevado ($AR > 16$).¹⁴ En tanto que Taylor et al., definiendo hipercloremia como la relación plasmática de cloro/sodio $> 0,79$, observaron, en una serie de 18 niños, una prevalencia del 6%.¹⁵ Una posible causa de las diferencias de prevalencia encontradas entre el presente y los mencionados estudios podría ser la definición utilizada de hipercloremia, que, en nuestro caso, fue la más aceptada en la bibliografía (relación plasmática de cloro/sodio $> 0,75$).^{4,6} Si se hubiera empleado la definición de Taylor, nuestra prevalencia de hipercloremia hubiera descendido a la mitad, un porcentaje que aún continúa siendo mayor que en los otros estudios.

Como ya fue mencionado, cabría esperar que los pacientes con componente hiperclorémico se encontraran mejor hidratados y que, consecuentemente, resolvieran el cuadro metabólico con más rapidez; sin embargo, ningún estudio, según nuestro conocimiento, analizó este postulado en el escenario clínico. En nuestra serie, no se mostraron diferencias en el estado de hidratación observadas por el porcentaje de déficit de peso al momento del ingreso. De acuerdo con este hallazgo, tampoco se encontraron diferencias en ciertos parámetros de laboratorio modificables por el volumen del líquido extracelular, como hematocrito y urea (Tabla 2), ni tampoco con parámetros clínicos asociados a mayor déficit previo (Tabla 1). De manera esperable, ya que no hubo diferencias en el estado de hidratación, la respuesta al tratamiento medida en función del tiempo de salida de la CAD entre ambos grupos también fue comparable (Tabla 3).

Una limitación que debe mencionarse es que la presencia de pérdidas previas al ingreso (vómitos, diarrea, hipertermia) fue evaluada en forma cualitativa y se desconoció su magnitud. Más allá de esto, parece difícil realizar un estudio que pueda evaluar estas variables con precisión, ya que estos eventos ocurren antes de la internación; además, el estado de hidratación en nuestros pacientes fue evaluado en función del porcentaje de déficit de peso, que era una medida cuantificable y objetiva. Asimismo, si bien la guía de tratamiento asegura el control horario para captar rápidamente la salida de la CAD, no es posible descartar con certeza pequeños desfases horarios en el momento de realizar los controles.

Como fortaleza de este estudio, debe destacarse que la recolección de datos se realizó en forma prospectiva y que todos los pacientes fueron tratados con el mismo esquema terapéutico.

CONCLUSIÓN

En nuestros pacientes con CAD, la prevalencia de AM con componente hiperclorémico fue del 55% y su presencia no se asoció con un mejor estado de hidratación ni con una recuperación más temprana de la descompensación metabólica. ■

REFERENCIAS

1. Ferraro M, Ozuna B, Ramos O, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de Argentina. *Rev Soc Argent Diabetes* 2009;43:127-36.
2. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *The Pediatric*

- Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344(4):264-9.
- Ramos O, Ferraro M, Barbeito S. Cetoacidosis diabética. En Voyer L, ed. *Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría*. 2.ª ed. Buenos Aires: Journal; 2006. Págs.95-100.
 - Repetto HA. Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básicos en la descompensación de la diabetes. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(1):47-50.
 - Adrogué HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984;25(4):591-8.
 - Massó D, Repetto HA. Fisiología y fisiopatología de la homeostasis del estado ácido base. En: *Nefrología pediátrica*. 2.ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2008. Págs.355-80.
 - Rose B, Post T. Acidosis Metabólica. En Rose BD, Post TW, eds. *Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido base*. 5ª ed. Boston: Marban; 2002. Págs.78-646.
 - Moore L, Lavoie A, Camden S, et al. Statistical Validation of the Glasgow Coma Score. *J Trauma* 2006;60(6):1238-44.
 - Tejedor A, Caramelo C. Acidosis metabólica. En Ayus JC, Caramelo C, eds. *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base: aprendizaje mediante casos clínicos*. Madrid: Panamericana; 2006. Págs.188-222.
 - Bohn D. Understanding the pathophysiology of cerebral edema in diabetic ketoacidosis: another brick in the wall? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(3):421-3.
 - Freedman SB, Vandermeer B, Milne A, et al. Diagnosing clinically significant dehydration in children with acute gastroenteritis using noninvasive methods: a meta-analysis. *J Pediatr* 2015;166(4):908-916.e1-6.
 - Pringle K, Shah SP, Umulisa I, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *Int J Emerg Med* 2011;4:58.
 - Ballesteros Calderón AL, Meneses Muñoz AP, Ríos Patiño D, et al. Características epidemiológicas y clínicas y hallazgos de laboratorio de los niños menores de 15 años con cetoacidosis diabética atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín. *IATREIA* 2013;26(3):278-290.
 - Mrozik LT, Yung M. Hyperchloraemic metabolic acidosis slows recovery in children with diabetic ketoacidosis: a retrospective audit. *Aust Crit Care* 2009;22(4):172-7.
 - Taylor D, Durward A, Tibby S, et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 2006;32(2):295-301.
 - Basnet S, Venepalli PK, Andoh J, et al. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med* 2014;29(1):38-42.
 - Orlowsky JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic Ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):577-87.
 - Ferreira JP, Hamui M, Torrens M, et al. The Influence of Chloride for the Interpretation of Plasma Bicarbonate During the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 2017 [Epub ahead of print].

Impact of the hyperchloremic component of metabolic acidosis on the patient's hydration status and the treatment of diabetic ketoacidosis

Ismael Toledo, M.D.^a, Raquel Wainsztein, M.D.^a, Carla Mannucci, M.D.^b, Mabel Ferraro, M.D.^b, Juan Ferreira, M.D.^c and Alejandro Balestracci, M.D.^v

ABSTRACT

Introduction. Diabetic ketoacidosis (DKA) is characterized by metabolic acidosis (MA) with a high anion gap (AG), although, occasionally, it can present with hyperchloremia. It has been postulated that the early presence of hyperchloremia could reflect a better hydration status; however, its prevalence and impact on DKA treatment remain unknown.

Objectives. To determine the prevalence of the hyperchloremic component in MA prior to treatment and to assess whether it is associated with a better hydration status and a shorter recovery time from DKA compared to patients with high AG only.

Patients and Methods. Patients hospitalized with DKA (between January 2014 and June 2016) were grouped according to whether they were admitted with MA with high AG only, or with hyperchloremia, and clinical and laboratory outcome measures and response to treatment were compared.

Results. Forty patients (17 males, median age: 14.5 years [2.4-18]) were included; 22 with hyperchloremic metabolic acidosis (prevalence of 55%) and 18 with metabolic acidosis with high AG only. The presence of hyperchloremia was not associated with a better hydration status (weight loss percentage in both groups: 4.9%; $p=0.81$) nor with a faster treatment response (MA with a hyperchloremic component: 9.5 hours; MA with high AG only: 11 hours; $p=0.64$).

Conclusions. The prevalence of MA with a hyperchloremic component among children with DKA was 55% and was not associated with a better hydration status nor with a faster recovery from the metabolic decompensation.

Key words: diabetic ketoacidosis, hyperchloremia, child.

- Department of Nephrology.
- Department of Nutrition and Diabetes.
- Committee of Teaching and Research.

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Ismael Toledo, M.D.:
maetoledo77@hotmail.com

Funding:

This study was conducted in the context of a research fellowship granted to Dr. Ismael Toledo by the Department of Pediatrics of the School of Medicine, Universidad de Buenos Aires.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-9-2017

Accepted: 10-3-2017

INTRODUCTION

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a severe complication of type 1 diabetes mellitus (DM). In our country, it is the most frequent form of presentation of the disease in children (40%) and the leading cause of death (60-90%), which, in most cases, is due to associated cerebral edema.^{1,2} A cardinal sign that characterizes this condition is metabolic acidosis (MA) with a high anion gap (AG) due to the excessive production and retention of organic acids or ketoacids (β -hydroxybutyrate and acetoacetate), which titer plasma bicarbonate decreasing its concentration.³ During treatment, insulin administration promotes the use of ketonic acids with bicarbonate regeneration, and intravenous fluid administration decreases lactic acid output by improving muscle aerobic metabolism.⁴

However, when urinary output increases, renal excretion of ketoacid anions, which were a source of bicarbonate for the action of insulin, raises. Additionally, considering that electrolyte replacement is mostly accomplished with an anion chloride, during its course it might develop a component of hyperchloremic acidosis.^{4,5} Notably, in some patients who have maintained a better hydration status and consequently a greater excretion of ketoacids, this situation might be present since admission.⁶ Besides, the loss of bicarbonate in urine (acute tubular necrosis) or stools (acute gastroenteritis) can contribute to hyperchloremic MA, leading to an increase in chloremia so that electroneutrality is maintained.^{6,7}

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e365>

To cite: Toledo I, Wainsztein R, Mannucci C, et al. Impact of the hyperchloremic component of metabolic acidosis on the patient's hydration status and the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e365-e370.

Therefore, given that the hyperchloremic component of DKA prior to the start of treatment might reflect a better hydration status, its presence at the time of diagnosis could be expected to result in a better treatment response; however, as far as we know, no studies have been conducted to evaluate this speculation. The objectives of this study were the following: (1) to determine the prevalence of MA with a hyperchloremic component prior to the start of treatment and (2) to evaluate if this metabolic pattern was associated with a better hydration status and a shorter recovery time from DKA compared to patients with high AG metabolic acidosis.

POPULATION, MATERIAL AND METHODS

Patients

A cross-sectional and observational study was conducted, with prospective data collection of patients younger than 18 years old with DKA (either as the first manifestation, or with a known diagnosis) hospitalized at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde between January 1, 2014 and June 30, 2016. Patients with previous chronic kidney disease (including diabetic nephropathy), those who had started treatment for this complication in other healthcare centers before being referred to our hospital, and those with sepsis or multiple organ failure were excluded.

Methods

All patients enrolled in the study were treated as per our hospital's DKA treatment guidelines,³ which describe the changes to be made depending on the different clinical and laboratory findings during the course of the disease. This allowed for consistency regarding the treatment of a condition that requires a dynamic approach. In summary, patients in shock or with a pH < 7.20 were administered 20 ml/kg of saline solution and those with a pH < 7.0 received 10 ml/kg of sodium bicarbonate (1/6 molar) + 10 ml/kg of saline solution. During the first 24 hours, patients were hydrated with 4000 ml/m², infused in two stages, the first half within the first 6 hours (volume: 2000 ml/m²; sodium chloride: 70 mEq/L; potassium chloride: 30 mEq/L; glucose flow: 3.5 mg/kg/min) and the other half during the remaining 18 hours (volume: 2000 ml/m²; sodium chloride: 70 mEq/L; potassium chloride: 40 mEq/L; glucose flow: 3.25 mg/kg/min). At the same time, regular subcutaneous insulin was administered at an early stage (0.1

U/kg or 0.2 U/kg if blood glucose level was < 300 mg/dl or ≥ 300 mg/dl, respectively) followed by hourly adjustments of 0.1 U/kg until reaching a stable metabolic condition to be followed up every 4 hours (normohydration, pH ≥ 7.30, bicarbonate ≥ 15 mEq/L and blood glucose level ≤ 250 mg/dl). Laboratory parameters (urea, creatinine, acid base status [ABS], electrolyte panel, blood glucose, blood count) were determined upon admission and then at 2, 6, 12 and 24 hours. Besides, blood glucose level, diabetic urine and ketonuria were tested on an hourly basis with test strips and, if blood glucose level was ≤ 250 mg/dl, a blood test was immediately done to check whether the patient was metabolically stable to be moved to follow up at 4-hour intervals. For the purpose of this study, when the patient was followed up every 4 hours, it meant the critical period of this complication had been overcome, and such moment was considered as "recovery from DKA".

The following data was collected: age, sex, whether it was the first manifestation of the disease, accompanying symptoms (fever, vomiting, diarrhea, abdominal pain), correct or incorrect administration of insulin. Upon admission at the hospital, prior to starting treatment, clinical data (weight, heart rate, respiratory rate, neurological status measured by the Glasgow Coma Score,⁸ urinary output and mean blood pressure) and laboratory parameters (blood count, urea, creatinine, blood glucose, sodium, potassium, chloride, plasma pH, plasma bicarbonate, carbon dioxide and presence of ketonuria and glycosuria) were recorded. Then, the following parameters were assessed until the patient recovered from DKA: time elapsed until reaching a stable condition, volume of administered fluid (ml/m²), units of insulin administered (IU/kg) and use of bicarbonate. Besides, patients who required intensive care, and cases of cerebral edema and/or death were recorded.

Definitions

DKA: metabolic decompensation in type 1 diabetes mellitus characterized by blood glucose level > 200 mg/dl, MA (pH < 7.30 and/or bicarbonate < 15 mEq/L), glycosuria and ketonuria.³

Based on laboratory parameters upon admission, the following was defined:

- MA: plasma bicarbonate concentration < 22 mEq/L with or without pH < 7.35.^{6,9}

- AG: difference between sodium and the sum of chloride with bicarbonate (normal value: 12 ± 2 mEq/L). Its value was adjusted based on plasma pH (decrease of 1 mEq/L of AG per each decrease of 0.1 of blood pH) and the first available value of serum albumin (decrease of 2 mEq/L of AG per each decrease of 1 g/dl of plasma albumin).⁷
- Hyperchloremia: plasma chloride > 75% of natremia.^{4,6}
- MA with high AG: MA with an AG > 14 mEq/L with normal plasma pH (7.35-7.45) and albumin (4-5 g/dl).^{7,9}
- MA with a hyperchloremic component: MA with an increased AG together with hyperchloremia.^{4,6}
- Osmolarity: it was estimated based on the following formula: $\text{plasma Na}^+ \times 2 + \text{blood glucose (mg/dl)}/18 + \text{uremia (mg/dl)}/6$. A value of 275-290 mosm/L was considered normal.⁷

Cerebral edema: deterioration of the level of consciousness accompanied by one or more signs of intracranial hypertension (arterial hypertension, bradycardia, alterations of the respiratory pattern, pupillary alterations, strabismus, blurry vision, posture of decortication or decerebration, respiratory arrest, radiologic or post-mortem evidence of moderate or severe cerebral edema).^{2,10}

Degree of dehydration: it was assessed in terms of weight loss percentage, calculated as the difference between the weight at discharge and the weight recorded before the start of treatment.^{11,12}

Decreased urinary output was defined as a low urine excretion (either perceived by the patient or reported by the patient's parents) within a few hours prior to hospitalization.¹²

Ethical considerations: The study was approved by the Ethics Committee and the Research Committee of our hospital. The informed consent of parents or guardians was obtained, as well as the patients' assent if they were older than 12 years old.

Statistical analysis

Recovery time from DKA was considered as the outcome measure, and the presence of MA with a hyperchloremic component in the laboratory test at admission was the predictive outcome measure. In our country, the minimum time to reach the outcome measure is 8 hours,¹ but other authors have reported a faster decrease

in blood glucose levels ≤ 250 mg/dl (5.8 hours), i.e., approximately 2 hours faster.¹³ Taking this information into account, it is speculated that, in patients with hyperchloremia, the objective to reduce recovery time by 2 hours could be achieved. To evidence this difference in the treatment, a sample size of 16 patients per group (power of 80%, 95% confidence interval) was estimated. In order to analyze the data, patients were divided into two groups: (1) MA with a hyperchloremic component and (2) MA with high AG only.

Clinical and demographic characteristics as well as laboratory and clinical course parameters were analyzed descriptively. Quantitative outcome measures had a non-parametric distribution (Shapiro-Wilk's test), so they were expressed as a median (range) and compared with the Wilcoxon test. Categorical outcome measures were expressed as the rate of presentation and percentage, and compared with the χ^2 test or with the Fisher's exact test, as appropriate. The Statistix software, version 7 (IBM version; Analytical Software, Tallahassee, FL) was used, and a p value < 0.05 (two-tailed) was considered as statistically significant.

RESULTS

During the recruitment period, 52 patients with DKA were hospitalized in our institution. Twelve of them were excluded: 7, because they had received treatment prior to the baseline lab test; 4, because they have been referred from another hospital, and 1 because of multiple organ failure. Therefore, the study sample consisted of 40 patients (23 females) with a median age of 14.5 years (2.4-18); in 5 cases this was the first manifestation of the disease.

A hyperchloremic component in MA was observed at the onset in 22 patients (prevalence of 55%), and MA due to high AG only was found in 18 cases. Both groups of patients were similar as far as demographic characteristics, and laboratory and clinical course parameters, except regarding the prevalence of abdominal pain, which was significantly higher in patients without hyperchloremia (Tables 1-3). It is worth pointing out that the presence of hyperchloremia at admission was not associated with a better hydration status (the median weight loss percentage both in patients with a hyperchloremic component as in patients with an exclusive high AG was 4.9%, $p=0.81$) nor with a better treatment response. In fact, patients with a

TABLE 1. Comparison of demographic and clinical outcome measures at admission among DKA patients: MA with a hyperchloremic component and MA due to high anion gap only

Outcome measure	MA with a hyperchloremic component (n= 22)	MA with high AG only (n= 18)	P value
Age (years old)	15.5 (5.5-18)	13.25 (2.4-18)	0.45
Sex (F/M)	13/9	10/8	0.82
Baseline body weight (kg)	44 (15.5-67)	42 (12-64)	0.79
First manifestation (yes/no)	2/20	3/15	0.65
Fever	3	2	1
Vomiting	18	12	0.46
Diarrhea	2	0	0.49
Abdominal pain	13	17	0.02
Decreased urinary output	5	4	0.68
Mean blood pressure (mmHg)	90 (85-95)	85 (70-95)	0.58
Glasgow coma score	15 (13-15)	15 (14-15)	0.56
Correct administration of insulin	7*	3#	0.45
Heart rate (bpm)	120 (88-140)	120 (88-150)	0.69
Respiratory rate (rpm)	22 (14-30)	24 (16-45)	0.6

MA: metabolic acidosis; AG: anion gap; F/M: female/male; bpm: beats per minute; rpm: respirations per minute; *n total= 20 and #n total= 15 (because patients who had their first clinical manifestation of diabetes were excluded).

TABLE 2. Comparison of laboratory parameters among DKA patients: MA with a hyperchloremic component and MA due to high anion gap only

Laboratory parameters	MA with a hyperchloremic component (n= 22)	MA with high AG only (n= 18)	P value
pH	7.19 (6.94-7.29)	7.15 (7.06-7.28)	1
Carbon dioxide (mmHg)	23 (13-37)	26 (18-40)	0.09
Bicarbonate (mEq/L)	9 (4.1-14.3)	10 (5.8-14)	0.22
Sodium (mEq/L)	140.5 (133-149)	143 (135-156)	0.08
Potassium (mEq/L)	4.4 (2.8-6.4)	4.5 (3.2-6.8)	0.53
Chloride (mEq/L)	111 (106-118)	105 (97-113)	0.0001
Blood glucose level (mg/dl)	435 (214-1077)	431.5 (205-847)	0.85
Creatinine (mg/dl)	0.5 (0.4-0.9)	0.69 (0.5-0.8)	0.46
Urea (mg/dl)	32 (18.8-58)	41 (20-114)	0.16
WBC count (mm ³)	13 800 (6200-36 500)	13 500 (7500-23 500)	0.97
Hematocrit (%)	45 (38.7-50.8)	44 (34-49)	0.25

MA: metabolic acidosis; AG: anion gap.

TABLE 3. Comparison of treatments administered and clinical course among DKA patients: MA with a hyperchloremic component and MA due to high anion gap only

Outcome measure	MA with a hyperchloremic component (n= 22)	MA with high AG only (n= 18)	P value
Weight loss (%)	4.9 (3.3-8.9)	4.9 (3-10.9)	0.81
Total volume of infused fluid (ml/m ²)	3125 (1400-5300)	3110 (1500-4500)	0.49
Total insuline administered (IU/kg)	0.95 (0.3-3.4)	1 (0.5-1.9)	0.72
Use of sodium bicarbonate	3	1	0.61
Recovery time from DKA (hours)	9.5 (3.3-24)	11 (5.75-20)	0.64
Cerebral edema	0	0	0
Requirement of intensive care support	0	0	0
Death	0	0	0

MA: metabolic acidosis; AG: anion gap; DKA: diabetic ketoacidosis.

hyperchloremic component reached the phase of recovery after 9.5 hours while the others did it at 11 hours ($p=0.64$), with similar requirements of intravenous fluids and subcutaneous insulin (Table 3).

None of the patients developed cerebral edema nor required to be transferred to the intensive care unit. No deaths were registered either.

DISCUSSION

During electrolyte replacement in DKA a large amount of anion chloride is used, and consequently the development of hyperchloremia during treatment is a common finding in these patients (58-94%).¹⁴⁻¹⁸ However, there is scarce information regarding the presence of hyperchloremia at the time of admission.^{14,15} In this study, 40 children admitted with DKA were assessed during 2,5 years. The median age of the studied group was 14.5 years and there was a slight predominance of female patients. It should be mentioned that it was the first manifestation of the disease only in 5 (12.5%) of the cases, a lower rate compared to that reported in other studies.¹ The reason could be that a great number of patients are followed up at the Department of Nutrition and Diabetes in our Hospital, and, in general, they are also seen in our institution if complications arise.

The analysis of the metabolic pattern when our patients were admitted to the hospital, before receiving any kind of treatment, revealed a prevalence of hyperchloremia of 55%, which is markedly elevated compared to findings reported in previous studies. Mrozik et al., in a series of 59 children with DKA, did not find hyperchloremia at the onset of the clinical condition; however, it should be taken into account that they considered hyperchloremic only those children who did not have an increased AG ($AG > 16$).¹⁴ On the contrary, Taylor et al., who defined hyperchloremia as plasma chloride/sodium ratio > 0.79 , reported a prevalence of 6% in a series of 18 children.¹⁵ A likely cause of the differences of prevalence found between the present study and those mentioned before could be the definition used for hyperchloremia, which, in our case was the most widely accepted in the bibliography (plasma chloride/sodium ratio > 0.75).^{4,6} If Taylor's definition had been used, the prevalence of hyperchloremia in our study would have decreased by half, which is still higher than that of other studies.

As mentioned before, it would be expected that patients with a hyperchloremic component would be better hydrated and, consequently, solve their metabolic disorder more quickly. However, as far as we know, no studies have looked into this hypothesis in the clinical setting. In our series, no differences were shown regarding the hydration status as revealed by weight loss percentage at the time of admission. According to this finding, no differences were found either in certain laboratory parameters that can be modified by extracellular fluid volume, such as hematocrit and urea levels (Table 2), nor in the clinical parameters associated with a previously higher weight loss percentage (Table 1). As expected, considering that there were no differences in the hydration status, the response to treatment measured in terms of the recovery time from DKA was also comparable between both groups (Table 3).

A limitation that should be mentioned is that prior to admission, fluid losses (vomiting, diarrhea, hyperthermia) were evaluated from a qualitative standpoint though their magnitude was unknown. Beyond this, it seems difficult to conduct a study to accurately assess these outcome measures, since these events occurred prior to admission. Additionally, our patients' hydration status was evaluated according to weight loss percentage, which was a quantifiable and objective measure. Likewise, even though the treatment guidelines point out that hourly checks should be performed in order to identify patients that have recovered from DKA, it is not possible to accurately rule out small shifts in checkup times of the patients' status.

As a strength of this study, it should be noted that data collection was performed in a prospective fashion and that all patients were treated under the same treatment schedule.

CONCLUSION

Among our patients with DKA, the prevalence of MA with a hyperchloremic component was 55% and was not associated with a better hydration status nor with a faster recovery from the metabolic decompensation. ■

REFERENCES

1. Ferraro M, Ozuna B, Ramos O, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de Argentina. *Rev Soc Argent Diabetes* 2009;43:127-36.
2. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344(4):264-9.

3. Ramos O, Ferraro M, Barbeito S. Cetoacidosis diabética. En Voyer L, ed. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. 2nd ed. Buenos Aires: Journal; 2006. Pages.95-100.
4. Repetto HA. Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básicos en la descompensación de la diabetes. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(1):47-50.
5. Adrogué HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984;25(4):591-8.
6. Massó D, Repetto HA. Fisiología y fisiopatología de la homeostasis del estado ácido base. In: Nefrología Pediátrica. 2nd ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2008. Pages.355-80.
7. Rose B, Post T. Acidosis Metabólica. In Rose BD, Post TW, eds. Trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido base. 5th ed. Boston: Marban; 2002. Pages.78-646.
8. Moore L, Lavoie A, Camden S, et al. Statistical Validation of the Glasgow Coma Score. *J Trauma* 2006;60(6):1238-44.
9. Tejedor A, Caramelo C. Acidosis metabólica. In Ayus JC, Caramelo C, eds. Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base: aprendizaje mediante casos clínicos. Madrid: Panamericana; 2006. Pages 188-222.
10. Bohn D. Understanding the pathophysiology of cerebral edema in diabetic ketoacidosis: another brick in the wall? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(3):421-3.
11. Freedman SB, Vandermeer B, Milne A, et al. Diagnosing clinically significant dehydration in children with acute gastroenteritis using noninvasive methods: a meta-analysis. *J Pediatr* 2015;166(4):908-916.e1-6.
12. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *Int J Emerg Med* 2011;4:58.
13. Ballesteros Calderón AL, Meneses Muñoz AP, Ríos Patiño D, et al. Características epidemiológicas y clínicas y hallazgos de laboratorio de los niños menores de 15 años con cetoacidosis diabética atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín. *IATREIA* 2013;26(3):278-290.
14. Mrozik LI, Yung M. Hyperchloraemic metabolic acidosis slows recovery in children with diabetic ketoacidosis: a retrospective audit. *Aust Crit Care* 2009;22(4):172-7.
15. Taylor D, Durward A, Tibby S, et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 2006;32(2):295-301.
16. Basnet S, Venepalli PK, Andoh J, et al. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med* 2014;29(1):38-42.
17. Orłowsky JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic Ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(3):577-87.
18. Ferreira JP, Hamui M, Torrens M, et al. The Influence of Chloride for the Interpretation of Plasma Bicarbonate During the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 2017 [Epub ahead of print].

Hipercalcemia e hipofosfatemia en prematuros que reciben nutrición parenteral agresiva

Hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition

Dr. Pablo H. Brener Dik,^a Dra. María F. Galletti,^a Dra. Leticia T. Bacigalupo,^a
Dra. Silvia Fernández Jonusas^a y Dr. Gonzalo L. Mariani^a

RESUMEN

Introducción. La nutrición parenteral agresiva constituye un estándar de cuidado en prematuros de muy bajo peso. Sin embargo, investigaciones recientes evaluaron su impacto en los resultados a corto plazo, como la homeostasis mineral y electrolítica. El objetivo fue comparar la prevalencia de hipercalcemia e hipofosfatemia en prematuros que recibían nutrición parenteral agresiva o estándar.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo que comparó a un grupo de prematuros menores de 1250 gramos que recibían nutrición parenteral agresiva con un grupo control histórico. Se calculó la prevalencia de hipercalcemia y se buscó la asociación con nutrición parenteral agresiva ajustando por confundidores. Se estimó la media de fosfatemia del grupo control mediante regresión lineal y se la comparó con el otro grupo.

Resultados. Se incluyeron 40 pacientes por grupo. La prevalencia de hipercalcemia fue mayor en el grupo de nutrición parenteral agresiva (87,5% vs. 35%, $p=0,001$). La nutrición parenteral agresiva se asoció con hipercalcemia al ajustar por peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, aporte de aminoácidos y calorías (ORa 21,8; IC 95%: 3,7-128). La media de calcemia fue diferente entre ambos grupos ($p=0,002$). El grupo de nutrición parenteral agresiva presentó más sepsis sin alcanzar significancia estadística y su fosfatemia media resultó menor que la estimada para el grupo control ($p=0,04$). La prevalencia de hipofosfatemia en este grupo fue de 90% (IC 95%: 76-97%).

Conclusiones. Nuestros datos muestran una asociación entre hipercalcemia/hipofosfatemia y nutrición parenteral agresiva. Se recomienda monitorizar la calcemia y la fosfatemia frecuentemente, ya que pueden estar asociadas con resultados clínicos adversos.

Palabras clave: hipercalcemia, hipofosfatemia, nutrición parenteral, prematuro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e371>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e371>

Cómo citar: Brener Dik PH, Galletti MF, Bacigalupo LT, et al. Hipercalcemia e hipofosfatemia en prematuros que reciben nutrición parenteral agresiva. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e371-e377.

INTRODUCCIÓN

Está ampliamente demostrado que el recién nacido pretérmino (RNPT) de muy bajo peso al nacer (PN, < 1500 gramos) tiene alto riesgo de desarrollar restricción de crecimiento posnatal,^{1,2} lo cual continúa siendo una complicación frecuente, a pesar de las recomendaciones sobre nutrición precoz y adecuada. La estrategia que combina la nutrición parenteral (NP) precoz y agresiva, que incluye un alto aporte de energía desde el primer día de vida, con el suministro temprano de leche humana se ha convertido en un estándar de cuidado.^{3,5} Esta estrategia ha mostrado optimizar la nutrición del paciente prematuro^{4,6,7} y reducir el potencial impacto negativo a largo plazo de la deficiencia nutricional, sobre todo, en el neurodesarrollo.^{8,9} Sin embargo, investigaciones recientes se han centrado en el impacto que esta estrategia nutricional provoca en los resultados a corto plazo, como la homeostasis electrolítica y mineral, especialmente, en el metabolismo fosfocálcico.¹⁰⁻¹³ Además, la NP agresiva se ha asociado con mayor incidencia de sepsis en este grupo de pacientes.^{9,14}

La principal causa de este disturbio podría ser un aporte subóptimo de calcio y fósforo.^{15,16} Adicionalmente, el síndrome de realimentación, definido por la presencia de hipofosfatemia, hipercalcemia e hipokalemia, se ha relacionado con la nutrición temprana y rica en calorías.^{10,17} Según lo reportado por algunos autores, el alto aporte de aminoácidos en la primera semana de vida es el principal

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@
hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-6-2017
Aceptado: 9-10-2017

factor relacionado con los niveles de calcio y fósforo en la sangre.^{10,11} Además, este desorden se ha asociado, principalmente, a restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).^{10,12,17} Los RNPT incluidos en programas de nutrición agresiva se encuentran en un estado de anabolismo, por lo cual consumen mayor energía, que podría conducir a una mayor utilización de fósforo.¹⁰

Se ha desarrollado el presente estudio para comprender mejor su causalidad, y se comparó a una cohorte de RNPT que recibieron NP agresiva con una alta prevalencia del trastorno con un grupo control histórico de pacientes que recibieron NP estándar. Nuestra hipótesis fue que este fenómeno se asociaba a NP agresiva. El objetivo principal fue comparar la prevalencia de hipercalcemia e hipofosfatemia durante la primera semana de vida entre ambos grupos.

MÉTODOS

Diseño: Estudio retrospectivo, observacional y analítico que comparó a dos grupos de pacientes similares, excepto por la NP recibida.

Población de estudio: Los pacientes RNPT menores de 1250 gramos al nacer eran elegibles para ser incluidos en el estudio:

Grupo 1: pacientes RNPT nacidos entre enero de 2012 y diciembre de 2014 que recibieron NP agresiva.

Grupo 2: pacientes RNPT nacidos entre enero de 2008 y diciembre de 2010 que recibieron NP estándar.

Criterios de exclusión: Pacientes sin medición de calcemia durante la primera semana de vida, aquellos con malformaciones congénitas mayores o quienes fallecieron en la sala de partos o dentro de las primeras horas de vida. Los pacientes nacidos en 2011 (año en el cual fue instaurada la NP agresiva) también fueron excluidos por posible superposición de ambas estrategias.

Exposición: Los pacientes del grupo 1 recibieron NP con aporte de aminoácidos (Aminoven Infant al 10%) de 3 a 4 g/kg/día, aporte de lípidos al 20% (Lipovenos MCT/LCT 20% o SMOF[®] lípidos 20%) de 2 a 3 g/kg/día desde el primer día de vida (NP preparada por Fresenius Kabi[®], Buenos Aires, Argentina). Los pacientes del grupo 2 histórico recibieron NP con 2-3 g/kg/día de iguales aminoácidos y 0,5-2 g/kg/día de los mismos lípidos a partir del segundo o tercer día de vida. La fórmula consistió, para ambos grupos, en una mezcla de solución 3 en 1, que incluía dextrosa, aminoácidos y lípidos. No se realizaron otros cambios en la composición de NP más que

los descritos anteriormente. Se utilizó gluconato de calcio (40 mg/kg/día) y glicerofosfato (20 mg/kg/día) en una proporción 2:1 (molar 1,5:1), que se mantuvo constante en ambos períodos.

Mediciones: Se recabaron valores de calcemia iónica y fosfatemia (correspondientes a la primera semana de vida) de la historia clínica electrónica de cada paciente. Se consideraron, para el análisis, el menor valor de fosfatemia y el mayor valor de calcemia registrados de cada paciente, así como los valores medios de ambos. Se reportaron valores de calcemia iónica en mmol/L (1 mmol/L = 4,01 mg/dl) y de fosfatemia en mg/dl (3,1 mg/dl = 1 mmol/L).

Variable primaria de resultado: Se comparó la prevalencia de hipercalcemia entre ambos grupos. Fue definida como todo valor de calcio iónico sérico por encima de 1,35 mmol/L.

Fosfatemia: No estaba disponible para el grupo histórico, ya que no se medía rutinariamente durante la primera semana de vida en esa época. Sin embargo, se estimó la media de fosfatemia histórica utilizando un modelo de regresión lineal derivado de nuestra cohorte reportada previamente.¹³ Se definió hipofosfatemia como todo valor por debajo de 4 mg/dl.

Variables demográficas: Se recabó la RCIU, definida como PN inferior al 10% para la edad gestacional (EG); EG, definida por la fecha de la última menstruación (FUM), y PN. Además, se comparó la media de calorías y aminoácidos recibida por cada paciente para asegurar que la variable de exposición fuera diferente entre ambos grupos.

Variables de resultado a corto plazo: Se compararon, entre ambos grupos, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), el uso de inotrópicos y la sepsis.

Análisis estadístico: Se calcularon las medidas de tendencia central y la dispersión para variables continuas. Estos datos se reportaron como media (desvío estándar –DE–) o mediana (rango intercuartílico –RIC–) según la distribución y se compararon entre ambos grupos por medio de la prueba t de Student o Mann-Whitney según correspondiera. Tanto la hipercalcemia como otras variables dicotómicas se expresaron como porcentaje y se compararon utilizando la prueba de χ^2 . Se realizó un análisis univariado para evaluar la asociación entre NP agresiva e hipercalcemia. Luego, se realizó un análisis por regresión logística ajustando por variables de confusión, como PN, RCIU, aporte de aminoácidos y calorías. Se utilizó

la regresión lineal sobre la base de los datos de fosfatemia y calcemia del grupo 1, con los que se podía estimar la fosfatemia en función de la calcemia (teniendo en cuenta que había correlación negativa significativa entre ambas). Luego, se estimó la media teórica de fosfatemia del grupo histórico en función de la media de calcemia de ese grupo. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$.

Cálculo del tamaño muestral: Sobre la base del artículo previamente publicado,¹³ en el que se reportó una prevalencia de hipercalcemia del 80% en pacientes con NP agresiva, estimando una prevalencia en el grupo histórico del 50% (ya que era desconocida), con un poder del 80% y un alfa del 5%, se necesitaron incluir 40 pacientes por grupo. Estos fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple. El análisis estadístico se realizó con el *software* Stata 13.

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación de nuestra Institución.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, nacieron, en nuestro hospital, 164 RNPT con peso menor de 1250 gramos. Se excluyeron los 28 nacidos en 2011, 11 pacientes fallecidos en las primeras 48 h de vida y/o portadores de malformaciones congénitas y 5 sin medición de calcemia. Luego de aplicar dichos criterios de exclusión, quedaron 120 RNPT, de los cuales se seleccionaron 40 pacientes por grupo.

Las medias de EG y PN de la población total fueron $27,3 \pm 2,4$ semanas y 894 ± 192 gramos, respectivamente, y no se encontraron diferencias al compararlas entre los grupos. En la *Tabla 1*, se presentan las variables demográficas y

de resultado a corto plazo que comparan a ambos grupos. Los RNPT que recibieron NP estándar requirieron con mayor frecuencia ARM y drogas vasoactivas. La incidencia de sepsis fue mayor en el grupo de NP agresiva, sin alcanzar significancia estadística. La prevalencia de hipercalcemia fue significativamente mayor en pacientes con NP agresiva. La NP agresiva se asoció a hipercalcemia (*odds ratio* –OR– 13; intervalo de confianza –IC– 95%: 4,1-41; $p= 0,001$). La media de calcemia iónica (mmol/L) fue diferente entre ambos grupos: $1,25 \pm 0,10$ vs. $1,13 \pm 0,16$, $p= 0,002$ (*Figura 1*). La media de fosfatemia en el grupo 1 fue de $3,35 \pm 1,47$ mg/dl y la prevalencia de hipofosfatemia fue de 90% (IC 95%: 76-97%) (los valores de fosfatemia solo estaban disponibles en este grupo). Luego, se compararon los pacientes hipercalcémicos con los normocalcémicos (*Tabla 2*). Los pacientes que presentaron hipercalcemia recibieron mayor aporte calórico y de aminoácidos. Además, presentaron mayor incidencia de RCIU, aunque esta diferencia no resultó significativa.

En un modelo de regresión logística (*Tabla 3*), la asociación entre NP agresiva e hipercalcemia mantuvo su significativa estadística luego de haber ajustado por PN, RCIU, aporte de aminoácidos y calorías (OR ajustado 21,8; IC 95%: 3,7-128). Finalmente, se realizó una regresión lineal para fosfatemia como función de calcemia, utilizando los datos del grupo 1 (*Tabla 4*). Luego, tomando el valor de la media de calcio iónico del grupo histórico 1,13 mmol/L (4,53 mg/dl), se estimó la media de fosfatemia de ese grupo: 4,2 mg/dl (IC 95%: 2,41-5,92). La fosfatemia media estimada del grupo histórico fue estadísticamente mayor que la fosfatemia del grupo que recibió NP agresiva: 4,2 mg/dl vs. 3,35 mg/dl ($p= 0,04$).

TABLA 1. Características de los pacientes según la estrategia nutricional

Variable	NP agresiva Grupo 1 (n= 40)		NP estándar Grupo 2 (n= 40)		Valor de p
	EG (semanas), mediana (RIC)	27,5	(26-29)	27	
PN (gramos), media \pm DE	911	\pm 181	877	\pm 203	0,44 (¥)
RCIU, n (%)	11	(27)	8	(20)	0,43 (¥)
Hipercalcemia, n (%)	35	(87)	14	(35)	0,001 (¥)
Calorías (kcal/kg/día), mediana (RIC)	82	(74-86)	66	(57-68)	0,001 (*)
Aminoácidos (g/kg/día), mediana (RIC)	3,5	(3,3-3,7)	2,8	(2,5-3,1)	0,001 (*)
Inotrópicos, n (%)	8	(20)	12	(30)	0,30 (¥)
ARM, n (%)	17	(42)	35	(87)	0,001 (¥)
Sepsis, n (%)	12	(30)	5	(12,5)	0,054 (¥)

NP: nutrición parenteral; EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; ARM: asistencia respiratoria mecánica; RIC: rango intercuartílico; DE: desvío estándar. (*) Mann-Whitney. (¥) Prueba t de Student. (F) Chi².

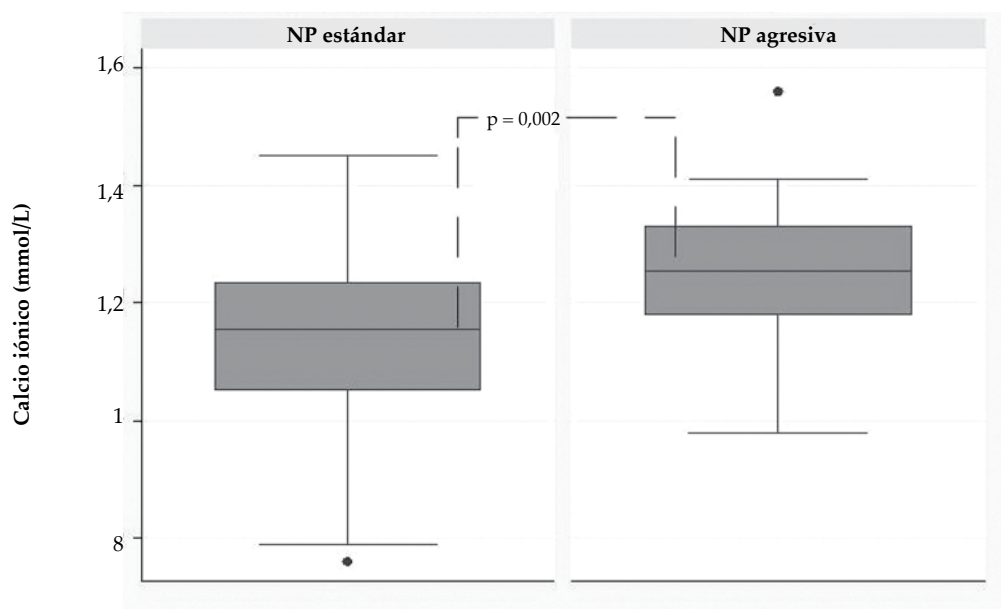
DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que tanto la prevalencia de hipercalcemia como la media de calcio iónico son mayores en el grupo de pacientes que recibieron NP agresiva. En nuestra Unidad, se comenzó a utilizar esta estrategia nutricional en 2011, que reportó una alta prevalencia de hipofosfatemia temprana e hipercalcemia asociadas.¹³ Como, además, se mostró una correlación negativa entre calcemia y fosfatemia dentro de la primera semana de vida, se propone que la diferencia significativa en la calcemia media entre ambos grupos debería acompañarse de una diferencia similar en la media de fosfatemia. Al ser las

variables demográficas estudiadas (EG, PN, RCIU) similares entre ambos grupos, mientras que la exposición (aporte de aminoácidos y calorías) es diferente, la asociación encontrada entre hipercalcemia y NP agresiva podría ser causal. Además, en el análisis multivariado, esta asociación permaneció significativa luego de ajustar por los posibles factores confundidores.

Existe bibliografía creciente que destaca este problema y describe sus posibles causas.¹⁰⁻¹⁸ Se ha descrito que puede asemejarse a lo que ocurre en la población pediátrica y adulta privada de nutrientes por largos períodos al reiniciar la alimentación¹⁹ y es probable que un aporte de calcio y fósforo subóptimo sea la

FIGURA 1. Media de calcemia iónica según la nutrición parenteral



NP: nutrición parenteral.

TABLA 2. Características de los pacientes según el desarrollo de hipercalcemia

Variable	Hipercalcemia (n= 49)		Normocalcemia (n= 31)		Valor de p
EG (semanas), media ± DE	27,4	± 2,3	27	± 2,4	0,40 (¥)
PN (gramos), media ± DE	877	± 182	921	± 206	0,30 (¥)
RCIU, n (%)	15	(30)	4	(13)	0,07 (F)
Calorías (kcal/kg/día), mediana (RIC)	77	(67-84)	67	(58-71)	0,01 (*)
Aminoácidos (g/kg/día), mediana (RIC)	3,4	(3-3,5)	3	(2,7-4,4)	0,001 (*)
Inotrópicos, n (%)	11	(22)	9	(29)	0,50 (F)
ARM, n (%)	27	(55)	25	(80)	0,02 (F)
Sepsis, n (%)	12	(24)	5	(16)	0,30 (F)

EG: edad gestacional; PN: peso de nacimiento; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; ARM: asistencia respiratoria mecánica; RIC: rango intercuartílico; DE: desvío estándar. (¥) Prueba t de Student. (F) Chi². (*) Mann-Whitney.

principal causa de este desequilibrio. Moe y cols. estudiaron un grupo de RNPT < 28 semanas que recibieron diferentes aportes de fosfato en la NP. Encontraron que los niveles de fosfatemia se correspondieron con el aporte de fósforo, puesto que aquellos pacientes que recibieron menos cantidad de fósforo tuvieron menor fosfatemia.²⁰ Al contrario de otros estudios, hallaron que el aumento del contenido de aminoácidos en las soluciones de NP no parecía tener ningún impacto en la ganancia de peso durante el primer mes de vida.²⁰ Un reciente estudio prospectivo realizado por Christmann y cols. mostró que podía ocurrir tanto hipercalcemia como hipofosfatemia, aun luego de implementar una NP con mayor aporte de calcio y fósforo.¹⁶ En una investigación sobre una población de RNPT similar a la nuestra, Senterre y cols. concluyeron que los aportes más altos de calcio y fósforo con una relación molar ≤ 1 evitaban este trastorno.¹⁵ Otros autores, recientemente, compararon a 2 grupos de RNPT que recibieron NP con alto aporte de aminoácidos y también recomendaron incrementar el aporte de estos minerales administrándolos en forma equimolar.²¹ En nuestro estudio, ambos grupos de pacientes recibieron NP (mezcla de solución de 3:1) con la misma cantidad de estos minerales en una proporción molar de 1,5:1 (40 mg/kg/día de gluconato de calcio y 20 mg/kg/día de glicerosfosfato). Por lo tanto, es probable que se hayan administrado cantidades insuficientes y en proporción inadecuada, lo cual podría

ser considerado como un factor importante para las alteraciones encontradas. Sin embargo, ambos grupos fueron expuestos a este probable inadecuado aporte, mientras que el resultado adverso ocurrió solo en el grupo que recibió NP agresiva.

Varios autores encontraron esta afección asociada a la RCIU.^{10,12,17} Ross y cols., publicaron, recientemente, un estudio de cohorte retrospectivo a 10 años, en el cual el síndrome de realimentación ocurrió en RNPT con RCIU nacidos de madres con preeclampsia, ajustado ese resultado a la práctica nutricional.¹⁷ Más aún, mostraron una relación entre displasia broncopulmonar e hipofosfatemia.¹⁷ En nuestro estudio previo, el 40% de los pacientes con hipofosfatemia presentaron RCIU.¹³ En el presente trabajo, los pacientes con hipercalcemia tuvieron más RCIU; sin embargo, esta asociación no resultó estadísticamente significativa.

El "síndrome de realimentación" a causa de la NP agresiva puede provocar hipofosfatemia, hipercalcemia e hipokalemia según algunos autores.^{11,12} El alto aporte de aminoácidos durante la primera semana de vida fue el factor determinante de los niveles de calcio y fósforo en un análisis de ingesta de diferentes macronutrientes.¹¹ En el presente estudio, se ha demostrado una fuerte asociación entre NP agresiva e hipercalcemia ajustando por otras variables relacionadas. El concepto de NP agresiva implica comenzar de manera

TABLA 3. Modelos univariado y multivariado: odds ratio y odds ratio ajustado de presentar hipercalcemia

Variable	Modelo univariado OR (IC 95%)	Modelo multivariado ORa (IC 95%)	Valor de p
PN	0,99 (0,99-1)	0,99 (0,98-1)	0,1
RCIU	2,98 (0,88-10)	0,83 (0,10-6,62)	0,2
Kcal/kg/día	1,07 (1-1,12)	1,05 (0,97-1,14)	0,1
Aminoácidos	3,71 (1,3-10)	0,24 (0,03-1,48)	0,1
NP agresiva	13 (4,1-41)	21,8 (3,72-128)	0,001

PN: peso de nacimiento; RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; NP: nutrición parenteral; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado; IC: intervalo de confianza.

Ajustado por PN, RCIU, aminoácidos, kcal y NP agresiva.

TABLA 4. Ecuación de regresión lineal para fosfatemia como función de calcemia. Número de observaciones: 244

Coefficiente	Intervalo de confianza del 95%	Error estándar	Valor de p
$\beta_0 = 8,9$	De 7,9 a 10,1	0,406	0,001
$\beta_1 = -4,3$	De -5,1 a -3,5	0,543	0,001

Ecuación de regresión: $Y = \beta_0 + \beta_1 X$.

Se utilizaron pares de datos de calcemia y fosfatemia del grupo 1.

$R^2 = 0,32$; $p = 0,0001$.

temprana luego del nacimiento con un aporte alto de aminoácidos y lípidos. Como el aporte de aminoácidos no alcanzó significancia en nuestro modelo multivariado, es probable que otras características de la NP agresiva, como el aporte de lípidos o el tiempo desde el nacimiento hasta el comienzo de esta (que fue distinto en ambos grupos), estén implicadas en dicho concepto.

Existe un potencial impacto de este trastorno en los RNPT. El fósforo es esencial para la generación de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*; ATP, por sus siglas en inglés), por lo que su déficit influye directamente en el metabolismo celular.^{13,19,22} Se ha descrito debilidad neuromuscular y fracaso de extubación en pacientes adultos con hipofosfatemia,^{22,23} y un reporte reciente sobre un RNPT de bajo peso para la EG que manifestó bradicardia, insuficiencia ventilatoria e ictericia hemolítica atribuye esta presentación a un aporte inadecuado de fósforo y al síndrome de realimentación desencadenado por NP agresiva.²⁴ Más aún, recientemente, se ha asociado la morbilidad respiratoria (displasia broncopulmonar grave) a la hipofosfatemia temprana en prematuros de muy bajo PN.^{25,26} Sin embargo, en el presente estudio, los RNPT con NP estándar (pacientes normocalcémicos) recibieron ARM con mayor frecuencia. Esto podría reflejar un cambio en la práctica clínica durante los últimos años en cuanto al manejo respiratorio en nuestra Unidad Neonatal, con mayor uso de ventilación no invasiva. El fósforo, además, interviene en la migración de células inmunes y fagocitos. Un estudio aleatorizado que compara dos estrategias nutricionales debió suspenderse al encontrar mayor sepsis en pacientes con NP agresiva.¹³ En nuestro estudio, los pacientes que recibieron NP agresiva presentaron mayor incidencia de sepsis, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Otros aspectos de la asistencia neonatal (como el manejo respiratorio antes mencionado), además de los estudiados, pueden haber cambiado entre ambos períodos. Estos también podrían explicar los resultados encontrados, además de la variable de exposición. Debido al diseño retrospectivo y observacional, no se puede establecer causalidad de manera absoluta. No obstante, nuestros datos apoyan firmemente la asociación estudiada. Además de comparar los valores de calcemia, hubiese sido apropiado realizar la misma comparación con la fosfatemia, pero no era medida históricamente. Como la comparación

no fue realizada sobre la base de datos reales, es difícil asegurar la causalidad. De todos modos, se mostró una alta prevalencia de hipofosfatemia asociada a NP agresiva.

En conclusión, según nuestros datos, existe una asociación entre hipercalcemia/hipofosfatemia y NP agresiva en pacientes prematuros de muy bajo peso. Se recomienda un monitoreo frecuente de calcio y fósforo en RNPT que reciben NP agresiva, ya que puede estar asociada con resultados clínicos adversos. ■

Agradecimientos

Se honra la memoria del Dr. Carlos Fustiñana (fallecido), quien fue el mentor de esta investigación.

Se agradece al Dr. Gustavo Izbizky, especialista en Obstetricia, por ayudarnos con el manuscrito como asesor científico.

REFERENCIAS

- Clark R, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1): 986-90.
- Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, et al. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age \leq 32 weeks. *Pediatr Int* 2008;50(1):70-5.
- Ei Hassan NH, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neo Reviews* 2011;12(3):e130-40.
- Dinerstein A, Nieto R, Solana C, et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26(7):436-42.
- Ibrahim H, Jeroudi M, Baier RJ, et al. Aggressive early total parenteral nutrition in low birth weight infants. *J Perinatol* 2004;24(8):482-6.
- Valentine C, Fernandez S, Rogers LK, et al. Early amino acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009;29(6):428-32.
- Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, et al. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Nutr* 2014;33(3):502-8.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317(7171):1481-7.
- Stroomen K, Blakstad EW, Moltu SJ, et al. Enhanced Nutrient Supply to Very Low Birth Weight Infants is Associated with Improved White Matter Maturation and Head Growth. *Neonatology* 2015;107(1):68-75.
- Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, et al. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(3-4):317-21.
- Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants. It is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013;8(8):e72880.
- Boubred F, Herlenius E, Bartocci M, et al. Extremely preterm infants who are small for gestational age have a high risk of early hypophosphatemia and hypokalemia. *Acta Paediatr* 2015;104(11):1077-83.

13. Brener Dik P, Galletti M, Fernández Jonusas S, et al. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *J Perinatol* 2015;35(9):712-5.
14. Moltu SJ, Strommen K, Blakstad E, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia—a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):207-12.
15. Senterre T, Abu Zahrah I, Pieltain C, et al. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW Infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(4):491-8.
16. Christmann V, de Grauw AM, Visser R, et al. Early Postnatal Calcium and Phosphorus Metabolism in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):398-403.
17. Ross JR, Finch C, Ebeling M, et al. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. *J Perinatol* 2013;33(9):717-20.
18. Mena Nannig P, Cubillos Celis MP, Toro Jara C et al. Perfil bioquímico en sangre de cordón en prematuros extremos y crecimiento fetal. *Rev Chil Pediatr* 2016;87(4):250-4.
19. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr* 1998;133(6):789-91.
20. Moe K, Beck-Nielsen SS, Lando A, et al. Administering different levels of parenteral phosphate and amino acids did not influence growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr* 2015;104(9):894-9.
21. Mulla S, Stirling S, Cowey S, et al. Severe hypercalcaemia and hypophosphataemia with an optimised preterm parenteral nutrition formulation in two epochs of differing phosphate supplementation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(5):F451-5.
22. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. *Nutrition* 2009;25(3):364-7.
23. Oud L. Transient hypoxic respiratory failure in a patient with severe hypophosphatemia. *Med Sci Monit* 2009;15(3):CS49-53.
24. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, et al. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. *Pediatr Int* 2012;54(5):715-7.
25. Warburton A, Kumar N. Early hypophosphatemia in extremely low birth weight infant and respiratory outcome. Paper presented in PAS Meeting; 2016 April 30-May 3; Baltimore, MD.
26. Thekumparampil R, Chen Y, Xie X et al. Association between early hypophosphatemia and respiratory morbidities in very preterm infants. Poster session presented in Congress The Eastern Society for Pediatric Research; 2016 March 11-13; Philadelphia, PA. [Acceso: 26 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.aps-spr.org/regions/espr/meetings/Program/2016Program.pdf>.

Hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition

Pablo H. Brener Dik, M.D.^a, María F. Galletti, M.D.^a, Leticia T. Bacigalupo, M.D.^a,
Silvia Fernández Jonusas, M.D.^a and Gonzalo L. Mariani, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Aggressive parenteral nutrition is the standard of care among very-low-birth weight preterm infants. However, in recent studies, its impact on short-term outcomes, has been evaluated. The objective was to compare the prevalence of hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive or standard parenteral nutrition.

Methods. Observational, retrospective study comparing a group of preterm infants weighing less than 1250 grams who received aggressive parenteral nutrition with a historical control group. The prevalence of hypercalcemia was estimated and its association with aggressive parenteral nutrition was searched adjusting by confounders. The mean phosphate level was estimated for the control group by linear regression and was compared to the value in the other group.

Results. Forty patients per group were included. The prevalence of hypercalcemia was higher in the group who received aggressive parenteral nutrition (87.5% versus 35%, $p=0.001$). Aggressive parenteral nutrition was associated with hypercalcemia when adjusting by birth weight, intrauterine growth restriction, amino acid, and calorie intake (adjusted odds ratio: 21.8, 95% confidence interval [CI]: 3.7-128). The mean calcium level was different between both groups ($p=0.002$). Infants who received aggressive parenteral nutrition had more sepsis without reaching statistical significance and the mean phosphate level was lower than that estimated for the control group ($p=0.04$). The prevalence of hypophosphatemia in this group was 90% (95% CI: 76-97%).

Conclusions. Our data show an association between hypercalcemia/hypophosphatemia and aggressive parenteral nutrition. It is recommended to frequently monitor calcium and phosphate levels since they might be associated with adverse clinical outcomes.

Key words: hypercalcemia, hypophosphatemia, parenteral nutrition, preterm infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e371>

a. Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Pablo H. Brener Dik, M.D.:
pablo.brener@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-22-2017
Accepted: 10-09-2017

To cite: Brener Dik PH, Galletti MF, Bacigalupo LT, et al. Hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e371-e377.

INTRODUCTION

It has been widely shown that the preterm newborn infant (PTNI) (birth weight [BW] < 1500 grams) has a high risk of developing postnatal growth restriction,^{1,2} which still is a frequent complication in spite of recommendations about an early and adequate nutrition. The strategy that combines early and aggressive parenteral nutrition (PN), including a high energy nutrition plan from the first day of life, with the administration of human milk, has become the standard of care.^{3,5} It has been shown that this approach improves the nutrition status of preterm patients^{4,6,7} and reduces the potential long-term negative impact of nutritional deficiency; mainly on neurodevelopment.^{8,9} However, recent research studies have focused on the impact of this nutritional strategy on short-term outcomes, like mineral and electrolyte homeostasis, especially in the phosphocalcic metabolism.¹⁰⁻¹³ Besides, in this group of patients, aggressive PN has been associated with a higher incidence of sepsis.^{9,14}

The main cause of this disturbance could be a suboptimal calcium and phosphorus supplementation.^{15,16} Additionally, the refeeding syndrome, defined by the presence of hypophosphatemia, hypercalcemia, and hypokalemia, has been associated with an early, high-caloric nutrition.^{10,17} According to what has been reported by some authors, the high amino acid intake in the first week of life is the main factor related to blood calcium and phosphorus levels.^{10,11} Besides, this disorder has mainly been associated with intrauterine growth restriction (IUGR).^{10,12,17} PTNIs included in

aggressive nutritional support are in an anabolic state, thereby they consume higher energy which might lead to a higher use of phosphorus.¹⁰

The present study has been developed to have a better understanding of its causality. A PTNI cohort who received aggressive PN with a high prevalence of the disorder was compared with a historical control group of patients who received standard PN. Our hypothesis was that this was associated with an aggressive PN. The main objective was to compare the prevalence of hypercalcemia and hypophosphatemia during the first week of life between both groups.

METHODS

Design: Retrospective, observational, and analytical study that compared two groups of similar patients, except for the PN administered.

Study population: PTNIs with a birth weight of less than 1250 grams were eligible to be included in the study:

Group 1: PTNIs born between January 2012 and December 2014 who received aggressive PN.

Group 2: PTNIs born between January 2008 and December 2010 who received standard PN.

Exclusion criteria: Patients whose calcium levels had not been measured during the first week of life, those with major congenital malformations or who had died in the delivery room or within the first hours of life. Patients born in 2011 (year when aggressive PN was implemented) were also excluded because of a likely overlapping of both strategies.

Exposure: Patients in Group 1 received PN with 3 to 4 g/kg/day of amino acid intake (AMINOVEN INFANT 10%), 2 to 3 g/kg/day of lipid 20% supplementation (Lipovenoes MCT/LCT 20% or SMOF® lipid 20%) from the first day of life (PN by Fresenius Kabi®, Buenos Aires, Argentina). Patients in the historical Group 2 received PN with 2-3 g/kg/day of the same amino acids and 0.5-2 g/kg/day of the same lipids from the second or third day of life on. In both groups, the formula consisted of a 3-in-1 solution which included dextrose, amino acids, and lipids. No other changes were done in the PN composition besides those previously described. Calcium gluconate (40 mg/kg/day) and glycerophosphate (20 mg/kg/day) were used at a ratio of 2:1 (molar 1.5:1), which was constant in both periods.

Measurements: Ionized calcium and phosphate levels were collected (corresponding to the first week of life) from each patient's electronic case record. For the analysis, the

lowest phosphate level and the highest calcium level were recorded for each patient, as well as the mean values of both. Ionized calcium levels were reported in mmol/L (1 mmol/L = 4.01 mg/dl) and phosphate levels in mg/dl (3.1 mg/dl = 1 mmol/L).

Primary outcome measure: The prevalence of hypercalcemia between both groups was compared. It was defined as a serum ionized calcium level above 1.35 mmol/L.

Serum phosphate level: It was not available for the historical group, since in those days, it was not measured systematically during the first week of life. However, the historical mean phosphate level was estimated using a linear regression model derived from our previously reported cohort.¹³ Hypophosphatemia was defined as every value below 4 mg/dL.

Demographic outcome measures: Data were collected on IUGR, defined as a BW lower than 10% for the gestational age (GA); GA, defined as the date of the last menstrual period (LMP), and BW. Besides, mean calorie and amino acid levels received by each patient to ensure that the exposure outcome measure was different between both groups.

Short-term outcome measures: The need of assisted mechanical ventilation (AMV), the use of inotropes, and the presence of sepsis were compared between both groups.

Statistical analysis: Measures of central tendency and dispersion were calculated for continuous outcome measures. These data were reported as mean (standard deviation [SD]) or median (interquartile range [IQR]) according to the distribution and were compared between both groups by means of the Student's *t* or Mann-Whitney tests, as appropriate. Both hypercalcemia and other dichotomous outcome measures were expressed as a percentage and were compared using the χ^2 test. A univariate analysis was performed to evaluate the association between aggressive PN and hypercalcemia. Then, a logistic regression analysis was performed adjusting for confounding outcome measures, such as BW, IUGR, amino acid and calorie intake. Linear regression was used based on data on phosphate and calcium levels in group 1 with which the phosphate level could be estimated in terms of the calcium level (taking into account that there was a significant negative correlation between both). Then, the theoretical mean phosphate level of the historical group was estimated in terms of the mean calcium level in this group. A value of

$p < 0.05$ was considered significant.

Sample size calculation: Taking into account the previously published article,¹³ in which a prevalence of 80% of hypercalcemia was reported in patients with aggressive PN, estimating a prevalence of 50% (since it was unknown) in the historical group, with a power of 80% and an alpha value of 5%, it was necessary to include 40 patients per group. They were selected by simple random sampling. The statistical analysis was performed with the Stata 13 software.

Ethical considerations: The study was approved by the Ethics Committee for Research Protocols of our hospital.

RESULTS

During the study period, 164 PTNIs were born at our hospital with a birth weight of less than 1250 grams. Twenty-eight infants born in 2011 were excluded, 11 patients who died in the first 48 hours of life and/or had congenital malformations and 5 in whom calcium levels had not been measured. After applying said inclusion criteria, 120 PTNIs remained eligible for the study and 40 patients per group were selected.

The mean GA and BW of the total population were 27.3 ± 2.4 weeks and 894 ± 192 grams, respectively; no differences were found when comparing them between both groups. Table 1 depicts demographic and short-term outcome measures comparing both groups. PTNIs who received standard PN required AMV and vasoactive drugs more frequently. Sepsis incidence was higher in the group treated with aggressive PN without reaching statistical significance. Hypercalcemia prevalence was significantly higher in patients who received aggressive PN. Aggressive PN was associated

with hypercalcemia (odds ratio [OR]: 13, 95% confidence interval [CI]: 4.1-41, $p = 0.001$). Mean ionized calcium level (mmol/L) was different between both groups: 1.25 ± 0.10 versus 1.13 ± 0.16 , $p = 0.002$ (Figure 1). Mean phosphate level in group 1 was 3.35 ± 1.47 mg/dl and hypophosphatemia prevalence was 90% (95% CI: 76-97%) (phosphate values were available only in this group). Then, hypercalcemic patients were compared to normocalcemic patients (Table 2). Patients with hypercalcemia received a higher calorie and amino acid intake. Additionally, they had a higher incidence of IUGR although this difference was not significant.

In a logistic regression model (Table 3), the association between aggressive PN and hypercalcemia maintained its statistical significance after adjusting for BW, IUGR, and amino acid and calorie intake (adjusted OR: 21.8, 95% CI: 3.7-128). Finally, a linear regression was done for phosphate level as a function of calcium level, using group 1 data (Table 4). Then, considering the mean ionized calcium value of the historical group 1.13 mmol/L (4.53 mg/dL), the mean phosphate level was estimated in this group: 4.2 mg/dl (95% CI: 2.41-5.92). The estimated mean phosphate level of the historical group was statistically higher than the phosphate level in the group that received aggressive PN: 4.2 mg/dl versus 3.35 mg/dl ($p = 0.04$).

DISCUSSION

The present study shows that both the prevalence of hypercalcemia and the mean ionized calcium level are higher in the group of patients who received aggressive PN. In our unit, this nutrition strategy started being used in 2011, which reported a high prevalence of associated

TABLE 1. Characteristics of patients by nutritional approach

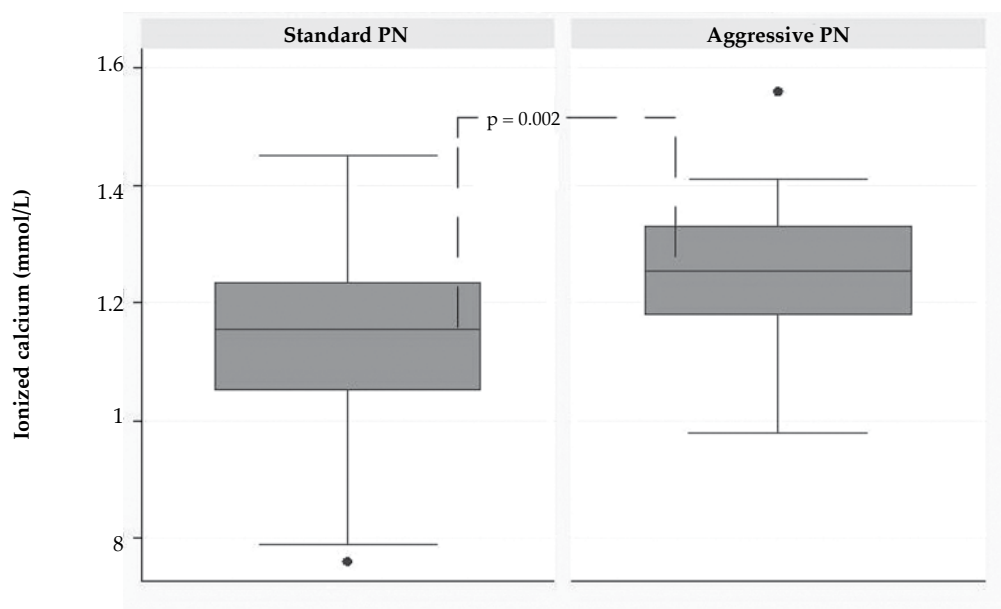
Outcome measure	Aggressive PN Group 1 (n= 40)		Standard PN Group 2 (n= 40)		P value
GA (weeks), median (IQR)	27.5	(26-29)	27	(25-28)	0.31 (*)
BW (grams), mean \pm SD	911 \pm	181	877 \pm	203	0.44 (¥)
IUGR, n (%)	11	(27)	8	(20)	0.43 (¥)
Hypercalcemia, n (%)	35	(87)	14	(35)	0.001 (¥)
Calories (kcal/kg/day), median (IQR)	82	(74-86)	66	(57-68)	0.001 (*)
Amino acids (g/kg/day), median (IQR)	3.5	(3.3-3.7)	2.8	(2.5-3.1)	0.001 (*)
Inotropes, n (%)	8	(20)	12	(30)	0.30 (¥)
AMV, n (%)	17	(42)	35	(87)	0.001 (¥)
Sepsis, n (%)	12	(30)	5	(12.5)	0.054 (¥)

PN: parenteral nutrition; GA: gestational age; BW: birth weight; IUGR: intrauterine growth restriction; AMV: assisted mechanical ventilation; IQR: interquartile range; SD: standard deviation.
(*) Mann-Whitney test. (¥) Student's *t* test. (¥) χ^2 test.

early hypophosphatemia and hypercalcemia.¹³ Additionally, since it showed a negative correlation between calcium and phosphate levels within the first week of life, it is proposed that the significant difference in mean calcium levels between both groups should be accompanied by a similar difference in the mean phosphate level. Since studied demographic outcome measures (GA, BW, IUGR) were similar between both groups, while the exposure (amino acid and calorie intake) is different, the association found between hypercalcemia and aggressive PN might be causal. Besides, in the multivariate analysis, this association remained significant after having adjusted for the possible confounding factors.

There is increasing bibliography highlighting this problem and describing its likely causes.¹⁰⁻¹⁸ It has been described that it may resemble what happens in the pediatric and adult population deprived of nutrients for long periods when restarting the feeding¹⁹ and it is likely that a suboptimal calcium and phosphorus intake is the main cause of such imbalance. Moe et al. studied a group of PTNIs < 28 weeks who received different phosphate supplementations in the PN. They found that phosphate levels corresponded to phosphorus intake because those patients who received less quantity of phosphorus had the lowest phosphate level.²⁰ Contrary to other studies, they found that an increase in the amino

FIGURE 1. Mean ionized calcium level by parenteral nutrition



PN: Parenteral nutrition.

TABLE 2. Characteristics of patients by development of hypercalcemia

Outcome measure	Hypercalcemia (n= 49)	Normocalcemia (n= 31)	P value
GA (weeks), mean ± SD	27.4 ± 2.3	27 ± 2.4	0.40 (¥)
BW (grams), mean ± SD	877 ± 182	921 ± 206	0.30 (¥)
IUGR, n (%)	15 (30)	4 (13)	0.07 (F)
Calories (kcal/kg/day), median (IQR)	77 (67-84)	67 (58-71)	0.01 (*)
Amino acids (g/kg/day), median (IQR)	3.4 (3-3.5)	3 (2.7-4.4)	0.001 (*)
Inotropes, n (%)	11 (22)	9 (29)	0.50 (F)
AMV, n (%)	27 (55)	25 (80)	0.02 (F)
Sepsis, n (%)	12 (24)	5 (16)	0.30 (F)

GA: gestational age; BW: birth weight; IUGR: intrauterine growth restriction; AMV: assisted mechanical ventilation; IQR: interquartile range; SD: standard deviation.
(¥) Student's t test. (F) χ^2 . (*) Mann-Whitney.

acid content in PN solutions did not seem to have any impact on weight gain during the first month of life.²⁰ A recently published prospective study conducted by Christmann et al. showed that both hypercalcemia and hypophosphatemia might occur after implementing PN with a higher calcium and phosphorus supplementation.¹⁶ In a research study about a PTNI population similar to ours, Senterre et al. concluded that the higher calcium and phosphorus intake with a molar relation ≤ 1 prevented this disorder.¹⁵ Other authors recently compared 2 groups of PTNIs who received PN with a high amino acid supplementation and also recommended to increase the intake of these minerals administering them equimolarly.²¹ In our study, both groups of patients received PN (solution mix 3:1) with the same quantity of these minerals in a molar proportion of 1.5:1 (40 mg/kg/day of calcium gluconate and 20 mg/kg/day of glycerophosphate). Therefore, it is likely that inadequate quantities were administered in an inappropriate proportion, which could be considered an important factor for the alterations found. However, both groups were exposed to this likely inadequate intake while the adverse result occurred only in the group that received aggressive PN.

Several authors found that this disorder was associated with IUGR.^{10,12,17} Ross et al. recently published a retrospective cohort study at 10 years in which the refeeding syndrome occurred

in PTNIs with IUGR born from mothers with preeclampsia, with this outcome adjusted to the nutritional care practice.¹⁷ Even more, they showed a relationship between brochopulmonary dysplasia and hypophosphatemia.¹⁷ In our previous study, 40% of patients with hypophosphatemia had IUGR.¹³ In the present study, patients with hypercalcemia had more IUGR; however, this association was not statistically significant.

The "refeeding syndrome" resulting from aggressive PN might cause hypophosphatemia, hypercalcemia, and hypokalemia according to some authors.^{11,12} The high intake of amino acids during the first week of life was the determining factor of calcium and phosphorus levels in an analysis about the intake of different macronutrients.¹¹ In the present study, a strong association between aggressive PN and hypercalcemia has been shown adjusting for other related outcome measures. The concept of aggressive PN implies starting at an early stage after birth with a high intake of amino acids and lipids. Since amino acid intake did not reach a statistical significance in our multivariate model, it is likely that other characteristics of aggressive PN, like lipid intake or the time elapsed since birth to the start of PN (which was different in both groups), are involved in this concept.

There is a potential impact of this disorder in PTNIs. Phosphorus is essential in the generation of adenosine triphosphate (ATP); therefore, its

TABLE 3. Univariate and multivariate analyses: odds ratio and adjusted odds ratio of presenting hypercalcemia

Outcome measure	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis aOR (95% CI)	P value
BW	0.99 (0.99-1)	0.99 (0.98-1)	0.1
IUGR	2.98 (0.88-10)	0.83 (0.10-6.62)	0.2
Kcal/kg/día	1.07 (1-1.12)	1.05 (0.97-1.14)	0.1
Amino acids	3.71 (1.3-10)	0.24 (0.03-1.48)	0.1
Aggressive PN	13 (4.1-41)	21.8 (3.72-128)	0.001

BW: birth weight; IUGR: intrauterine growth restriction; PN: parenteral nutrition; OR: odds ratio; aOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval.

Adjusted by BW, IUGR, amino acids, kcal, and aggressive PN.

TABLE 4. Linear regression equation for phosphate levels as a function of calcium levels. Number of observations: 244

Coefficient	95% confidence interval	Standard error	P value
$\beta_0 = 8.9$	De 7.9 a 10.1	0.406	0.001
$\beta_1 = -4.3$	De -5.1 a -3.5	0.543	0.001

Regression equation: $Y = \beta_0 + \beta_1 X$.

Pairs of data of calcium and phosphate levels of group 1 were used.

$R^2 = 0.32$; $p = 0.0001$.

deficit has a direct effect on cell metabolism.^{13,19,22} Neuromuscular weakness and extubation failure have been described in adult patients with hypophosphatemia,^{22,23} and a recent report about a PTNI with a low birth weight for GA that developed bradycardia, respiratory failure, and hemolytic jaundice attributes this condition to an inadequate intake of phosphorus and to the refeeding syndrome triggered by the aggressive PN.²⁴ Even more, recently, respiratory morbidity (severe bronchopulmonary dysplasia) has been associated with early hypophosphatemia in preterm infants with a very low BW.^{25,26} However, in this study, all PTNIs fed with standard PN (normocalcemic patients) required AMV more frequently. This might reflect a change in the clinical practice during recent years regarding respiratory management in our neonatal care unit, with greater use of non-invasive ventilation. Besides, phosphorus takes part in the migration of immune cells and phagocytes. A randomized study comparing two nutritional strategies had to be interrupted because a higher rate of sepsis was found in patients fed with aggressive PN.¹³ In our study, patients who received aggressive PN had a higher incidence of sepsis, although this difference was not statistically significant.

Our study poses limitations. Apart from the studied aspects of neonatal care, other factors (like the respiratory management mentioned before) might have changed between both periods. This could also account for the results found, besides the exposure outcome measure. Due to the retrospective and observational design of this study, causality cannot be established in an absolute manner. However, our data firmly support the studied association. Besides comparing calcium values, it would have been appropriate to do the same comparison with phosphate levels but phosphate has not been measured historically. Since the comparison was not done on real databases, it is difficult to ensure causality. Anyhow, a high prevalence of hypophosphatemia associated to aggressive PN was observed.

To conclude, according to our data, there is an association between hypercalcemia/hypophosphatemia and aggressive PN in preterm patients with a very low birth weight. A frequent monitoring of calcium and phosphorus levels is recommended in PTNIs receiving aggressive PN since it can be associated with an adverse clinical outcome. ■

Acknowledgments

In the memory of Carlos Fustiñana (deceased) who was the mentor of this research study.

We would like to thank Gustavo Izbizky, M.D., specialized in Obstetrics, for helping us with this manuscript as scientific advisor.

REFERENCES

- Clark R, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1): 986-90.
- Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, et al. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age \leq 32 weeks. *PediatrInt* 2008;50(1):70-5.
- Ei Hassan NH, Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neo Reviews* 2011;12(3):e130-40.
- Dinerstein A, Nieto R, Solana C, et al. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26(7):436-42.
- Ibrahim H, Jeroudi M, Baier RJ, et al. Aggressive early total parenteral nutrition in low birth weight infants. *J Perinatol* 2004;24(8):482-6.
- Valentine C, Fernandez S, Rogers LK, et al. Early amino acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol* 2009;29(6):428-32.
- Fischer CJ, Maucort-Boulch D, Essomo Megnier-Mbo CM, et al. Early parenteral lipids and growth velocity in extremely-low-birth-weight infants. *Clin Nutr* 2014;33(3):502-8.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, et al. Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317(7171):1481-7.
- Stroomen K, Blakstad EW, Moltu SJ, et al. Enhanced Nutrient Supply to Very Low Birth Weight Infants is Associated with Improved White Matter Maturation and Head Growth. *Neonatology* 2015;107(1):68-75.
- Ichikawa G, Watabe Y, Suzumura H, et al. Hypophosphatemia in small for gestational age extremely low birth weight infants receiving parenteral nutrition in the first week after birth. *J PediatrEndocrinolMetab* 2012;25(3-4):317-21.
- Bonsante F, Iacobelli S, Latorre G, et al. Initial amino acid intake influences phosphorus and calcium homeostasis in preterm infants. It is time to change the composition of the early parenteral nutrition. *PLoS One* 2013;8(8):e72880.
- Boubred F, Herlenius E, Bartocci M, et al. Extremely preterm infants who are small for gestational age have a high risk of early hypophosphatemia and hypokalemia. *Acta Paediatr* 2015;104(11):1077-83.
- Brener Dik P, Galletti M, Fernández Jonusas S, et al. Early hypophosphatemia in preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *J Perinatol* 2015;35(9):712-5.
- Moltu SJ, Strommen K, Blakstad E, et al. Enhanced feeding in very-low-birth-weight infants may cause electrolyte disturbances and septicemia—a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2013;32(2):207-12.
- Senterre T, Abu Zahrah I, Pieltain C, et al. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW Infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(4):491-8.
- Christmann V, de Grauw AM, Visser R, et al. Early Postnatal Calcium and Phosphorus Metabolism in Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):398-403.
- Ross JR, Finch C, Ebeling M, et al. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. *J Perinatol* 2013;33(9):717-20.

18. Mena Nannig P, Cubillos Celis MP, Toro Jara C et al. Perfil bioquímico en sangre de cordón en prematuros extremos y crecimiento fetal. *Rev ChilPediatr* 2016;87(4):250-4.
19. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr* 1998;133(6):789-91.
20. Moe K, Beck-Nielsen SS, Lando A, et al. Administering different levels of parenteral phosphate and amino acids did not influence growth in extremely preterm infants. *Acta Pædiatr* 2015;104(9):894-9.
21. Mulla S, Stirling S, Cowey S, et al. Severe hypercalcaemia and hypophosphataemia with an optimised preterm parenteral nutrition formulation in two epochs of differing phosphate supplementation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(5):F451-5.
22. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. *Nutrition* 2009;25(3):364-7.
23. Oud L. Transient hypoxic respiratory failure in a patient with severe hypophosphatemia. *Med Sci Monit* 2009;15(3):CS49-53.
24. Mizumoto H, Mikami M, Oda H, et al. Refeeding syndrome in a small-for-dates micro-preemie receiving early parenteral nutrition. *Pediatr Int* 2012;54(5):715-7.
25. Warburton A, Kumar N. Early hypophosphatemia in extremely low birth weight infant and respiratory outcome. Paper presented in PAS Meeting; 2016 April 30-May 3; Baltimore, MD.
26. Thekumparampil R, Chen Y, Xie X et al. Association between early hypophosphatemia and respiratory morbidities in very preterm infants. Poster session presented in Congress The Eastern Society for Pediatric Research; 2016 March 11-13; Philadelphia, PA. [Accessed on: October 26th, 2017]. Available at: <https://www.aps-spr.org/regions/espr/meetings/Program/2016Program.pdf>.

Estrategias del niño ciego para alcanzar el desarrollo cognoscitivo. Estudio cualitativo

Strategies of blind children to achieve cognitive development. A qualitative study

Dra. en Psicología Elsa I. Bei^a, Dra. en Psicología Alicia Oiberman^a,
Lic. en Psicología Daniela Teisseire^b y Lic. en Psicología Jorgelina Barres^c

RESUMEN

Introducción. Estudiar el desarrollo cognoscitivo del niño ciego supone un interés en sí mismo y proporciona pautas de intervención. Existe heterogeneidad de etiologías, pero ello no impide que se puedan conocer las características que son propias de su desarrollo. Si, aproximadamente, a los 2 años, estos bebés adquieren el lenguaje, eso significa que el último estadio de la inteligencia sensorio-motriz ha sido alcanzado.

Objetivo. Determinar cuáles son las estrategias que siguen los bebés ciegos durante el período sensorio-motriz para llegar a un nivel de desarrollo adecuado.

Población y método. La investigación se realizó con alumnos de la Escuela de Educación Especial dependiente de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fue un trabajo de tipo cualitativo en el que se individualizaron las coincidencias para definir estrategias. Se observaron niños ciegos de entre 3 meses y 3 años. Se tomó como unidad de análisis cada uno de los segmentos significativos de las sesiones de "juego guiado" realizado en la cámara gesell por la maestra estimuladora.

Resultados. Se incluyeron 34 niños; se hicieron 55 observaciones. Se categorizaron los "modos de acción" del niño tomándolos como rasgos significativos de una estrategia. Se distinguieron cuatro ejes temáticos y cuatro etapas, sustentadas cronológicamente con adquisiciones que se consideraron "organizadores". La evaluación mostró que un 71% llegó al nivel adecuado de desarrollo cognoscitivo de acuerdo con su edad.

Conclusión. Sistematizar las estrategias permitirá contar con un instrumento que posibilite detectar el retraso y definir las pautas de intervención.

Palabras clave: lactante, ceguera, cognición, estrategias, neurodesarrollo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e378>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e378>

Cómo citar: Bei E, Oiberman A, Teisseire D, et al. Estrategias del niño ciego para alcanzar el desarrollo cognoscitivo. Estudio cualitativo. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e378-e384.

- a. Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental (CIIPME) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
- b. Servicio de Estimulación Temprana de la Escuela de Educación Especial 33, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA)
- c. Escuela de Educación Especial 33, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

Correspondencia:
Dra. Alicia Oiberman,
aoiberma@psi.uba.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2017
Aceptado: 19-10-2017

INTRODUCCIÓN

El estudio del desarrollo cognoscitivo del niño ciego supone un interés en sí mismo y, además, proporciona pautas de intervención. La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ considera ciego a quien, en ninguno de los dos ojos, ni con lentes perfectamente graduados, llega a una agudeza visual de 1/10 en la escala de Wecker o quien, sobrepasándola, presenta una reducción visual por debajo de los 35°.

Según el Ministerio de Salud de la Nación, la retinopatía del prematuro (ROP)² es la primera causa de la ceguera en la infancia en la Argentina y ello se debe a los altos riesgos que deben enfrentar los bebés pretérmino que sobreviven en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Francesc Miñana³ señala que la estructuración cerebral del bebé ciego no es igual a la del bebé vidente, pero que eso no significa que sea mejor o peor, sino diferente. Los estudios de imágenes cerebrales hechos durante los últimos años han permitido corroborar estas diferencias. Las investigaciones de Rieser⁴ muestran, claramente, un mayor o diferente grado de participación del cortex occipital en el procesamiento de la exploración espacial no visual hecha a partir del tacto y la audición. Las imágenes han mostrado, entonces, que, en las personas ciegas, desde temprana edad, el cortex visual es reclutado para participar en el procesamiento auditivo y táctil, y, probablemente, ello sea beneficioso para realizar localizaciones auditivas, obtener información de obstáculos,

tener sensibilidad diferente para la música y el lenguaje, procesar información táctil, facilitar la lectura del braille y la manipulación y percepción de objetos. Destaca, además, que los diferentes grados de reclutamiento del cortex occipital para el procesamiento de información auditiva o táctil dependen de la experiencia.

Bei⁵ pudo comprobar que los niños ciegos cuyos padres les proporcionaban un ambiente estimulante lograban un mejor desarrollo cognoscitivo.

La hipótesis de trabajo de la que se partió fue la siguiente: si, aproximadamente, a los 2 años, los bebés no videntes adquirían el lenguaje –al igual que los bebés videntes–, eso significaba que el último estadio de la inteligencia sensorio-motriz había sido alcanzado. El objetivo del estudio fue determinar cuáles eran las estrategias que seguía el niño ciego durante el período sensorio-motriz para llegar a un nivel de desarrollo adecuado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Investigación cualitativa. Diseño: descriptivo con observación estructurada y longitudinal.

El grupo de estudio estuvo conformado solo por los alumnos del Gabinete Materno de Atención Temprana de la Escuela de Educación Especial N° 33 perteneciente al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires que concurrieron a la cámara gesell del Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) entre 2006 y 2015. El criterio de inclusión de los niños fue ser alumno del Gabinete, lo que suponía ser ciego total, ya que existía otra escuela para disminuidos visuales, y se tuvo en cuenta el diagnóstico médico que cada padre había presentado para saber la etiología de la ceguera. El criterio de exclusión fue tener alguna complicación neurológica o de otro tipo que afectase el desarrollo cognoscitivo. La elección de la muestra no fue probabilística, sino dirigida, pues estaba determinada por la naturaleza del hecho que se estaba estudiando, y autoseleccionada, ya que las madres de los niños convocados decidían su participación. Un convenio entre el Gobierno de la Ciudad y el CONICET sirvió de marco al trabajo. En relación con el contexto sociocultural de los niños estudiados, eran alumnos del Gabinete Materno de Estimulación de la Escuela y a ella concurrían niños de la Ciudad de Buenos Aires y del conurbano bonaerense.

Se registró el peso al nacer, el tiempo gestacional, el diagnóstico médico, la edad cronológica y/o corregida, la cantidad de veces que se observó al niño y el nivel de desarrollo cognoscitivo alcanzado.

Se tomó como unidad de análisis cada uno de los segmentos significativos de las sesiones de “juego guiado” realizado en la cámara gesell por la maestra estimuladora.

Se trabajó con las observaciones directas realizadas por dos observadoras pasivas, que tomaron registro de lo que ocurría, y dos observadoras activas, que proponían actividades con material lúdico, todas pertenecientes al grupo de investigación.

Terminada la sesión, de, aproximadamente, 60-90 minutos, se le hizo a la madre una devolución escrita, que también fue enviada a la Escuela, y se indicaron pautas de estimulación cuando fue necesario.

Se filmó cada sesión, lo que permitió que el material audiovisual fuese observado repetidas veces para definir categorías y patrones relacionados con el marco teórico. Estos conceptos y significados iniciales fueron direccionando las observaciones y determinando relaciones que permitieron reestructurar los ejes de trabajo. El “diario de trabajo” o “bitácora de campo” quedó constituido por las anotaciones hechas durante la sesión, las impresiones personales que cada uno de los observadores tuvo en ese momento, la revisión de las filmaciones y el relato de la actividad del niño en la escuela que hizo la estimuladora que integró el equipo de trabajo.

Se realizó una primera categorización y se asignaron códigos a “modos de acción” del niño, que fueron tomados como estrategias. Estas categorías se agruparon por temas y se relacionaron con las unidades de análisis y los ejes temáticos. Los temas fueron definidos a partir de los diferentes tipos de situaciones en las que se plantearon las pruebas de la Escala Argentina de Inteligencia Sensorio-motriz (EAIS) y estas situaciones fueron modificadas a partir de las necesidades observadas con los niños ciegos.

Para participar del estudio y para la filmación de la sesión, se obtuvo el consentimiento informado escrito de los padres de los niños evaluados.

La evaluación del desarrollo cognoscitivo de los niños ciegos se realizó con parámetros de la EAIS⁶ y de la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0 a 24 meses (EEDP)⁷ que pudiesen ser utilizados con esta población.

Para ello, se tomaron algunas de las pruebas de la EAIS y parámetros de la EEDP como logros alcanzados a determinada edad. Se usaron esos parámetros, pues no existía, en Argentina, una escala que permitiera evaluar el desarrollo de los niños ciegos.

RESULTADOS

Participaron los 34 niños que concurrieron al Servicio de Estimulación de la Escuela Santa Cecilia, con una edad cronológica de entre 3 y 36 meses, y 12 de ellos asistieron en varias oportunidades. Fueron excluidos tres sujetos: el primer caso por ser una niña sordo-ciega y

los otros dos por ser niños con diagnóstico de autismo. Todas las familias invitadas aceptaron participar.

La *Tabla 1* muestra los datos de los niños incluidos en la muestra con el diagnóstico médico dado por la ficha escolar.

A partir de las observaciones, se modificaron las situaciones en las que se plantearon las actividades lúdicas y quedaron las siguientes: "exploración del objeto", "búsqueda del objeto", "orientación y ubicación espacial" e "intermediario". Estos fueron considerados los ejes temáticos a partir de los cuales se ordenaron los datos. El tipo de actividades no incorporado

TABLA 1. Datos de la muestra y nivel de desarrollo alcanzado. N= 34 sujetos

Suj. visto	N.º de vec.	Edad gestacional	Peso al nacer	Diagnóstico dado por ficha escolar	Edad cronológica	EAIS final
1	3	27 s.	1000 g	ROP G. V	9 m., edad corregida	IV, adecuado
2	1	-	-	Atrofia bilateral	36 m., edad corregida	Adecuado
3	2	40 s.	-	Disgenesia mesodérmica de seg. anterior	23 m.	V, no alcanza
4	1	28 s.	900 g	ROP G. V	36 m.	No alcanza
5	1	30 s.	925 g	ROP, displasia pulmonar	8 m., 5 d., edad corregida	Fin III, adecuado
6	2	40 s.	-	ROP G. V	14 m.	V, adecuado
7	5	28 s.	1050 g	ROP G. V	16 m., edad corregida	V, adecuado
8	4	34 s.	2020 g	Desprendimiento de retina, atrofia cerebral no evolutiva	11 m., edad corregida	IV, adecuado
9	1	28 s.	900 g	S. de Turner	36 m., edad corregida	F. simbólica adecuada
10	3	28 s.	880 g	Hemorragia intracraneal	10 m., 22 d., edad corregida	Inicio VI, adecuado
11	1	40 s.	3850 g	Displasia septoóptica, hipotiroidismo	30 m.	Inicio III, no alcanza
12	1	38 s.	2600 g	Nistagmus, papila gris	14 m.	Fin V, adecuado
13	1	32 s.	1420 g	ROP G. V, amaurosis	18 m., edad corregida	VI, adecuado
14	2	40 s.	3000 g	ROP bilateral	14/24 m.	Fin V, adecuado
15	5	38 s.	3290 g	Ptosis palpebral	12/24 m.	VI, adecuado
16	2	32 s.	-	Miastenia	26 m.	Fin IV, no alcanza
17	2	28 s.	1260 g	ROP G. IV	12 m., edad corregida	III, no alcanza
18	1	30 s.	-	ROP G. IV	27 m., edad corregida	VI, adecuado
19	2	40 s.	3740 g	Hipoplasia del nervio óptico	27/30 m.	VI, adecuado
20	1	26 s.	1050 g	ROP G. V	18 m., 11 d., edad corregida	Inicio VI, adecuado
21	1	40 s.	3600 g	Hipoplasia del nervio óptico	14 m.	IV, no alcanza
22	1	27 s.	900 g	ROP G. V	31 m., edad corregida	V, no alcanza
23	1	28 s.	900 g	ROP G. V	30 m., edad corregida	VI, adecuado
24	3	40 s.	3120 g	Glioma en el quiasma óptico, tumor cerebral	36 m.	E. representación adecuada
25	1	37 s.	2500 g	ROP G. III	18 m.	V, adecuado
26	1	41 s.	3300 g	Hipoplasia bilateral	17 m.	Inicio VI, adecuado
27	1	38 s.	3500 g	Acondroplasia	35 m.	Fin VI, adecuado
28	1	40 s.	3300 g	Causa genética	8 m.	Inicio III, adecuado
29	2	40 s.	3900 g	Anoftalmia	3 m./6 m.	EDP adecuado
30	1	40 s.	3600 g	Glaucoma	8 m.	Inicio III, adecuado
31	1	32 s.	1900 g	ROP IV-V	22 m., 17 d., edad corregida	Inicio V, no alcanza
32	1	36 s.	2240 g	Edema corneal	34 m.	No alcanza-cont. mov.
33	1	37 s.	2800 g	Microftalmia unilateral	19 m.	V, adecuado
34	1	31 s.	1690 g	ROP G. V	28 m.	Fin V, no alcanza

ROP: retinopatía del prematuro; G.: grado; s.: semanas; g: gramos; m.: meses; d.: días;

EAIS: escala argentina de inteligencia sensorio-motriz; EDP: Escala de Desarrollo Psicomotor; F.: función; E.: etapa; cont. mov.: control de movimiento.

en el trabajo con estos niños, fue el relativo a la combinación de elementos. Teniendo en cuenta el progreso que se daba en el desarrollo del niño hasta llegar a la representación mental, se analizó cada uno de estos aspectos y se establecieron cuatro etapas: “exploración sensorial”, que se iniciaba con el uso de la boca en la exploración táctil; “adquisición del control del movimiento”, en la que se hacía el reconocimiento por medio de las manos; una tercera etapa, “adquisición de la motricidad fina y la discriminación”, que se iniciaba con el uso de las “yemas” de los dedos en la exploración, y la última, “adquisición de la representación mental”, en la que se generalizaba y se recreaban experiencias.

Estas etapas se pensaron sustentadas cronológicamente por adquisiciones que se consideraron “organizadores”, es decir, estructuras de funcionamiento que eran directrices en la integración y que permitían acceder a una estructura de mayor complejidad.⁸ En la primera etapa, la adquisición que se destacó fue “la boca, el pie y la mano exploradores”; en la segunda, “las manos en la línea media y la noción

espacial”; en la tercera, la “conciencia del cuerpo en el espacio” y, en la cuarta, la “generalización”.

Los ejes temáticos, adquisiciones y etapas se resumen en la *Tabla 2*.

Las estrategias cognitivas que se pudieron observar y sistematizar como subcategorías son presentadas en la *Tabla 3*.

En la exploración de objetos, se destacó el uso de la percepción háptica para conocer su dimensión. La percepción háptica es un proceso diferente y más completo que la percepción táctil o la kinestésica y, en ella, se destaca la importancia que tiene la actividad voluntaria y el movimiento. En este tipo de percepción, se combinan estos dos elementos. Es utilizar el sentido del tacto de una manera activa y propositiva para obtener información de un objeto a partir de la actividad de las manos y los dedos.

La evaluación del desarrollo cognoscitivo se hizo a partir de parámetros de la EAIS y de la EEDP, y mostró que, en el 71% de los casos, los niños obtenían un nivel de desarrollo acorde con su edad.

TABLA 2. Ejes temáticos, etapas y adquisiciones definidas a partir de las observaciones

	Primera etapa Exploración sensorial	Segunda etapa Adquisición de control del movimiento	Tercera etapa Adquisición de motricidad fina y discriminación	Cuarta etapa Adquisición de la representación
A. Exploración de objetos	1. Rotación del objeto con la boca. Aprehensión auditiva.	2. Rotación del objeto con las manos y reconocimiento de las características. Repetición continua de sonido, atención sostenida.	3. Exploración con las yemas. Producción intencional de sonido: ritmos, pausas.	Representación mental del objeto; por un solo dato (pauta sonora, táctil u olfativa), lo reconoce.
B. Búsqueda de objetos	De “no lo busca” a “lo busca por contacto o sonido”.	Busca puntos de referencia (táctil o sonoro) para encontrar el objeto o una parte.	Búsqueda con eliminación de obstáculos: 1. toca todo junto; 2. toca por separado; 3. separa y desecha.	Integración: espacio, sonido y objeto. Asocia distintos elementos.
C. Orientación y ubicación espacial	Funciones espaciales precursoras de la línea media, exploración del espacio.	Conocimiento del espacio cercano y juego de distancia con recuperación. Recepción auditiva.	Desplazamiento en el espacio, localización por el sonido.	Representación mental del espacio: integra la información que le dan las manos, la boca y el oído.
D. Intermediarios	(Se denomina intermediario al uso de elementos externos). En las primeras etapas, no se observa.		Utiliza cinta para atraer el objeto o la mano del otro.	Utiliza elementos con la apoyatura de distintas partes del cuerpo para hacer una tarea.
E. Organizador corporal	Boca, pie y mano exploradores.	Manos en línea media y noción espacial.	Conciencia del cuerpo en el espacio.	Integra, generaliza. Recrea experiencias.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados confirmaron que los niños ciegos evaluados alcanzaron un nivel de desarrollo cognoscitivo acorde a su edad en un 71%, a pesar de su discapacidad sensorial.

Autores como Rosa y Ochaíta consideran que los ciegos cuentan con los mismos recursos que el vidente, con excepción de la vista, y ello da lugar a una reestructuración del desarrollo cognoscitivo, de la adquisición de destrezas y del procesamiento de la información. Sostienen que el niño ciego tiene un mundo fenomenológico diferente, en el cual el tacto, el oído y el olfato ocupan un primer plano y el lenguaje va a ser imprescindible para comprender el mundo y aquello con lo que no pueden tener una experiencia directa.⁵

Durante los primeros meses de vida, se señala la existencia, en estos bebés, de una pasividad motora que condiciona su relación con el entorno y se asocia, en algunos casos, con la falta de motivación para moverse y, para autores como Burlingham,⁹ con inhibiciones que tendrían una función protectora. Prechtl, Cione, Einspieler, Bos y Ferrari¹⁰ marcan que la falta de visión afectaría el sistema vestibular y tendría incidencia en el

desarrollo motor temprano, de manera tal que los movimientos de tipo *fidgety* se mantendrían por más tiempo y habría una compensación para el desarrollo del sistema propioceptivo.

Las imágenes obtenidas utilizando tomografía con positrones, resonancia magnética funcional, resonancia transmagnética y de potenciales evocados mostraron diferencias en el grado de participación del cortex occipital entre sujetos ciegos congénitos y sujetos videntes con los ojos ocluidos, en el momento de procesar estímulos táctiles y hápticos. El mismo procedimiento se utilizó para el procesamiento de información auditiva, de localización espacial, de reconocimiento táctil y de comprensión del lenguaje.⁴

Para Piaget, los niños ciegos tienen la desventaja de no contar con la coordinación ojo-mano-boca, lo que ocasionaría un retraso en su desarrollo. Sin embargo, esta coordinación, disparadora de las reacciones circulares secundarias (Baldwin,¹¹ Piaget)¹², es sustituida por la coordinación oído-boca-mano.

Autores como Fraiberg¹³ y Bigelow¹⁴ destacan que la falta de coordinación ojo-mano supone la pérdida de elementos estimuladores para la acción

TABLA 3. Estrategias cognoscitivas observadas en los bebés ciegos

Exploración de objetos	Búsqueda del objeto	Orientación y ubicación espacial	Intermediarios: se utilizan para obtener un objeto
Chupar.	Palpar.	Línea media.	Cinta.
Palpar.	Tanteo con las manos y los pies.	Barrido con los brazos y las piernas: horizontalidad.	Palo.
Empujar.	Barrido horizontal con los brazos.	Extensión de los brazos: perpendicularidad.	Mano de la madre.
Presionar.	Producir vibraciones para ubicar el objeto.	Arrojar objetos.	Su propio cuerpo (precursor del bastón blanco).
Frotar.	Localizar por el sonido.	Desplazamiento en el espacio.	Utiliza la boca como intermediario o punto de referencia.
Sopesar.	Ubicar el objeto por un punto de referencia.	Pausas para recepcionar el sonido.	
Rascar.	Búsqueda de relieves, bordes, superficies, texturas. Temperaturas con los pies y las manos.	Juego de distancia con recuperación.	
Agitar.	Reconocer la presencia de obstáculos que debe eliminar.	Puntos de referencia.	
Atravesar espacios.	Buscar en el último lugar que tuvo éxito.	Utilización de ambas manos para ubicarse espacialmente integrando información.	
Recorrer analíticamente.	Adquirir la representación mental del objeto.	Búsqueda de un tope o límite a partir del propio cuerpo.	
Buscar puntos de referencia.		Noción espacial arriba, atrás, adelante a partir del propio cuerpo.	
Adquirir la dimensión por el sentido háptico.			

y que la sustitución de la vista por la percepción auditiva durante los primeros meses de vida es relativa, pues el sonido todavía no aporta sustancialidad. Sin embargo, Ochaíta¹⁵⁻¹⁶ sostuvo que el retraso que pudieron señalar Fraiberg y Piaget con respecto a la función representativa y al juego simbólico se debía a la falta de una estimulación adecuada. Nuñez⁹ sostiene que los retrasos en el plano locomotor reflejados a nivel postural y de movilidad autoiniciada y que se dan a pesar de tener la misma maduración neuromuscular no existirían si el bebé estuviese bien estimulado. Siguiendo el modelo piagetiano, distintos autores refieren un retraso considerable de entre 8 y 36 meses respecto del niño vidente en la etapa de la “representación de objetos y personas”. Para Nuñez, este retraso en la adquisición representativa puede deberse a una pobre interacción con su madre. Esta interacción que posibilita la representación se puede asimilar al concepto de “mediación” de Vigotsky, la posibilidad que tiene el ciego de utilizar la experiencia de otro como un instrumento para “ver”.

En esta investigación, se ha comprobado que los niños ciegos llegan a obtener esquemas de acción de reconocimiento y de búsqueda en el período preverbal, aunque sigan mecanismos diferentes, utilizando otras estrategias.

Es interés de estudios futuros profundizar en los parámetros evolutivos del niño ciego para reconocer las estrategias y los recursos que utiliza para conocer, orientarse y ubicarse espacialmente, adquirir la motricidad fina y la discriminación y saber cómo llega a la representación mental.

Los conceptos generales de los que se partió basados en la experiencia propia y en el marco teórico fueron precisados, consolidados o corregidos durante el proceso del trabajo y, al mismo tiempo, dirigieron su esquema. La hipótesis inicial fue adaptar la EAIS para los niños ciegos creyendo que no se podrían utilizar los materiales de esa escala con esta población. A partir del trabajo, se pudo determinar que muchas de las pruebas y los elementos lúdicos pudieron ser utilizados. Se podría decir que los parámetros serían los mismos que marca la EAIS para los videntes y la diferencia radicaría en el estímulo que el niño ciego necesita. Todos los niños evaluados concurrían al Gabinete de Estimulación de la Escuela, lo que supuso que tuvieron una estimulación específica adecuada. Además, el trabajo con los padres en la cámara gesell resultó ser “salugénico”, pues pudo centrarse en lo que

sí podía hacer su hijo y no en el déficit.

Braslavsky¹⁷ sostiene que, para Vigotsky, las deficiencias sensoriales no deben ser consideradas solo como un problema estrictamente biológico, sino que hay que comprenderlo también como un problema social. En el ser humano, los ojos y los oídos son instrumentos culturales y, ante la falta de uno de estos sentidos, se pueden compensar las funciones sociales involucradas en ellos y, en el caso del ciego, esa compensación se da a partir del sentido del tacto, que le permite tener acceso al mundo de la cultura a partir del sistema braille. Lo importante es el significado y no importa el tipo de signos con el que se conoce.

La deficiencia sensorial no debe afectar el desarrollo del niño, siempre que viva en condiciones que favorezcan su normal crecimiento. El desarrollo del lenguaje, fundamental para que el niño ciego pueda comprender el mundo que lo rodea, tampoco se ve impedido por la falta de la vista y, guiado por el adulto, el niño puede asociar cada palabra con el objeto que está conociendo. En la edad que se está estudiando, el niño se comunica con su madre a partir de vocalizaciones; es necesario, entonces, que la madre pueda interpretar los diferentes comportamientos del bebé desde el inicio de la vida y crear, así, un diálogo pleno de sentido. Estos hallazgos conducirán a una mejor atención clínica de estos niños y permitirán erradicar ciertos prejuicios que impiden ver las posibilidades que tiene el niño ciego a pesar de su discapacidad sensorial.

CONCLUSIÓN

El 71% de los niños llegó a un nivel de desarrollo cognoscitivo acorde con su edad, con estrategias cuya sistematización permitiría contar con un instrumento que detectara el retraso y definiera las pautas de intervención. Los parámetros de desarrollo del niño ciego serían los mismos que los del vidente y la diferencia radicaría en el estímulo que necesita. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Ceguera y Discapacidad visual. [Acceso: 25 de octubre de 2017]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención de la ceguera en la infancia por retinopatía del prematuro (ROP). Resolución Secretarial N.º 26/03 de mayo de 2003. [Acceso: 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000178cnt-n04-libro-rop.pdf>.
3. Miñana F. Presentación. En Leonhardt M. *La intervención en los primeros años de vida del niño ciego y de baja visión*. Un

- enfoque desde la atención temprana*. Madrid: Organización Nacional de Ciegos de España; 2002. Págs.13-5.
- Rieser J. Theory and Issues in Research on Blindness and Brain Plasticity. En: Rieser J, Achmead D, Ebner F, et al. *Blindness and Brain Plasticity in Navigation and Object Perception*. New York: Lawrence Erlbaum Associates, 2008. Págs.3-19.
 - Bei EI. Efectos de la estimulación y el vínculo afectivo en el desarrollo sensorio-motor y cognitivo de los bebés no videntes [Tesis]. Buenos Aires: Universidad Católica Argentina; 2015. [Acceso: 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/tesis/efectos-estimulacion-vinculo-afectivo>.
 - Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Nacer y Pensar Construcción de la Escala Argentina de Inteligencia Sensorio-motriz (EAIS) de 6 meses a 2 años. Buenos Aires: Ciipme-Conicet; 2002.
 - Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga G. Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0 a 24 meses (EEDP). Santiago de Chile: Galdó; 1979.
 - Spitz RA. El primer año de vida del niño. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2013.
 - Nuñez A. Desarrollo psicológico del niño ciego. En: Checa F, Marcos M, Martín M, et al. *Aspectos evolutivos de la deficiencia visual*. Madrid: ONCE; 1999. Págs.1-39.
 - Prechtl HF, Cioni G, Einspieler C, et al. Role of vision on early motor development: lessons from the blind. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(3):198-201.
 - Baldwin JM. *Mental Development in the Child and the Race*. 3th ed. New York: Mcmillan; 1906.
 - Piaget J. El nacimiento de la inteligencia en el niño. Neuschâtel: Delachaux et Niestlé; 1963.
 - Fraiberg S. Niños ciegos. Madrid: Instituto Nacional de Servicios Sociales; 1982.
 - Bigelow AE. The development of joint attention in blind infants. *Dev Psychopathol* 2003;15(2):259-75.
 - Ochaíta E. Una aplicación de la teoría piagetiana al estudio del conocimiento espacial en niños ciegos. *Infanc Aprendiz* 1984;25:81-104.
 - Ochaíta E. Ceguera y desarrollo psicológico. En: Rosa A, Ochaíta E, eds. *Psicología de la ceguera*. Madrid: Alianza; 1993. Págs.111-202.
 - Braslavsky B. Dossier. El ciego en la teoría de Vigotsky. *Discapacidad visual hoy*. 1999;5(7):17-24.

Strategies of blind children to achieve cognitive development. A qualitative study

Elsa I. Bei, Doctor of Psychology^a, Alicia Oiberman, Doctor of Psychology^a, Daniela Teisseire, B.S. in Psychology^b and Jorgelina Barres, B.S. in Psychology^c

ABSTRACT

Introduction. Studying the cognitive development of blind children is particularly interesting in itself and because it provides intervention guidelines. The etiology of blindness is heterogeneous but this does not hinder the possibility of establishing the characteristics typical of its development. If these children acquire language at approximately 2 years, it means the last stage of sensorimotor intelligence has been achieved.

Objective. To determine the strategies that blind infants and toddlers adopt during the sensorimotor period to achieve an adequate level of development.

Population and method. The study was carried out in students from a public Special Education School of the Autonomous City of Buenos Aires. This was a qualitative study for the identification of coincidences to define strategies. Blind children aged 3 months to 3 years were observed. The analysis unit was each significant segment of the "directed play" sessions conducted in a Gesell chamber and guided by the stimulation therapist.

Results. Thirty-four children were included and 55 observations were made. Children's "modes of action" were categorized as significant features of a strategy. Four thematic focuses and four stages were identified and chronologically supported with acquisitions that were considered "organizers." The assessment showed that 71% of children achieved an adequate cognitive development for their age.

Conclusion. Systematizing strategies will help to develop an instrument to detect delays and define intervention guidelines.

Key words: infant, blindness, cognition, strategies, neurodevelopment.

INTRODUCTION

Studying the cognitive development of blind children is particularly interesting in itself and, additionally, it provides intervention guidelines. The World Health Organization (WHO)¹ considers a person to be blind if he/she, even with adequate prescription glasses, has a visual acuity of 1/10 on the Wecker scale in both eyes or if, with a better visual acuity, he/she has a visual field reduced to 35° or less.

According to the Ministry of Health of Argentina, retinopathy of prematurity (ROP)² is the leading cause of blindness during childhood in Argentina, and this is the result of the high risks faced by preterm infants surviving in the neonatal intensive care unit.

Francesc Miñana has pointed out that the brain organization of blind infants and toddlers is different from that of sighted infants and toddlers, but this does not mean it is better or worse, only different. Brain imaging tests conducted in recent years have helped to confirm such differences. The studies by Rieser have clearly demonstrated a higher or different level of involvement of the occipital cortex in non-visual spatial exploration processing based on touch and hearing. The images obtained in blind people have shown that, from an early age, the visual cortex is recruited to participate in hearing and touch processing, and this is probably beneficial to perform hearing localizations, obtain information on obstacles, have a different sensitivity to music and language, process tactile information, facilitate Braille reading and object handling and perception. In addition, it has been determined that

- a. Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental, CIIPME). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET.
- b. Department of Early Stimulation of Special Education School 33.
- c. Special Education School 33. City of Buenos Aires.

E-mail address:
Alicia Oiberman, M.D.:
aoiberma@psi.uba.ar

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 5-22-2017
Accepted: 10-19-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e378>

To cite: Bei E, Oiberman A, Teisseire D, et al. Strategies of blind children to achieve cognitive development. A qualitative study. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e378-e384.

the different levels of occipital cortex recruitment for hearing or tactile information depend on experience.

Bei⁵ corroborated that blind children whose parents provided a stimulating environment achieved a better cognitive development.

The working hypothesis was as follows: if blind children acquire language at approximately 2 years –just like sighted children–, it means that the last stage of sensorimotor intelligence has been achieved. The objective of this study was to determine the strategies adopted by blind children during the sensorimotor period to achieve an adequate level of development.

MATERIAL AND METHODS

This was a qualitative study. Design: Descriptive study with longitudinal and structured observation.

The study group was made up only of the students from the Early Stimulation Office of Special Education School 33 of the Autonomous City of Buenos Aires who attended the Gesell chamber session conducted by the Interdisciplinary Center for Research in Mathematical and Experimental Psychology (*Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental, CIIPME*) – National Scientific and Technical Research Council (*Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET*) between 2006 and 2015. The inclusion criterion was that children had to attend the Office, which meant being completely blind, given that there was another school for visually impaired children; the medical diagnosis submitted by parents was considered to determine the etiology of blindness. The exclusion criterion was having a neurological or other type of complication that affected cognitive development. The sample was not selected in a probabilistic fashion but using purposive sampling because it was determined by the nature of the subject matter under study, and it was self-selected because the mothers of invited children decided on their participation. The study was conducted by virtue of an agreement between the Government of the Autonomous City of Buenos Aires and CONICET. In relation to the sociocultural background of studied children, they attended the Early Stimulation Office of School 33, where students come from the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires.

Their birth weight, gestational age, medical diagnosis, chronological and /or adjusted age, number of observations performed, and level of cognitive development achieved were recorded.

The analysis unit was each significant segment of the “directed play” sessions conducted in a Gesell chamber and guided by the stimulation therapist.

Direct observations were carried out in the presence of two passive observers, who recorded everything that happened, and two active observers, who proposed activities with playful material; all were members of the research team.

Once the session ended (approximately 60-90 minutes), a written report was handed to the mother and a copy was sent to the school, which included stimulation guidelines, if necessary.

Each session was filmed so it was possible to watch the audiovisual material repeatedly to define categories and patterns in relation to the theoretical framework. These initial concepts and meanings guided observations and established relationships to restructure working areas. The “work diary” or “field log” included the notes taken during the session, each observer’s personal impressions regarding the session, video reviews, and the description of the child’s activity at school made by the stimulation therapist who was part of the team.

An initial categorization was done and codes were assigned to the child’s “modes of action,” which were taken as strategies. Such categories were grouped by topic and related to analysis units and thematic focuses. Topics were defined based on the different types of situations where the Argentine Scale of Sensorimotor Intelligence (*Escala Argentina de Inteligencia Sensorio-motriz, EAIS*) was used. Such situations were modified based on the needs observed in blind children.

A written informed consent to participate in the study and be filmed during the session was obtained from the parents of studied children.

The cognitive development assessment of blind children was done in accordance with the parameters of the EAIS⁶ and the Assessment Scale of Psychomotor Development (*Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor, EEDP*) for children aged 0-24 months⁷ that could be applied to this population. To this end, certain EAIS tests and EEDP parameters were considered milestones achieved at a specific age. This is because no scale was available in Argentina for the assessment of development in blind children.

RESULTS

Thirty four children who attended the Early Stimulation Office of the Santa Cecilia School participated in this study; their chronological age was 3-36 months and 12 of them had attended on several occasions. Three subjects were excluded; 1 was a deaf blind girl and the other 2 had been diagnosed with autism. All invited families agreed to participate.

Table 1 shows the data of children included in the sample and their medical diagnosis as per their school record.

Based on observations, the situations proposed for playful activities were modified, resulting in the following: object exploration, object searching, spatial orientation and location, and aids. Data were organized based on these thematic focuses. Element combination activities were the ones left out of the sessions with these children. Considering the advances in children's development until acquiring a mental representation, each of these aspects were analyzed and 4 stages were established: sensory exploration, which started with the child using his/her mouth during tactile exploration; acquisition of movement control, which entailed using the hands to identify objects; fine motor acquisition and discrimination, which started with the child using his/her fingertips to explore, and finally, acquisition of a mental representation, for which experiences became widespread and were recreated.

The stages were established chronologically according to the acquisitions that were considered "organizers," i.e., functioning structures that guided integration and that allowed accessing a more complex structure.⁸ In the first stage, the most relevant acquisition was mouth, foot, and hand exploration; in the second stage, hands at the midline and notion of space; in the third stage, awareness of body in relation to space; and in the fourth stage, generalization.

Thematic focuses, acquisitions, and stages are summarized in *Table 2*.

The cognitive strategies that were observed and systematized into sub-categories are described in *Table 3*.

In relation to object exploration, it is worth noting that haptic perception was used to establish size. Haptic perception is a different, more complete process than tactile or kinetic perception and, in this regard, it is worth noting the importance of voluntary activities and movement. These two elements are combined

in this type of perception. It implies using touch in an active and purposeful manner to gather information from an object based on hand and finger activity.

The assessment of cognitive development was done based on the EAIS and EEDP parameters and showed that 71% of children had an adequate development for their age.

DISCUSSION

Results confirmed that 71% of studied blind children achieved an adequate cognitive development for their age in spite of their sensory disability.

Authors like Rosa and Ochaíta consider that blind individuals have the same resources as sighted people –except for sight–, and this results in the restructuring of cognitive development, skill acquisition, and information processing. They set out that blind children have a different phenomenological setting where touch, hearing, and smell are prominent and where language will become indispensable to understand the world and anything with which they cannot come in direct contact.⁵

During the first months of life of these children, motor skills are passive. This conditions their relationship with the environment; in some cases, it is even associated with a lack of motivation to move and, according to some authors like Burlingham,⁹ with inhibitions that may play a protective role. Prechtl, Cione, Einspieler, Bos, and Ferrari¹⁰ have pointed out that blindness may affect the vestibular system and have an impact on early motor development; therefore, children would display fidgeting-like movements for a longer period and the development of the proprioceptive system would be compensated.

Images obtained from positron emission tomography, functional magnetic resonance, transcranial magnetic resonance, and evoked potentials showed different levels of occipital cortex involvement to process tactile and haptic stimuli between congenitally blind subjects and blindfolded sighted subjects. The same procedure was used in relation to auditory information processing, spatial location, tactile recognition, and language comprehension.⁴

According to Piaget, a disadvantage of blind children is that they lack eye-hand-mouth coordination, which may lead to a developmental delay. However, such coordination –which triggers secondary circular reactions (Baldwin,¹¹

Piaget¹²)– is replaced with ear-mouth-hand coordination.

Authors like Fraiberg¹³ and Bigelow¹⁴ have pointed out that the lack of eye-hand coordination entails the loss of action-stimulating elements and that the replacement of sight with auditory perception during the first months of life is relative because sound at this stage is not

substantial. However, Ochaíta¹⁵⁻¹⁶ has stated that the delay pointed out by Fraiberg and Piaget in relation to representative function and symbolic play was the result of an inadequate stimulation. Nuñez⁹ has argued that motor delays –reflected in posture and self-initiated mobility and taking place in spite of the same level of neuromuscular maturity– would not occur if the infant was

TABLE 1. Sample information and level of development achieved. N = 34 subjects

Subj.	No. of observed observations	Gestational age	Birth weight	Diagnosis based on school record	Chronological age	Final EAIS
1	3	27 w.	1000 g	ROP stage V	9 m., adjusted age	IV, adequate
2	1	-	-	Bilateral atrophy	36 m., adjusted age	Adequate
3	2	40 w.	-	Mesodermal dysgenesis of the anterior segment	23 m.	V, insufficient
4	1	28 w.	900 g	ROP stage V	36 m.	Insufficient
5	1	30 w.	925 g	ROP, pulmonary dysplasia	8 m., 5 d., adjusted age	Final III, adequate
6	2	40 w.	-	ROP stage V	14 m.	V, adequate
7	5	28 w.	1050 g	ROP stage V	16 m., adjusted age	V, adequate
8	4	34 w.	2020 g	Retinal detachment, non-progressive cerebral atrophy	11 m., adjusted age	IV, adequate
9	1	28 w.	900 g	Turner syndrome	36 m., adjusted age	Adequate symbolic function
10	3	28 w.	880 g	Intracranial hemorrhage	10 m., 22 d., adjusted age	Baseline VI, adequate
11	1	40 w.	3850 g	Septo-optic dysplasia, hypothyroidism	30 m.	Baseline III, insufficient
12	1	38 w.	2600 g	Nystagmus, gray optic disc	14 m.	Final V, adequate
13	1	32 w.	1420 g	ROP stage V, amaurosis	18 m., adjusted age	VI, adequate
14	2	40 w.	3000 g	Bilateral ROP	14/24 m.	Final V, adequate
15	5	38 w.	3290 g	Ptosis (eyelid)	12/24 m.	VI, adequate
16	2	32 w.	-	Myasthenia	26 m.	Final IV, insufficient
17	2	28 w.	1260 g	ROP stage IV	12 m., adjusted age	III, insufficient
18	1	30 w.	-	ROP stage IV	27 m., adjusted age	VI, adequate
19	2	40 w.	3740 g	Optic nerve hypoplasia	27/30 m.	VI, adequate
20	1	26 w.	1050 g	ROP stage V	18 m., 11 d., adjusted age	Baseline VI, adequate
21	1	40 w.	3600 g	Optic nerve hypoplasia	14 m.	IV, insufficient
22	1	27 w.	900 g	ROP stage V	31 m., adjusted age	V, insufficient
23	1	28 w.	900 g	ROP stage V	30 m., adjusted age	VI, adequate
24	3	40 w.	3120 g	Glioma of the optic chiasm, brain tumor	36 m.	Adequate representation stage
25	1	37 w.	2500 g	ROP stage III	18 m.	V, adequate
26	1	41 w.	3300 g	Bilateral hypoplasia	17 m.	Baseline VI, adequate
27	1	38 w.	3500 g	Achondroplasia	35 m.	Final VI, adequate
28	1	40 w.	3300 g	Genetic cause	8 m.	Baseline III, adequate
29	2	40 w.	3900 g	Anophthalmia	3 m./6 m.	Adequate EEDP
30	1	40 w.	3600 g	Glaucoma	8 m.	Baseline III, adequate
31	1	32 w.	1900 g	ROP stage IV-V	22 m., 17 d., adjusted age	Baseline V, insufficient
32	1	36 w.	2240 g	Corneal edema	34 m.	Insufficient-mov. control
33	1	37 w.	2800 g	Unilateral microphthalmia	19 m.	V, adequate
34	1	31 w.	1690 g	ROP stage V	28 m.	Final V, insufficient

ROP: retinopathy of prematurity; w.: weeks old; g: grams; m.: months old; d.: days; EAIS: Argentine Scale of Sensorimotor Intelligence; EEDP: Assessment Scale of Psychomotor Development; mov.: movement.

TABLE 2. *Thematic focuses, stages, and acquisitions defined based on observations*

	First stage Sensory exploration	Second stage Acquisition of movement control	Third stage Fine motor acquisition and discrimination	Fourth stage Acquisition of representation
A. Object exploration	1. Object rotation using the mouth. Auditory comprehension.	2. Object rotation using the hands and recognizing characteristics. Continuous repetition of a sound, sustained attention.	3. Exploration using the fingertips. Intentional sound production: rhythms, pauses.	Mental representation of an object; only one piece of information (auditory, tactile or olfactory criterion) is enough to recognize it.
B. Object searching	From "does not look for it" to "looks for the object based on touch or sound."	Looks for (tactile or auditory) points of reference to find the object or a part of it.	Searches by removing obstacles: 1. touches every object at the same time; 2. touches every object separately; 3. separates and rules out objects.	Integration: space, sound, and object. Establishes associations between different elements.
C. Spatial orientation and location	Midline precursor spatial functions, spatial exploration.	Knowledge of close space and distance and retrieval game. Auditory reception.	Movement across the space, positioning based on sound.	Mental representation of space: combines the information gathered using the hands, mouth, and ears.
D. Aids	(Using external elements as aids). Not observed in the first stages.		Uses a tape to pull the object or someone else's hand.	Uses elements to support different body parts and complete a task.
E. Body organizer	Mouth, foot, and hand used for exploration.	Hands at the midline and notion of space..	Awareness of body in relation to space.	Integration, generalization. Experience recreation.

TABLE 3. *Cognitive strategies observed among blind infants and toddlers*

Object exploration	Object searching	Spatial orientation and location	Aids: used to grab an object
Sucking.	Touching.	Midline.	Tape.
Touching.	Feeling with the hands and feet	Scanning with the arms and legs: horizontal plane.	Stick.
Pushing.	Horizontal scanning with the arms.	Reaching out the arms: perpendicular plane.	Mother's hand.
Pressing down.	Making vibrations to locate an object.	Throwing objects.	The body itself (precursor of the white cane).
Rubbing.	Locating based on sound.	Moving across the space.	Using the mouth as an aid or point of reference.
Feeling the weight of objects.	Locating an object based on a point of reference.	Pausing to catch a sound.	
Scraping.	Looking for embossing, edges, surfaces, textures. Feeling the temperature with the hands and feet.	Distance and retrieval game.	
Shaking.	Recognizing the presence of obstacles that have to be removed.	Points of reference.	
Crossing the space.	Searching in the last successful place.	Using both hands to position him/herself in space by integrating the information.	
Going around the space in an analytical manner.	Acquiring the mental representation of an object.	Looking for a limit or boundary based on his/her own body.	
Looking for points of reference.	Notion of space (up, behind, in front) based on his/her own body.	Acquiring dimension based on haptic perception.	

adequately stimulated. Following Piaget, different authors have described an important delay of 8-36 months compared to sighted children in the object and people representation stage. According to Nuñez, such delay in the acquisition of representation may be the consequence of a poor interaction with the mother. This interaction, which facilitates representation, may be similar to Vigotsky's tool mediation concept, i.e., the possibility a blind person has of using someone else's experience as a tool to "see".

This study has demonstrated that blind children establish schemes of action to recognize and look for objects in the preverbal period, even if such mechanisms are different and they use other strategies.

Future studies should further analyze the evolutionary patterns of blind children to examine the strategies and resources they adopt to gain knowledge and orient and position themselves in space, so as to establish how they acquire mental representations.

The general concepts that supported the foundation of this study were based on our own experience and the theoretical framework, and were specified, consolidated or corrected during the study and, at the same time, guided the study plan. The initial hypothesis was to adapt the EAIS to blind children because it was believed that the scale materials could not be used in this population. Based on the study, it was possible to determine that many tests and playful materials could actually be used. It may be stated that the EAIS parameters are the same as for sighted children and that the difference lies in the stimuli required by blind children. All studied children attended the Early Stimulation Office so it is assumed that they received the adequate specific stimulation. In addition, working with parents in the Gesell chamber was "salutogenic" because it was possible for them to focus on what their children could do instead of what they lacked.

Braslavsky¹⁷ has argued that, according to Vigotsky, sensory deficits should not be considered a strictly biological problem but should also be approached as a social problem. For humans, sight and hearing are cultural instruments and, if one of these senses fails, the social functions related to it may be compensated; in the case of blind people, such compensation takes place based on touch, which grants them access to the cultural world using Braille. The importance lies in meaning, not in the signs used to access it.

A sensory deficit should not affect children's development as long as they live in conditions that promote their normal growth. Language development, which is critical for blind children to understand the world around them, is not hindered by lack of sight and, if guided by adults, children may associate every word with the object they are exploring. At the age of studied children, they communicate with their mothers by means of vocalizations; therefore, it is necessary for mothers to interpret the different behaviors of their babies since their early life and thus create a meaningful dialog. These findings will help to provide a better health care for these children and allow to eradicate prejudices that hinder us from seeing the possibilities blind children have in spite of their sensory disability.

CONCLUSION

Seventy-one percent of children achieved an adequate cognitive development for their age using strategies that, if systematized, would help to develop a tool to detect delays and define intervention guidelines. Developmental parameters in blind children may be the same as those observed in sighted children, and the difference may lie in the stimuli they require. ■

REFERENCES

1. Organización Mundial de la Salud. Ceguera y Discapacidad visual. [Accessed on: October 25th, 2017]. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención de la ceguera en la infancia por retinopatía del prematuro (ROP). Resolución Secretarial N.º 26/03 de mayo de 2003. [Accessed on: October 25th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000178cnt-n04-libro-rop.pdf>.
3. Miñana F. Presentación. In: Leonhardt M. La intervención en los primeros años de vida del niño ciego y de baja visión. Un enfoque desde la atención temprana. Madrid: Organización Nacional de Ciegos de España; 2002.P.13-5.
4. Rieser J. Theory and Issues in Research on Blindness and Brain Plasticity. In: Rieser J, Achmead D, Ebner F, et al. Blindness and Brain Plasticity in Navigation and Object Perception. New York: Lawrence Erlbaum Associates, 2008.P.3-19.
5. Bei El. Efectos de la estimulación y el vínculo afectivo en el desarrollo sensorio-motor y cognitivo de los bebés no videntes [Dissertation]. Buenos Aires: Universidad Católica Argentina; 2015. [Accessed on: October 25th, 2017]. Available at: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/tesis/efectos-estimulacion-vinculo-afectivo>.
6. Oiberman A, Mansilla M, Orellana L. Nacer y Pensar Construcción de la Escala Argentina de Inteligencia Sensorio-motriz (EAIS) de 6 meses a 2 años. Buenos Aires: Ciipme-Conicet; 2002.
7. Rodríguez S, Arancibia V, Undurraga G. Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de 0 a 24 meses (EEDP). Santiago de Chile: Galdó; 1979.

8. Spitz RA. El primer año de vida del niño. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2013.
9. Nuñez A. Desarrollo psicológico del niño ciego. In: Checa F, Marcos M, Martín M, et al. Aspectos evolutivos de la deficiencia visual. Madrid: ONCE; 1999.P.1-39.
10. Prechtl HF, Cioni G, Einspieler C, et al. Role of vision on early motor development: lessons from the blind. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(3):198-201.
11. Baldwin JM. Mental Development in the Child and the Race. 3rd ed. New York: Mcmillan; 1906.
12. Piaget J. El nacimiento de la inteligencia en el niño. Neuschâtel: Delachaux et Niestlé; 1963.
13. Fraiberg S. Niños ciegos. Madrid: Instituto Nacional de Servicios Sociales; 1982.
14. Bigelow AE. The development of joint attention in blind infants. *Dev Psychopathol* 2003;15(2):259-75.
15. Ochaíta E. Una aplicación de la teoría piagetiana al estudio del conocimiento espacial en niños ciegos. *Infanc Aprendiz* 1984;25:81-104.
16. Ochaíta E. Ceguera y desarrollo psicológico. In: Rosa A, Ochaíta E, eds. Psicología de la ceguera. Madrid: Alianza; 1993.P.111-202.
17. Braslavsky B. Dossier. El ciego en la teoría de Vigotsky. *Discapacidad visual hoy*. 1999;5(7):17-24.

Mutaciones en el gen *MEFV* y evolución clínica en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch

MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura

Prof. Asoc. Dr. Emrah Can^a, Dra. Zubeyde Kılınç Yaprak^b, Dr. Şahin Hamilçikan^b,
Dra. Meltem Erol^b, Dra. Özlem Bostan Gayret^b y Dra. Özgül Yiğit^b

RESUMEN

Objetivo. Determinar la frecuencia de mutaciones del gen *MEFV* en niños con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch y evaluar el efecto que tienen en el pronóstico.

Materiales y métodos. Estudio transversal que incluyeron pacientes pediátricos de entre 2 y 11 años, con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch. Se estudiaron para detectar 6 mutaciones en el gen *MEFV* (M694V, M680I, A744S, R202Q, K695R y E148Q).

Resultados. Se incluyeron ochenta pacientes, de los cuales el 55% eran de sexo masculino (n= 44). La media de edad fue 6,44 ± 2,52 años. Durante el seguimiento, 9 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, 5 sufrieron invaginación intestinal y 1 paciente tuvo convulsiones. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibió corticoides. En 44 pacientes (55%) no se detectaron mutaciones en el gen *MEFV*. En 19 pacientes (22%) hubo una mutación heterocigota. Se encontró E148Q en 8 pacientes, M694V en 5 pacientes, A744S en 4 pacientes y la mutación heterocigota R202Q en 2 pacientes. En 1 paciente se detectó la mutación heterocigota M608I y en otro paciente se encontró la mutación homocigota M694V. En 15 pacientes se encontraron mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *MEFV*. Las mutaciones en el gen *MEFV* no se correlacionaban con la frecuencia de compromiso renal y gastrointestinal ni con el pronóstico, desarrollo de complicaciones y uso de corticoides.

Conclusiones. Las mutaciones en el gen *MEFV* no se correlacionan con la evolución clínica ni con las complicaciones en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch en Turquía. **Palabras clave:** púrpura de Schönlein-Henoch, fiebre mediterránea familiar, gen *MEFV*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e385>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e385>

- a. Universidad de Ciencias Médicas, Hospital de Formación e Investigación de Bağçular, Estambul, Turquía.
- b. Universidad de Ciencias Médicas, Hospital de Formación e Investigación de Bağçular, Estambul, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Emrah Can:
canemrahcan@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-8-2017
Aceptado: 23-10-2017

INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis leucoclastica más prevalente en la niñez, y se caracteriza por la presencia de púrpura palpable no trombocitopénica, dolor abdominal, artritis o artralgia y nefritis.¹⁻³ En esta etiología se identificaron muchos factores.^{1,2} La fiebre mediterránea familiar (FMF) tiene una transición autosómica recesiva, evoluciona en ataques y afecta el peritoneo, la membrana sinovial, la pleura y (excepcionalmente) el pericardio; casi siempre, la fiebre es alta.⁴ En estudios científicos se demostró la coexistencia de FMF y de PSH.^{1,3,5} Se informó que la frecuencia de PSH y mutaciones en el gen *MEFV* es de 10%.⁶ Algunos estudios demostraron que la prevalencia de FMF en pacientes con PSH ha aumentado en comparación con la población general.⁷⁻⁸ Las mutaciones en el gen *MEFV* pueden afectar la evolución de PSH y los resultados de laboratorio. Además, se sabe que en los pacientes con PSH, las mutaciones en el gen *MEFV* exageran la respuesta inflamatoria.^{8,9} Sin embargo, no hay consenso pleno sobre el efecto de las mutaciones en el gen *MEFV* en las articulaciones, el compromiso gastrointestinal y los indicadores pronósticos a largo plazo. En pacientes en quienes se detectaron las mutaciones en el gen *MEFV*, diferentes desde el punto de vista clínico y en su evolución y frecuencia de los ataques, se ha aseverado que las manifestaciones de la púrpura de Schönlein-Henoch

Cómo citar: Can E, Kılınç Yaprak Z, Hamilçikan S, et al. Mutaciones en el gen *MEFV* y evolución clínica en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein-Henoch. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e385-e391.

podrían ser una presentación poco común de la fiebre mediterránea familiar.⁹ Las cuatro mutaciones observadas con más frecuencia en el gen *MEFV* fueron M694V, M680I, V726A y E148Q.¹⁰ Debido a esta coexistencia, algunos estudios han sugerido que la frecuencia de mutaciones en el gen *MEFV*, especialmente la de las mutaciones V726A, aumenta en los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch, aunque no se encontraron diferencias en los resultados clínicos y de laboratorio.¹¹ En otro estudio, las mutaciones más comunes observadas en el gen *MEFV* fueron p.M694V (41,15%), p.E148Q (20,35%), p.M680I(G/C) (12,39%) y p.R761H (9,73%) en la población turca.¹²

Las mutaciones en el gen *MEFV* codifican la proteína pirina, que juega un papel importante en las vías inflamatorias al disminuir la inflamación, especialmente en los neutrófilos; por lo tanto, la proteína mutada puede causar inflamación incontrolable y favorecer la aparición de PSH y de otras variedades de vasculitis.¹² La vasculitis puede ser una manifestación clínica de la FMF con una prevalencia familiar más alta. En pacientes con FMF, las mutaciones en el gen *MEFV* pueden actuar como factor de susceptibilidad genética para la vasculitis.¹³ Los portadores de la mutación pueden tener mayores respuestas inflamatorias con síntomas clínicos severos; además, el análisis ha indicado que la depuración anormal de los inmunocomplejos y la desregulación de la respuesta inflamatoria se debieron a locus genéticos defectuosos.¹²

Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia de mutaciones en el gen *MEFV* en pacientes de entre 2 y 11 años con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch y evaluar el efecto de la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* en su pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio transversal se realizó en los consultorios de atención ambulatoria de un centro de investigación en Estambul, entre mayo de 2012 y mayo de 2015. Los análisis de las mutaciones en el gen *MEFV* fueron incorporados a este estudio. Se incluyeron todos los pacientes del grupo pediátrico de entre 2 y 11 años con diagnóstico de púrpura de Schönlein-Henoch. Se excluyeron del estudio los pacientes sin consentimiento informado, los mayores de 18 años de edad, los que presentaban una enfermedad crónica adicional aparte de púrpura

de Schönlein-Henoch y los pacientes sin análisis del gen *MEFV* o sin resultados. Se informó que la frecuencia de púrpura de Schönlein-Henoch y de mutaciones en el gen *MEFV* es de 10%.¹⁰ Teniendo en cuenta los resultados previos, asumimos que el tamaño muestral de este estudio es 80 ($\alpha = 0,05$, potencia = 80%). El nivel α se estableció en 0,05, según la prueba *t* de dos muestras bilateral.

Durante el examen de estos pacientes en los consultorios de atención ambulatoria, se registraron las características demográficas y los parámetros clínicos, como edad, sexo, manifestaciones que motivaron la inclusión en el estudio, estaciones en las que se incluyeron los pacientes, presencia de presuntos factores etiológicos (infección respiratoria de vías altas, antecedentes de picaduras de insectos, serología para hepatitis B, título sérico de antiestreptolisina O [ASO]), tratamiento con corticoides y resultados de los análisis de mutaciones en el gen *MEFV*. En los pacientes con púrpura de Schönlein-Henoch y FMF se registraron los siguientes datos: duración de la hospitalización, presencia de sangre oculta en heces, compromiso gastrointestinal, proteinuria y hematuria, y compromiso renal. También se registraron el sexo, la edad, las fechas de diagnóstico, los antecedentes de infecciones antes de la enfermedad, vacunas, picaduras de insectos y manifestaciones que motivaron la inclusión de los pacientes. Se analizaron exhaustivamente las manifestaciones clínicas en la piel, las articulaciones, los riñones, el aparato gastrointestinal y otros compromisos sistémicos, tanto al inicio como durante la enfermedad. El diagnóstico de PSH se estableció de acuerdo con los criterios finales de clasificación de la enfermedad según EULAR/PRINTO/PRES (Tabla 1).¹¹ Las complicaciones fueron la aparición de hipertensión, invaginación y convulsiones. La serología de la hepatitis se evaluó con el análisis del antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg) y la seropositividad de los anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti Hbs). En cuanto a los niveles ASO, aquellos superiores a 200 U/ml fueron considerados positivos. La biopsia de piel no se puede realizar en pacientes selectivos para PSH debido a la imposibilidad clínica.

El seguimiento de los pacientes continuó durante todo el período de estudio. Todos los pacientes fueron evaluados mediante un examen clínico y análisis de laboratorio para determinar la presencia de compromiso renal y gastrointestinal, o la persistencia de artritis o artralgias. Se obtuvo

la aprobación del Comité de Ética del hospital, y a los pacientes se les solicitó que dieran su consentimiento informado por escrito, en cumplimiento con la Declaración de Helsinki.

Análisis de laboratorio de las mutaciones en el gen MEFV

En todos los niños se usó el ensayo FMF Strip Assay de ViennaLab Diagnostics GmbH, Viena, Austria, para detectar seis mutaciones (M694V, M680I, M694I, V726A, K695R, E148Q) del gen MEFV. Se extrajo el ADN genómico de 5 ml de sangre periférica con etilendiamina tetraacético ácido (EDTA) mediante procedimientos normalizados de trabajo. El ensayo se basa en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RTPCR) y en la hibridación inversa en el sistema Light Cycler, adecuadas para la determinación de la expresión del ARNm de MEFV. Incluye la amplificación por PCR con un programa de termociclado de 35 ciclos (94 °C durante 15 segundos, 58 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos) con la prolongación

final a 72 °C durante 3 minutos, seguidos por la hibridación de los productos de amplificación en una tira reactiva que contiene sondas de oligonucleótidos aleloespecíficas, naturales y mutantes, inmovilizadas como una matriz de líneas paralelas. Las secuencias biotiniladas unidas se detectaron con estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina y con reacciones enzimáticas colorimétricas. Para cada posición polimórfica, se obtuvo uno de tres patrones de coloración posibles: solo una sonda natural o *wild-type* (genotipo normal), una sonda natural y mutante (genotipo heterocigota) o solo una sonda mutante (genotipo homocigota mutante).

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico NCSS (*Number Cruncher Statistical System*), versión 2007 (Utah, EE. UU.). En la evaluación de los datos, además de los métodos estadísticos descriptivos (media, desviación estándar), se usó la prueba de *t* independiente en la comparación de grupos binarios, y la prueba de χ^2 y la prueba exacta de

TABLA 1. Definición y criterios finales de clasificación de la púrpura de Schönlein-Henoch según EULAR/PRINTO/PRES

Criterio	Glosario	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	ABC (%)
Púrpura (criterio obligatorio)	Púrpura (frecuentemente palpable y en brotes) o petequias, con predominio en los miembros inferiores, *no se relaciona con trombocitopenia.	89	86	87,5
1. Dolor abdominal	Dolor abdominal cólico difuso, de inicio agudo, evaluado por anamnesis y examen físico. Puede incluir invaginación y sangrado intestinal.	61	64	62,2
2. Histopatología	Generalmente, vasculitis leucococlástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito predominante de IgA.	93	89	91,1
3. Artritis o artralgias	Artritis de inicio agudo definida como inflamación o dolor articular con limitación de la movilidad. Artralgia de inicio agudo definida como dolor articular sin inflamación articular o limitación de la movilidad.	78	42	59,9
4. Compromiso renal	Proteinuria > 0,3 g/24 h o > 30 mmol/mg de cociente albúmina/creatinina urinaria en una muestra de orina recogida en la mañana. Hematuria o cilindros eritrocitarios: > 5 eritrocitos/campo de gran aumento o cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario o $\geq 2+$ en tira reactiva.	33	70	51,4
Definición de la clasificación de púrpura de Schönlein-Henoch según EULAR/PRINTO/PRES, de Ankara 2008: κ 0,90 (IC del 95%: 0,84 a 0,96)	Púrpura o petequias (obligatorio) con predominio en miembros inferiores* y uno de los cuatro siguientes criterios, como mínimo: Dolor abdominal Histopatología Artritis o artralgia Compromiso renal	100	87	93,5

* Para pacientes con púrpura de distribución atípica, es necesario tomar una biopsia para detectar la presencia de un depósito de IgA. ABC: área bajo la curva; EULAR: European League Against Rheumatism; PSH: púrpura de Schönlein-Henoch; PRES: Paediatric Rheumatology European Society; PRINTO: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.

Fisher en las comparaciones de datos cualitativos. Los resultados se analizaron con un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 80 pacientes. De ellos, 44 (55%) eran de sexo masculino y 36 (45%) de sexo femenino; la media de edad fue de $6,44 \pm 2,52$ años. Las manifestaciones más frecuentes que motivaron la inclusión de los pacientes fueron erupción cutánea en 67 pacientes (83,75%), dolor articular en 7 pacientes (8,75%), dolor abdominal en 5 (6,25%) y convulsiones en 1 paciente (1,25%). Se encontró sangre oculta en heces en 48 (60%) pacientes, hematuria en 20 (25%), proteinuria en 18 (22,5%) y compromiso articular en 46 (57,5%) de los pacientes. La estación en la que se recibieron más solicitudes de inclusión fue el invierno (41%). Entre los factores etiológicos, 38 (47,5%) pacientes tuvieron antecedentes de infección respiratoria de vías altas, 1 (1,2%) paciente tuvo un antecedente de picadura de abeja y se encontró que 2 (2,5%) pacientes eran positivos para hepatitis B.

En 36 (45%) de los pacientes con PSH, se encontraron mutaciones en el gen *MEFV*; 19 (23,7%) de los pacientes tenían mutaciones heterocigotas. La media de edad de los pacientes con diagnóstico positivo de mutaciones en el gen *MEFV* heterocigotas, heterocigotas compuestas y homocigotas fue $7,22 \pm 2,57$ años. La media de edad de los pacientes en quienes no se encontraron mutaciones en el gen *MEFV* fue $5,80 \pm 2,31$ años. Al comparar la distribución etaria, se encontró que la diferencia en la media de edad del grupo afectado por FMF era estadísticamente significativa ($p = 0,01$).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la distribución por sexo en los grupos con mutaciones en el gen *MEFV* (Tabla 2).

E148Q se encontró en 8 (10%) pacientes, M694V en 5 (6,25%) pacientes, A744S en 4 (5%) y las mutaciones heterocigotas R202Q en 2 (2,5%) pacientes. Las mutaciones homocigotas M608I se detectaron en 1 (1,25%) paciente y las mutaciones homocigotas M694V en 1 (1,25%) paciente. Las mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *MEFV* se identificaron en 15 (18,7%) pacientes (Tabla 3).

Durante el seguimiento, 1 (1,25%) paciente tuvo invaginación; 2 (2,5%) pacientes, hipertensión; y 1 (1,25%), convulsiones, mientras que 5 (6,25%) pacientes tuvieron recurrencia.

Se administró tratamiento con corticoides a 17 (47,2%) pacientes del grupo con mutaciones en

TABLA 3. Características de las mutaciones y complicaciones en pacientes con PSH con FMF

Mutaciones detectadas	FMF (+) n: 36	%
Mutaciones heterocigotas	19	23,7
E148Q	8	10
M694V	5	6,25
A744S	4	5
R202Q	2	2,5
Mutaciones homocigotas M608I	1	1,25
Mutaciones homocigotas M694V	1	1,25
Mutaciones heterocigotas compuestas	15	18,7
Seguimiento		
Sin complicaciones	71	88,75
Invaginación	1	1,25
Hipertensión	2	2,50
Convulsiones	1	1,25
Recurrencia	5	6,25

TABLA 2. Comparación demográfica y clínica de casos de púrpura de Schönlein-Henoch con FMF

	FMF (-) n: 44		FMF (+) n: 36		p
Edad, años	5,80 \pm 2,31		7,22 \pm 2,57		0,01
Sexo					
Masculino	25	56,82%	19	52,78%	0,71
Femenino	19	43,18%	17	47,22%	
Manifestaciones que motivaron la inclusión					
Púrpura no palpable	44	100%	36	100%	NS*
Análisis de sangre oculta	25	56,8%	23	63,8%	NS
Hematuria	11	25%	9	25%	NS
Proteinuria	8	18,1%	10	27,7%	NS
Compromiso articular	22	50%	24	66,6%	NS
Sangre oculta en heces	22	50%	26	72,2	NS

*NS: no significativo ($p > 0,05$)

el gen *MEFV* y a 20 (45,45%) pacientes en el grupo con mutaciones negativas para el gen *MEFV*. La tasa de complicaciones fue 4 (11,1%) en el grupo con mutaciones en el gen *MEFV* y 5 (11,36%) en el grupo con mutaciones negativas en el gen *MEFV*. No se observaron diferencias entre la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* y la gravedad de la enfermedad que exigiera la administración de corticoides ($p=0,875$) y no se observó una diferencia significativa entre la aparición de complicaciones y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* ($p=0,972$).

DISCUSIÓN

En general, según las publicaciones, la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) se manifiesta entre los 5 y los 15 años, en promedio entre los 5 y los 6 años.^{1,2,16,17} En nuestro grupo de estudio, los pacientes tenían entre 2 y 11 años, con un promedio de edad de $6,44 \pm 2,52$ años. El promedio de edad de los pacientes en quienes se detectaron mutaciones en el gen *MEFV* fue $7,22 \pm 2,57$ años, que fue más alto en comparación con el del grupo de pacientes que no presentaron mutaciones. La razón del retraso en la media de edad se debe a que la media de edad de los pacientes recientemente diagnosticados es alta. El análisis genético se realizó cuando se consideró, desde el punto de vista clínico, que los pacientes tenían PSH. Se informó que la relación sexo masculino/sexo femenino en la enfermedad era 1,5:1 y 1,8:1.^{1,16,17} Sin embargo, en este estudio la relación fue 1,2:1. No hubo diferencia entre los grupos con y sin mutaciones en el gen *MEFV* ni en la distribución por sexo en estos grupos.

Se sabe que la frecuencia de FMF aumenta en los pacientes con PSH.^{7,8} En estudios realizados en varios centros en Turquía, se han informado diferentes prevalencias mutacionales en relación con las mutaciones en el gen *MEFV* en niños con PSH. En un estudio realizado por Özcakar y colaboradores en 80 pacientes, se informó que la frecuencia de mutaciones en el gen *MEFV* fue de 34%. En estos pacientes solo se observaron mutaciones heterocigotas, y no se identificaron mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas.⁴ Según Bayram y col.,⁸ se observaron mutaciones heterocigotas en 31% de 107 pacientes, y mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en 13%. Altuğ y colaboradores demostraron que 18 (26%) de 68 pacientes con PSH tenían mutaciones en el gen *MEFV*. Según el análisis de las mutaciones, 15 (22%) pacientes eran heterocigotos para una de las mutaciones

estudiadas en el gen *MEFV*, mientras que 3 (4,5%) pacientes eran heterocigotos compuestos para dos de las mutaciones estudiadas, y un (1,5%) paciente era homocigoto para la mutación E148Q/E148Q.¹³ Doğan y colaboradores informaron que 11 de 76 pacientes (14,4%) eran heterocigotos (E148Q en 5, M694V en 4, M680I en 1, E148V en 1), 5 (6,6%) eran homocigotos (M694V/M694V en 4, V726A/V726A en 1), y 2 (2,6%) eran heterocigotos compuestos (mutaciones E148Q/M694V en 1 y mutaciones L110P/E148Q en 1).¹⁴ En nuestro estudio, con una frecuencia de 45% de mutaciones en el gen *MEFV*, las mutaciones se detectaron en 19 (23,7%) de los pacientes con PSH que eran heterocigotos, mientras que 15 (18,7%) tenían mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *MEFV*, y en 2 (2,5%) pacientes se encontraron mutaciones homocigotas. Este resultado difiere de los del estudio de Bayram y colaboradores,⁸ en el que 70% de los pacientes con PSH con mutaciones en el gen *MEFV* tenían mutaciones heterocigotas, 12,7% tenía mutaciones heterocigotas compuestas y 17% tenía mutaciones homocigotas. Las mutaciones más frecuentes detectadas en nuestro grupo de pacientes con PSH fueron E148Q, a diferencia de otros estudios de Turquía en los que encontraron que las mutaciones más frecuentes eran M694V.^{4,8} Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con los de los estudios de Gershoni y colaboradores⁷ de Israel, y de He y colaboradores²⁰ de la República de China, en los cuales las mutaciones más frecuentes fueron E148Q en pacientes con PSH (43% y 85%, respectivamente).

Se informó que la púrpura de Schönlein-Henoch es más prevalente en los meses de otoño, primavera e invierno.^{1,2,18} Si se tiene en cuenta que en estas estaciones aumentan las infecciones respiratorias de vías altas, que se considera juegan un papel en la etiología de la enfermedad, se encontró que la prominencia en los meses más fríos es significativa. Los factores infecciosos informados en las publicaciones son el estreptococo beta hemolítico del grupo A (GABHS), la bacteria *Mycoplasma pneumoniae*, el parásito *Toxocara canis*, la enterobacteria *Yersinia*, las bacterias *Legionella*, *Helicobacter pylori*, enteritis por *Campylobacter jejuni*, *Bartonella henselae*, el virus varicela zóster, el virus de la rubéola, los virus de la hepatitis B y A, el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple (VHS), el citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus del papiloma humano.²¹⁻²⁶ En

nuestro estudio, la positividad para hepatitis B se encontró solo en 2 casos con factores virales. En las publicaciones se mencionan factores desencadenantes como las vacunas y las picaduras de insectos;^{27,28} en nuestro estudio, un paciente tenía antecedentes de haber sufrido una picadura de abeja.

Generalmente, la PSH se diagnostica ya que tiene características de púrpura palpable que se observa más intensamente en los miembros inferiores y puede variar de pequeñas lesiones a amplias zonas de equimosis. En nuestro estudio se encontró que la púrpura palpable no trombocitopénica fue la única manifestación que se observó en todos los casos, al igual que se informó en diferentes publicaciones científicas. La segunda manifestación más frecuente es el compromiso articular.^{2,18,19} En nuestro estudio, el compromiso gastrointestinal y el articular se observó con una frecuencia de 60% y 57,5%, respectivamente, frecuencia similar a aquellas publicadas en la bibliografía.^{2,18,29}

Aunque los pacientes con compromiso abdominal presentaron dolor abdominal y resultados positivos en los análisis de sangre oculta en heces, la complicación más frecuente fue la invaginación. En nuestro estudio, 5 pacientes tuvieron invaginación que se resolvió con laparotomía. Las incidencias de laparotomías realizadas cuando aparecen complicaciones quirúrgicas varían entre 5% y 22,4%, tal como lo informan estudios anteriormente publicados.^{30,31} En nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el compromiso articular y el compromiso gastrointestinal y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*.

Se informó que en la PSH, las tasas de compromiso renal fluctúan entre 15% y 62%,^{2,14,18,29} cabe destacar que el compromiso renal principalmente ocurre durante las cuatro primeras semanas desde la presentación de la enfermedad, y la posibilidad aumenta en aquellos pacientes con púrpura persistente o compromiso gastrointestinal grave.³² Sin embargo, en algunos estudios realizados, se informa que la frecuencia de insuficiencia renal relacionada con la PSH es entre 0% y 3%.^{14,29} Asimismo, en los estudios de Altuğ y colaboradores y de Doğan y cols., no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el compromiso renal y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*.^{13,14} Mientras que en 25% de nuestros pacientes se observó hematuria, el cociente de proteinuria fue 22,5%. En la proteinuria a nivel nefrótico, o

en estadios más avanzados, ninguno de nuestros pacientes tuvo insuficiencia renal ni tampoco se tomaron biopsias renales. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* y el compromiso renal.

En general, los pacientes con PSH se recuperan con el tratamiento de apoyo. No obstante, en pacientes con compromiso gastrointestinal grave y artritis, el tratamiento con corticoides puede garantizar la mejoría de los síntomas. El tratamiento con corticoides no afecta el pronóstico de compromiso renal, no acorta la duración de la enfermedad ni previene las recidivas.³³ En este estudio, 53,75% de nuestros pacientes se beneficiaron con el reposo en cama, la hidratación y el tratamiento con antiinflamatorios no esteroides. El tratamiento con corticoides se indicó al 46,25% restante del grupo de pacientes. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de corticoides y la presencia de mutaciones en el gen *MEFV*.

En resumen, en el presente estudio, no se encontró una relación entre la presencia de mutaciones en el gen *MEFV* y la evolución clínica de la enfermedad, y entre la aparición de complicaciones en pacientes pediátricos con PSH y los requisitos de tratamiento. ■

REFERENCIAS

1. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2):S1187-9.
2. Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007;369(9566):976-8.
3. Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;31(10):1263-74.
4. Sohar E, Gafni J, Pras M, y col. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
5. Ozcazar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, y col. *MEFV* mutation modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2008;35(12):2427-9.
6. Flatau E, Kohn D, Schiller D, y col. Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):42-7.
7. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutation in familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2003;143(5):658-61.
8. Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, y col. Prevalence of *MEFV* mutation and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Pediatr* 2011;100(5):745-9.
9. Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(7):1153-8.
10. Olgun A, Akman S, Kurt I, y col. *MEFV* mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity

- with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25(4):255-9.
11. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, y col. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Parte II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806.
 12. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, y col. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015;94(4):629-35.
 13. Altuğ U, Ensari C, Sayin DB, y col. MEFV gene mutations in Henoch-Schönlein purpura. *Int J Rheum Dis* 2013;16(3):347-51.
 14. Doğan CS, Akman S, Koyun M, y col. Prevalence and significance of the MEFV gene mutations in childhood Henoch-Schönlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33(2):377-80.
 15. Bonyadi M, Younesi M, Rafeey M, y col. MEFV mutation in Iranian Azari Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura. *Turk J Med Sci* 2016;46(4):967-71.
 16. Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007;26(7):1183-5.
 17. Reamy BV, Williams P. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician* 2009;80(7):697-704.
 18. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, y col. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: A 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(5):279-90.
 19. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, y col. Henoch-Schönlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(3):143-53.
 20. He X, Lu H, Kang S, y col. MEFV E148Q polymorphism is associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2077-82.
 21. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, y col. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):366-70.
 22. Ferguson PJ, Saulsbury FT, Dowell SF, y col. Prevalence of human parvovirus B19 infection in children with Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):880-1.
 23. Novák J, Szekanez Z, Sebesi J, y col. Elevated levels of anti-helicobacter pylori in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity* 2003;36(5):307-11.
 24. Lind KM, Gaub J, Pedersen RS. Henoch-Schönlein purpura associated with Campylobacter jejuni enteritis. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28(2):179-81.
 25. Maggiore G, Martini A, Grifeo S, y col. Hepatitis B virus infection and Schönlein-Henoch purpura. *Am J Dis Child* 1984;138(7):681-2.
 26. Hall TN, Brennam B, Leahy MF, y col. Henoch-Schönlein purpura associated with human immunodeficiency virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):988-90.
 27. Balamurugesan K, Viswanathan S. Henoch-Schönlein purpura presenting sequentially as nodular rash, erythema nodosum, and palpable purpura. *J Family Community Med* 2014;21(1):58-60.
 28. Gálvez-Olortegui J, Álvarez-Vargas M, Durand-Vergara J, y col. Henoch-Schönlein purpura associated with bee sting: Case report. *Medwave* 2015;15(9):e6297.
 29. Szer IS. Gastrointestinal and renal involvement in vasculitis: Management strategies in Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):312-7.
 30. Cull DL, Rosario V, Lally KP, y col. Surgical implications of Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 1990;25(7):741-3.
 31. Martínez-Frontanilla LA, Silverman L, Meagher DP Jr. Intussusception in Henoch-Schönlein purpura: Diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Surg* 1988;23(4):375-6.
 32. Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53(6):1755-9.
 33. Huber AM, King J, Klassen T, y col. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med* 2004;2:7.

MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura

Emrah Can, M.D., Assoc. Prof.^a, Zubeyde Kılınç Yaprak, M.D.^b, Şahin Hamilçikan, M.D.^b, Meltem Erol, M.D.^b, Özlem Bostan Gayret, M.D.^b and Özgül Yiğit, M.D.^b

ABSTRACT

Objective. To determine the frequency of the MEFV gene mutations in pediatric patients diagnosed with HSP and to assess the effect of the MEFV gene mutations on their prognosis.

Material and Methods. Cross-sectional study; pediatric patients between 2-11 years diagnosed with HSP were included. These cases were investigated for 6 MEFV gene mutations (M694V, M680I, A744S, R202Q, K695R, E148Q).

Results. Eighty cases were included in the study of which 55% were male (n= 44). The mean age was 6.44 ± 2.52 years. Disease recurrence occurred in 9 patients, invagination in 5 patients and convulsion in 1 patient during follow-up. Approximately half of the patients received steroids. The MEFV gene mutations was not detected in 44 (55%) of the patients. There was a heterozygous mutation in 19 (22%). E148Q was found in 8 patients, M694V in 5 patients, A744S in 4 patients, and the R202Q heterozygous mutation in 2 patients. The M680I homozygous mutation was detected in 1 patient and the M694V homozygous mutation in 1 patient. The compound heterozygous MEFV gene mutations was found in 15 patients. The presence of the MEFV gene mutations was not correlated with the frequency of renal and gastrointestinal involvement and prognosis, the development of complications and the use of steroids.

Conclusion. The presence of the MEFV gene mutations does not correlate with the clinical course and complication in Turkish pediatric patients with HSP.

Keywords: Henoch-Schönlein purpura, familial Mediterranean fever, MEFV gene.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e385>

To cite: Can E, Kılınç Yaprak z, Hamilçikan S, et al. MEFV gene mutations and clinical course in pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e385-e391.

INTRODUCTION

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most prevalent leukocytoclastic vasculitis in childhood, characterized by non-thrombocytopenic palpable purpura, abdominal pain, arthritis or arthralgia, and nephritis.¹⁻³ Many factors have been identified in its etiology.^{1,2} Familial Mediterranean fever (FMF) has an autosomal recessive transition, progresses in attacks, and involves peritoneum, synovium, pleura, and (rarely) pericardium, together with a high fever most of the time.⁴ The coexistence of FMF and HSP has been shown in studies.^{1,3,5} The frequency of HSP and the MEFV gene mutations has been reported to be 10%.⁶ Some studies have shown that the prevalence of FMF among patients with HSP is increased compared to the general population.^{7,8} The MEFV gene mutations may affect the course of HSP and laboratory findings. Also, MEFV gene mutations are known to exaggerate inflammatory response in HSP.^{8,9} However, there is no full consensus on the effect of the presence of the MEFV gene mutations on joints, gastrointestinal involvement, and long-term prognostic indicators. With patients in whom the MEFV gene mutations has been detected being different clinically and in terms of course and attack frequency, it has been claimed that HSP findings might be a rare form of FMF emergence.⁹ The four most commonly reported mutations in MEFV gene were M694V, M680I, V726A and E148Q.¹⁰ For this coexistence, some studies have posited that the frequency of the MEFV gene mutations especially the V726A mutations, increases in HSP patients, although no differences have

a. University Of Health Sciences, Bağcılar Training and Research, Hospital, Istanbul, Turkey.

b. University Of Health Sciences, Bağcılar Training and Research, Hospital, Istanbul, Turkey.

E-mail address:
Emrah Can, M.D.:
canemrahcan@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-2-2017
Accepted: 10-23-2017

been found in clinical and laboratory findings.¹¹ In other study the most common *MEFV* gene mutations reported were p.M694V (41.15%), p.E148Q (20.35%), p.M680I(G/C) (12.39%) and p.R761H (9.73%) in Turkish population.¹²

The *MEFV* gene mutations encodes the pyrine protein, that plays an important role in inflammatory pathways by decreasing inflammation, significantly in neutrophils; so, the mutated protein may then cause uncontrolled inflammation and predisposing development of HSP and other varieties of vasculitis.¹² Vasculitides may be a clinical feature of FMF with a higher familiar prevalence. *MEFV* gene mutations may act as a genetic susceptibility factor for vasculitides in FMF patients.¹³ Mutation carriers may show higher inflammatory responses with severe clinical symptoms; furthermore, analysis has indicated that the abnormal clearance of immune complexes and dysregulation of inflammatory response were due to defective genetic loci.¹²

We aimed to study determine the frequency of the *MEFV* gene mutations in patients aged 2-11 years diagnosed with HSP and to assess the effect of the presence of the *MEFV* gene mutations on their prognosis.

MATERIAL AND METHODS

Study design

In this cross-sectional study, was carried out a research center outpatient clinic in Istanbul between May 2012 and May 2015 and whose *MEFV* gene mutation analysis was carried out were included in the study. All of the cases in a pediatric age group (2-11 years) diagnosed with HSP were included to study. Patients without informed consent, > 18 years of age, patients with additional chronic disease other than HSP, patients with no *MEFV* gene analysis or no results were excluded to the study. The frequency of HSP and the *MEFV* gene mutations has been reported to be 10%.¹⁰ Based on previous findings, we assumed that the sample size of this study 80 ($\alpha= 0.05$, power= 80%). The α level was set at 0.05, based on a two-sided, two-sample *t*-test.

Demographic and clinical parameters such as age, gender, application complaints, application seasons, precence of the susceptible etiological factors (upper-respiratory tract infection, insect bite history, hepatitis B serology, serum antistreptolysin O (ASO) level), precence of corticosteroid therapy and *MEFV* gene mutations analysis results of these cases were recorded

during the outpatient-clinic examination. The duration of hospitalization, fecal occult blood and gastrointestinal involvement, proteinuria and hematuria, and renal involvement presence were recorded in HSP patients with FMF coexistence. The gender, age, diagnosis dates, history of infection before the disease, vaccination, insect bites, and application complaints of the patients were recorded. The clinical findings on skin, joints, kidneys, the gastrointestinal system, and other systemic involvements were examined in detail, both at the beginning of and during the disease. HSP was diagnosed according to the established criteria of the final EULAR/PRINTO/PRES HSP criteria. (Table 1).¹¹ Complications was considered as the development of hypertension, invagination, and convulsion. The hepatitis serology was assessed with blood serum HbsAg and anti Hbs seropositivity. In ASO levels, the levels above 200U/ml were regarded as positive. Skin biopsy; can not done in selective patient for HSP because of the clinical inability.

Duration of patients follow up period was continued along study period. All patients were evaluated with clinical and laboratory assessment for renal and gastrointestinal involvement or persisting arthritis or arthralgias. Approval was taken from Hospital ethics committee and informed written consent was taken from the patients in accordance with the Declaration of Helsinki.

Laboratory analysis of *MEFV* gene mutations

All children were screened for six *MEFV* gene mutations (M694V, M680I, M694I, V726A, K695R, E148Q) using the FMF Strip Assay, Vienna Lab Diagnostics GmbH, Vienna, Austria. Genomic DNA was extracted from 5 ml of peripheral blood with ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) by standard procedures. The assay is based on the Light Cycler real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) and reverse hybridization, suitable for the determination of the *MEFV* mRNA expression. It includes PCR amplification with a thermo cycling program of 35 cycles (94 °C for 15 seconds, 58 °C for 30 seconds, and 72 °C for 30 seconds) with the final extension at 72 °C for 3 minutes, followed by the hybridization of the amplification products to a test strip containing both wild and mutant allele-specific oligonucleotide probes immobilized as an array of parallel lines. Bound biotinylated sequences were detected using streptavidin-alkaline phosphatase and enzymatic color

reactions. For each polymorphic position, one of three possible staining patterns was obtained: a wild-type probe only (normal genotype), a wild-type and mutant probe (heterozygous genotype), or a mutant probe only (homozygous mutant genotype).

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA). In addition to the descriptive statistical methods (mean, standard deviation) in the assessment of the data, an independent *t*-test was used in the comparison of binary groups, the chi-square and Fisher Exact Test was used in the qualitative data comparisons. The results were assessed at the significance level of $p < 0.05$.

RESULTS

Total 80 patients included to study. Of the cases, 44 (55%) were male and 36 (45%) were female, and the mean age was 6.44 ± 2.52 years.

The most frequent application complaints in the cases were skin rash in 67 patients (83.75%), joint pain in 7 patients (8.75%), abdominal pain in 5 (6.25%), and convulsion in 1 patient (1.25%). Fecal occult blood was found in 48 (60%) cases, hematuria in 20 (25%) cases, proteinuria in 18 (22.5%), and joint involvement in 46 (57.5%) of the cases. The season with the highest number of applications was winter (41%). Among etiological factors, 38 (47.5%) patients had a history of the upper-respiratory tract infection, 1 (1.2%) patient had a history of a bee sting, and 2 (2.5%) patients were found to be hepatitis B positive.

The *MEFV* gene mutations was found in 36 (45%) of the cases with HSP, with 19 (23.7%) patients having the heterozygous mutations. The mean age of the cases, of which the *MEFV* gene mutations was heterozygous, compound heterozygous, and homozygous positive, was 7.22 ± 2.57 years. The mean age of the patients in whom the *MEFV* gene mutations was not found was 5.80 ± 2.31 years. Comparing age distribution, the mean age of the pathological FMF group was

TABLE 1. Final EULAR/PRINTO/PRES Henoch-Schönlein purpura criteria and classification definition

Criterion	Glossary	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (%)
Purpura (mandatory criterion)	Purpura (commonly palpable and in crops) or petechiae, with lower limb predominance, *not related to thrombocytopenia.	89	86	87.5
1. Abdominal pain	Diffuse abdominal colicky pain with acute onset assessed by history and physical examination. May include intussusception and gastrointestinal bleeding.	61	64	62.2
2. Histopathology	Typically leucocytoclastic vasculitis with predominant IgA deposit or proliferative glomerulonephritis with predominant IgA deposit.	93	89	91.1
3. Arthritis or arthralgias	Arthritis of acute onset defined as joint swelling or joint pain with limitation on motion. Arthralgia of acute onset defined as joint pain without joint swelling or limitation on motion.	78	42	59.9
4. Renal involvement	Proteinuria >0.3 g/24 h or >30 mmol/mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample. Haematuria or red blood cell casts: >5 red blood cells/high power field or red blood cells casts in the urinary sediment or $\geq 2+$ on dipstick.	33	70	51.4
HSP EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 classification definition: κ 0.90 (95% CI 0.84 to 0.96)	Purpura or petechiae (mandatory) with lower limb predominance* and at least one of the four following criteria: Abdominal pain Histopathology Arthritis or arthralgia Renal involvement.	100	87	93.5

*For purpura with atypical distribution a demonstration of an IgA deposit in a biopsy is required.

AUC, area under the curve; EULAR, European League Against Rheumatism; HSP, Henoch-Schönlein purpura; PRES, Paediatric Rheumatology European Society, PRINTO, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation

found to be statistically significant ($p=0.01$). No statistically significant difference was observed between gender distribution in the *MEFV* gene mutations groups (Table 2).

E148Q was found in 8 (10%) patients, M694V in 5 (6.25%) patients, A744S in 4 (5%), and the R202Q heterozygous mutations was found in 2 (2.5%) patients. The M608I homozygous mutations was detected in 1 (1.25%) patient and the M694V homozygous mutations in 1 (1.25%) patient. The compound heterozygous *MEFV* gene mutations was identified in 15 (18.7%) patients (Table 3).

During the follow-up, invagination was found in 1 (1.25%) patients, hypertension development in 2 (2.5%) patients, and convulsion in 1 (1.25%) and recurrence was found in 5 (6.25%) patients.

Corticosteroid therapy was 17 (47.2%) in the *MEFV* gene mutation group and 20 (45.45%) in the *MEFV* negative group. Complication rate was 4 (11.1%) in the *MEFV* mutation group and 5 (11.36%) in the *MEFV* negative group. There was no observed between the presence of the *MEFV* gene mutations and disease severity requiring the use of steroids ($p=0.875$) and no significant difference was observed between complication development and the presence of the *MEFV* gene mutations ($p=0.972$).

DISCUSSION

HSP is generally reported to show up between the ages of 5 and 15 years, around ages 5-6 years on average.^{1,2,16,17} The cases in our study group were between 2 and 11 years, with an age average of 6.44 ± 2.52 years. The age average in the patients in whom *MEFV* gene mutations was detected was 7.22 ± 2.57 years, which was higher

when compared to the group in which mutations was not found. The reason for the delay in the mean age is explained by the fact that the mean age of newly diagnosed patients is high. Genetic analysis was performed when patients were clinically considered HSP. The male/female ratio in the disease has been reported as being 1.5:1 and 1.8:1.^{1,16,17} However, the present study revealed a ratio of 1.2:1. There was no difference between the groups with and without *MEFV* gene mutations, nor in gender distribution within those groups.

It is known that the frequency of FMF increases in patients with HSP.^{7,8} Different mutational prevalences have been reported in studies done in different centers in Turkey in relation to *MEFV* mutations in children with HSP. In a study carried out by Özcakar et al., on 80 patients,

TABLE 3. Mutations and complication profiles of Henoch-Schönlein purpura cases with Familial mediterranean fever

Detected mutations	FMF (+) n: 36	%
Heterozygote mutations	19	23.7
E148Q	8	10
M694V	5	6.25
A744S	4	5
R202Q	2	2.5
M608I homozygotes	1	1.25
M694V homozygotes	1	1.25
Compound heterozygotes	15	18.7
Follow-up		
No complications	71	88.75
Invagination	1	1.25
Hypertension	2	2.50
Convulsion	1	1.25
Recurrence	5	6.25

TABLE 2. Demographic and clinical comparison of Henoch-Schönlein purpura cases with Familial mediterranean fever

	FMF (-) n:44		FMF (+) n:36		<i>p</i>
Age (years)	5.80 ± 2.31		7.22 ± 2.57		0.01
Gender					
Male	25	56.82%	19	52.78%	0.71
Female	19	43.18%	17	47.22%	
Application complaints					
Non-palpable purpura	44	100%	36	100%	NS*
Occult blood screen	25	56.8%	23	63.8%	NS
Hematuria	11	25%	9	25%	NS
Proteinuria	8	18.1%	10	27.7%	NS
Joint involvement	22	50%	24	66.6%	NS
Stool occult blood	22	%50	26	72.2	NS

*NS: not significant ($p > 0.05$)

the frequency of the *MEFV* gene mutations was reported to be 34%. Only the heterozygous mutations was observed in these patients and no homozygous or compound heterozygous patients were identified.⁴ Bayram et al.,⁸ the heterozygous mutations was seen in 31% of 107 patients and homozygous/compound heterozygous mutations were found in 13%. Altug et al., shown that 18 (26%) had *MEFV* mutation of 68 HSP patients. Cases mutation analysis obtained 15 (22%) patients were heterozygous for one of the screened *MEFV* mutations, while three (4.5%) patients were compound heterozygous for two of the studied mutations, and one (1.5%) patient was homozygous for E148Q/E148Q.¹³ Dogan et al. reported that 11 of 76 patients (14.4%) were heterozygous (E148Q in 5, M694V in 4, M680I in 1, E148V in 1), 5 (6.6%) were homozygous (M694V/M694V in 4, V726A/V726A in 1), and 2 (2.6%) were compound heterozygous (E148Q/M694V mutations in 1 and L110P/E148Q mutations in 1).¹⁴ With a frequency of *MEFV* gene mutations in our study of 45%, mutations were detected in 19 (23.7%) of the HSP patients who were heterozygous, whereas 15 (18.7%) had compound heterozygous *MEFV* gene mutations, and the homozygous mutations was found in 2 (2.5%) patients. This differs from the results of the study done by Bayram et al.,⁸ in which 70% of HSP patients with *MEFV* gene mutations had heterozygous mutations, 12.7% had compound heterozygous mutations, and 17% had homozygous mutations. E148Q was the foremost common mutations detected in our HSP study group, which does not line up with the results of other Turkish studies, which found that M694V was the most common mutations.^{4,8} Our results are, however, in line with the results of the studies by Gershoni et al.,⁷ from Israel and He et al.,²⁰ from China, in which E148Q was the foremost frequent mutations among patients with HSP (43% and 85%, respectively).

It has been reported that HSP is more prevalent in autumn, spring, and winter months.^{1,2,18} Considering that upper-respiratory tract infections, which are believed to play a role in the etiology of the disease, increase in these seasons, the prominence of colder months has been found to be significant. The infectious factors reported in the literature are Group A Beta Hemolytic *Streptococcus* (GABHS), *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxocara canis*, *Yersinia*, *Legionella*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* enteritis, *Bartonella henselae*, Varicella Zoster virus, Rubella

virus, hepatitis B and A viruses, EBV, HSV, CMV, HIV, and HPV.²¹⁻²⁶ In our study, hepatitis B positivity was found only in 2 cases with viral factors. Triggering factors such as vaccination and insect bites are mentioned in the literature;^{27,28} one patient had the history of a bee sting in our study.

HSP is generally diagnostic since it has palpable purpura characteristics observed more intensely in the lower extremities and can range from small petals to wide ecchymoses. In our study, it was found that non thrombocytopenic palpable purpura was the only finding seen in all the cases, just as in various publications in the literature. Joint involvement is reported to be the second most widespread finding.^{2,18,19} In our study, gastrointestinal involvement and joint involvement were observed at a frequency of 60% and 57.5%, respectively, a similar frequency as those in the literature.^{2,18,29}

While abdominal pain and fecal occult blood positivity have been observed in gastrointestinal involvement, invagination has been reported to be the most frequent complication. In our study, invagination developed in five cases, which were improved by a laparotomy. The incidences of laparotomies performed when surgical complications develop are 5-22.4%, as reported in previous studies.^{30,31} In our study, no statistically significant difference was observed between joint involvement and gastrointestinal involvement and the presence of the *MEFV* gene mutations.

Renal involvement rates have been reported to be 15-62% in HSP,^{2,14,18,29} with renal involvement mostly occurring in the first four weeks of the disease and the possibility increasing in those with persistent purpura and/or severe gastrointestinal involvement.³² However, in some studies carried out, of renal failure frequency connected to HSP is reported to be 0-3%.^{14,29} Similarly, no statistically significant difference was observed between renal involvement and the presence of *MEFV* gene mutations in the studies of Altug et al. and Dogan et al.^{13,14} While hematuria was observed in 25% of our patients, the proteinuria ratio was 22.5%. In proteinuria at the nephrotic level, or at later stages, renal failure was not observed in any of our patients; no renal biopsies were carried out for any patient. No statistically significant difference was observed between the *MEFV* gene mutations presence and renal involvement.

In HSP patients generally recover with support treatment. However, corticosteroid

treatment may ensure a decrease in symptoms in patients with severe gastrointestinal involvement and arthritis. Corticosteroid treatment does not affect the prognosis of renal involvement, does not reduce the duration of the disease, and does not prevent relapses.³³ In this study, 53.75% of our patients benefited from resting in bed, from hydration, and from non-steroid anti-inflammatory medicines. Steroid treatment was added to the remaining 46.25% of the patient group. There was no statistically significant difference between the use of steroids and the presence of the *MEFV* gene mutations.

In summary, in the present study, no relationship was found between the presence of the *MEFV* gene mutations and the clinical course of the disease and between complication development in pediatric patients with HSP and treatment requirements. ■

REFERENCES

- Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl 2:III87-9.
- Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007;369(9566):976-8.
- Aksu K, Keser G. Coexistence of vasculitides with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2011;31(10):1263-74.
- Sohar E, Gafni J, Pras M, et al. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43(2):227-53.
- Ozcakar ZB, Yalcinkaya F, Cakar N, et al. *MEFV* mutation modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2008;35(12):2427-9.
- Flatau E, Kohn D, Schiller D, et al. Schönlein-Henoch syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1982;25(1):42-7.
- Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutation in familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 2003;143(5):658-61.
- Bayram C, Demircin G, Erdoğan O, et al. Prevalence of *MEFV* mutation and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta Pediatr* 2011;100(5):745-9.
- Ben-Chetrit E, Yazici H. Non-thrombocytopenic purpura in familial Mediterranean fever-comorbidity with Henoch-Schönlein purpura or an additional rare manifestation of familial Mediterranean fever? *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(7):1153-8.
- Olgun A, Akman S, Kurt I, et al. *MEFV* mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25(4):255-9.
- Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):798-806.
- Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, et al. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015;94(4):629-35.
- Altug U, Ensari C, Sayin DB, et al. *MEFV* gene mutations in Henoch-Schönlein purpura. *Int J Rheum Dis* 2013;16(3):347-51.
- Dogan CS, Akman S, Koyun M, et al. Prevalence and significance of the *MEFV* gene mutations in childhood Henoch-Schönlein purpura without FMF symptoms. *Rheumatol Int* 2013;33(2):377-80.
- Bonyadi M, Younesi M, Rafeey M, et al. *MEFV* mutation in Iranian Azari Turkish patients with Henoch-Schönlein purpura. *Turk J Med Sci* 2016;46(4):967-71.
- Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Vasculitis in siblings with familial Mediterranean fever: a report of three cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2007;26(7):1183-5.
- Reamy BV, Williams P. Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician* 2009;80(7):697-704.
- Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: A 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(5):279-90.
- Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch-Schönlein purpura in childhood: Epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(3):143-53.
- He X, Lu H, Kang S, et al. *MEFV* E148Q polymorphism is associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 2010;25(10):2077-82.
- Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, et al. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):366-70.
- Ferguson PJ, Saulsbury FT, Dowell SF, et al. Prevalence of human parvovirus B19 infection in children with Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):880-1.
- Novák J, Szekanez Z, Sebesi J, et al. Elevated levels of anti-helicobacter pylori in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity* 2003;36(5):307-11.
- Lind KM, Gaub J, Pedersen RS. Henoch-Schönlein purpura associated with *Campylobacter jejuni* enteritis. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28(2):179-81.
- Maggiore G, Martini A, Grifeo S, et al. Hepatitis B virus infection and Schönlein-Henoch purpura. *Am J Dis Child* 1984;138(7):681-2.
- Hall TN, Brennam B, Leahy MF, et al. Henoch-Schönlein purpura associated with human immunodeficiency virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(4):988-90.
- Balamurugesan K, Viswanathan S. Henoch-Schönlein purpura presenting sequentially as nodular rash, erythema nodosum, and palpable purpura. *J Family Community Med* 2014;21(1):58-60.
- Gálvez-Olortegui J, Álvarez-Vargas M, Durand-Vergara J, et al. Henoch-Schönlein purpura associated with bee sting: Case report. *Medwave* 2015;15(9):e6297.
- Szer IS. Gastrointestinal and renal involvement in vasculitis: Management strategies in Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):312-7.
- Cull DL, Rosario V, Lally KP, et al. Surgical implications of Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr Surg* 1990;25(7):741-3.
- Martinez-Frontanilla LA, Silverman L, Meagher DP Jr. Intussusception in Henoch-Schönlein purpura: Diagnosis with ultrasound. *J Pediatr Surg* 1988;23(4):375-6.
- Kaku Y, Nohara K, Honda S. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998;53(6):1755-9.
- Huber AM, King J, Klassen T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med* 2004;2:7.

Adolescentes Libres de Tabaco. Efectividad de una intervención educativa.

Estudio antes-después controlado

Smoke-Free Adolescents. Effectiveness of an educational intervention. Controlled, before and after study

Dr. Pablo E. Gulayin^{a,b}, Dra. Vilma Irazola^a, Dr. Adolfo Rubinstein^c,
Dr. Rodrigo Bruno^d, Dr. André Rossi Díaz^e, Dr. Miguel Gulayin^e,
Ing. María I. Urrutia^f y Dr. Ariel Bardach^a

RESUMEN

El tabaquismo es considerado la principal causa de muerte prevenible en el mundo. La mayoría de los fumadores inician esta adicción durante edades tempranas, especialmente, durante la adolescencia. El objetivo del estudio fue identificar los determinantes de consumo adolescente y evaluar el impacto de una intervención educativa en la prevalencia del tabaquismo.

Métodos. Estudio antes-después controlado, realizado durante los años 2010-2012 en dos colegios secundarios de la ciudad de La Plata. En ambos, se realizó una encuesta basal seguida de dos mediciones posteriores; en uno de ellos, se implementó una intervención educativa dirigida a jóvenes de 12 y 13 años. Se utilizaron modelos de regresión múltiple para identificar las variables asociadas al tabaquismo y evaluar el impacto de la intervención.

Resultados. Se incluyeron 1911 encuestas (Colegio A: 617; Colegio B: 1294). Las variables asociadas al tabaquismo adolescente fueron la tenencia de un hermano fumador (*odds ratio* –OR– 2,55), madre fumadora (OR 2,32), años de edad (OR 1,92) y el sexo femenino (OR 1,75). El OR ajustado por dichos determinantes para ser fumador actual en el colegio intervención versus el control fue 0,54 (intervalo de confianza –IC– del 95%: 0,35-0,83) en el primer año de seguimiento y 0,98 (IC 95%: 0,60-1,61) en el segundo año.

Conclusiones. La tenencia de una madre o un hermano fumador, la edad y el sexo femenino se correlacionaron fuertemente con el consumo de cigarrillos. La intervención educativa tuvo un efecto positivo en el primer año de seguimiento, pero luego no se mantuvo.

Palabras clave: tabaquismo, adolescentes, educación, prevención.

Cómo citar: Gulayin PE, Irazola V, Rubinstein A, et al. Adolescentes Libres de Tabaco. Efectividad de una intervención educativa. Estudio antes-después controlado. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):e392-e400.

- a. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina.
- b. Cátedra de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata.
- c. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
- d. Sanatorio Belgrano, Mar del Plata.
- e. Hospital Rodolfo Rossi, La Plata.
- f. Centro Superior para el Procesamiento de la Información (CeSPI), Universidad Nacional de La Plata.

Correspondencia:
Dr. Pablo Gulayin:
pgulayin@iecs.org.ar.

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2017
Aceptado: 7-12-2017

INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco ocasiona 5,1 millones de muertes por año en el mundo¹ y es considerado la primera causa de muerte prevenible y uno de los principales problemas de salud pública.^{2,3} La mayoría de estas muertes ocurrirán en países en vías de desarrollo, donde se ha registrado un aumento del consumo, especialmente, en los grupos más vulnerables,⁴ los jóvenes y las mujeres.^{5,6}

Los daños a la salud causados por el consumo de tabaco se inician desde el consumo en la adolescencia, y se ha observado que el 88% de los fumadores adultos empezaron a fumar antes de los 18 años.^{7,8} La última Encuesta Mundial de Salud Escolar en Argentina,⁹ realizada sobre estudiantes del nivel secundario, mostró alta proporción de jóvenes que habían experimentado con el tabaco, elevada exposición al humo ajeno, baja capacitación sobre los efectos nocivos del tabaco y susceptibilidad para empezar a fumar entre los no fumadores.

Varios puntos de la Ley Nacional 26687 y del plan MPOWER de la Organización Mundial de la Salud (OMS)² sobre la regulación de la publicidad, la promoción y el

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e392>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e392>

consumo de los productos elaborados con tabaco apuntan a prevenir el tabaquismo en los jóvenes. Si bien se han reportado avances positivos en la implementación de la ley,¹⁰⁻¹³ existe una brecha importante con el desarrollo de estudios y trabajos de campo vinculados a la prevención del tabaquismo en los jóvenes. La información acerca de la efectividad de las intervenciones en la prevención primordial del tabaquismo en edades tempranas, en general, muestra resultados positivos, a pesar de la heterogeneidad en la metodología utilizada y la controversia acerca de la sustentabilidad de los cambios generados.¹⁴⁻¹⁹ Se ha estimado, a través de modelos de simulación, cómo la restricción de la edad de inicio del consumo en los jóvenes ayudaría a reducir la proporción de tabaquismo en los adultos.²⁰ Hasta nuestro conocimiento, no existen intervenciones sanitarias en esta temática en el ámbito educativo en Argentina científicamente evaluadas.

El objetivo del estudio Adolescentes Libres de Tabaco (ALIT) fue identificar los determinantes de consumo adolescente y evaluar el impacto de una intervención educativa en la prevalencia del tabaquismo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

El ALIT es un estudio antes-después controlado que utilizó una encuesta realizada en tres años consecutivos sobre la población estudiantil de dos colegios secundarios de la ciudad de La Plata. Este tipo de diseño *cuasiexperimental* es especialmente útil para la evaluación de la efectividad de intervenciones vinculadas a la educación.²¹ Las mediciones en el grupo control aportan la fortaleza de poder conocer las diferencias basales entre ambos grupos y evaluar los cambios seculares, lo que permite determinar variables externas que influyan sobre el efecto esperado por razones distintas a la intervención.

Población y recolección de datos

La selección de los colegios fue por conveniencia y se destacó que, al pertenecer al sistema público nacional, eran los colegios secundarios más grandes de la ciudad. La matrícula de ambos representaba, aproximadamente, el 13,5% de la matrícula de estudiantes secundarios del sector público del casco urbano de la ciudad de La Plata.²² Los dos colegios secundarios participantes eran públicos, mixtos y la modalidad de ingreso a ambos era

el sorteo, por lo que se logró una población heterogénea en cuanto a aspectos sociales y culturales de sus estudiantes. El colegio que recibió la intervención fue denominado como Colegio A (CA) y el colegio control, Colegio B (CB).

Para el análisis y el seguimiento, se clasificó a los alumnos de acuerdo con el curso en el que se encontraban en el año 2010: alumnos de 1^{er} año (G1), alumnos de 2^o y 3^{er} año (G2) y alumnos de 4^o y 5^o año (G3). Los mismos cursos del CB constituyeron el grupo control. Se incluyeron en el análisis final solo aquellos cursos que completaron el seguimiento.

En septiembre de 2010, se realizó una encuesta (*Anexo 1*) basal a los alumnos de los colegios participantes. Esta se volvió a administrar en noviembre de 2011 y noviembre de 2012. El instrumento que se aplicó consistió en una encuesta estructurada, anónima, voluntaria y autoadministrada. La estructura del cuestionario se basó en las variables descritas en estudios sobre tabaquismo en poblaciones estudiantiles de Argentina e Iberoamérica.²³⁻²⁸ Se consideraron adolescentes fumadores actuales aquellos estudiantes que reportaron fumar diariamente o fumar, pero no todos los días.

Se contó con el soporte del Centro Superior para el Procesamiento de la Información (CeSPI), Centro de Cómputos de la Universidad Nacional de La Plata, para la carga de datos en la base de datos del estudio.

La intervención educativa

La intervención educativa orientada a prevenir el inicio del tabaquismo se implementó exclusivamente sobre el G2 del CA luego de la encuesta basal en 2010 (intervención directa). El G1 y el G3 del CA fueron considerados grupos de intervención indirecta teniendo en cuenta la posibilidad de que los alumnos de este colegio pudieran compartir hermanos, profesores o pudieran estar expuestos indirectamente a algún componente de la intervención directa que recibió el G2 (por ejemplo, la exposición final de los afiches en los corredores del colegio).

Las unidades temáticas de la intervención (*Anexo 2*) incorporaron ejes principales del *Manual de escuelas libres de humo de tabaco*²⁹ y fueron desarrollados en las siguientes tres actividades: (1) dos charlas-debates sobre los daños del tabaquismo, la visión del problema desde la salud pública y la actual legislación en la Argentina sobre el tema; (2) talleres en grupos reducidos

en los que los alumnos tuvieron que presentar afiches realizados por ellos mismos basados en las unidades temáticas; y (3) exposición en el colegio de los trabajos finales realizados por los alumnos. Cada una de las charlas tuvo una duración de 40 minutos, y se destinaron los últimos 10 minutos para preguntas. El equipo de trabajo que implementó la intervención incluyó a los médicos investigadores, quienes dictaron las charlas, y a los profesores de Biología del colegio, que participaron en la coordinación. Ambas charlas fueron interactivas, con presentación de imágenes en relación con el tema y una invitación al debate, la reflexión y la discusión por parte de los alumnos. Posteriormente, los profesores trabajaron en cada aula, por un mínimo de cuatro meses, las unidades temáticas tratadas en los encuentros con los médicos. Los profesores coordinaron la elaboración de afiches en grupos reducidos de alumnos para un taller final. Se efectuaron 10 talleres, uno por cada curso del grupo intervención del CA, que contaron con un máximo de 30 alumnos cada taller. Los talleres, de dos horas cátedra cada uno, se realizaron durante tres meses luego de que cada curso hubiera trabajado durante un mínimo de cuatro meses los temas planteados en las charlas-debates. La última fase de la intervención consistió en una muestra de todos los afiches producidos por el G2 del CA en los corredores de todo el colegio. De este modo, estuvieron expuestos para toda la comunidad educativa del colegio y permanecieron en exposición hasta que se terminó el último taller.

Análisis estadístico

Para la comparación de las características basales de la población, se utilizó el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el T-test para las variables continuas. Se construyó un modelo de regresión logística multivariable para las variables asociadas al consumo de cigarrillos en esta población. Los modelos múltiples considerados fueron comparados utilizando tests para modelos anidados (*likelihood ratio tests*) y análisis de Akaike's/Bayesian Information Criterion (AIC/BIC).^{30,31} Se evaluó la calibración del modelo final mediante el test de Hosmer-Lemeshow y se estimó el estadístico "C" para la construcción de una curva ROC (por las siglas en inglés de *receiver operating characteristic curve*). En cada uno de los puntos de corte evaluados, se realizó una comparación de las proporciones del punto final primario utilizando el test exacto de

Fisher para establecer la significancia estadística. A su vez, se calculó el OR o razón de productos cruzados para el resultado "ser fumador actual" en el CA vs. el CB, ajustando por los factores asociados al hecho de fumar incluidos en el modelo inicialmente desarrollado. En todos los análisis realizados, se consideraron como diferencia estadísticamente significativa aquellos valores de $p < 0,05$ a dos colas. Se utilizó el paquete estadístico Stata 13.0.

RESULTADOS

Medición basal

Sobre la cantidad de alumnos matriculados al momento de la encuesta, la tasa de respuesta global a esta fue del 88% en el CA y 77,5% en el CB; en la *Tabla 1*, se detallan los números absolutos. Se incluyeron en el análisis 1911 encuestas (617 del CA y 1294 del CB) de primero a quinto año.

En la *Tabla 2*, se describen las características de la población encuestada. Se destaca la mayor proporción de sexo femenino en el CA. No se observaron diferencias significativas en la prevalencia global de tabaquismo entre ambos colegios antes de la intervención (CA: 7,8% vs. CB: 7,0%; $p = 0,572$). De los 139 fumadores en 2010, 48,6% correspondían a fumadores diarios. El 91,5% de los fumadores comenzó a fumar antes de los 16 años. El promedio de edad de inicio fue de $13,40 \pm 1,67$ años. En la encuesta basal, tampoco se registraron diferencias significativas en la prevalencia de tabaquismo por curso, y se observó un claro incremento de esta a mayor año de curso.

Predictores de tabaquismo adolescente

Las variables incluidas en el modelo múltiple final fueron presencia de hermanos fumadores, madre fumadora, años de edad y sexo femenino. En la *Tabla 3*, se presentan los OR con sus respectivos intervalos de confianza (IC) 95%. Se evaluó el modelo final con la prueba de Hosmer-Lemeshow ($p = 0,133$) y un valor del área bajo la curva ROC de 0,83.

Seguimiento de la población e impacto de la intervención

La tasa global de respuesta en el G2 donde se aplicó la intervención en el CA fue del 89,2% preintervención y 85,4% posintervención. El mismo grupo en el CB presentó una tasa de respuesta del 89,9% basal y 83,2% durante el seguimiento.

La *Tabla 4* muestra las prevalencias de estudiantes tabaquistas por grupo, sexo y colegio en cada una de las encuestas: la basal de 2010 y las dos posteriores a la intervención educativa, 2011 y 2012. En la comparación de las proporciones globales, solo se observó una diferencia significativa de la prevalencia de tabaquismo en el primer año luego de la

intervención (CA: 4,6% vs CB: 11,4; $p = 0,005$), y desapareció dicha diferencia en el segundo año de seguimiento. En el análisis estratificado por sexo, la diferencia fue solo estadísticamente significativa entre las mujeres y solo en el primer año luego de la intervención (CA: 4,7% vs. CB: 11,4; $p = 0,048$).

TABLA 1. Distribución de la muestra por colegio, grupo y año de encuesta

		Encuestados Matriculados	Eliminadas*	Distribución por grupos
Colegio A	2010	➔ 617/675	➔ 22	➔ G1: 138/G2: 256/G3: 201
	2011	➔ 558/642	➔ 0	➔ G1: 148/G2: 240/G3: 170
	2012	➔ 341/405	➔ 0	➔ G1: 132/G2:209/G3: **
Colegio B	2010	➔ 1294/1443	➔ 255	➔ G1: 276/G2: 431/G3: 332
	2011	➔ 946/1408	➔ 92	➔ G1: 267/ G2: 306/G3: 281
	2012	➔ 615/833	➔ 0	➔ G1: 260/G2: 355/G3: **

* Encuestas eliminadas pertenecientes a cursos que no completaron el seguimiento.

** El G3 no fue evaluado en 2012 por egresar del colegio la mitad del mismo

TABLA 2. Características basales de los alumnos de los colegios participantes antes de la intervención

	Colegio A (intervención) N= 617	Colegio B (control) N= 1294	p^{y}
Promedio de edad (DE)	14,2 (+ 1,18)	14,2 (+ 1,20)	0,793
Sexo femenino, n (%)	341/613 (55,6)	522/1284 (40,7)	< 0,01
Prevalencia global de tabaquismo, n (%)	48/611 (7,8)	91/1277 (7,1)	0,572
Prevalencia de tabaquismo por año de curso:			
Primer año, n (%)	3/134 (2,2)	2/273 (0,7)	0,339
Segundo año, n (%)	4/119 (3,4)	7/282 (2,5)	0,738
Tercer año, n (%)	12/137 (8,8)	16/278 (5,8)	0,297
Cuarto año, n (%)	14/125 (11,2)	32/226 (14,2)	0,510
Quinto año, n (%)	15/96 (15,6)	34/218 (15,6)	1,000
Exfumadores, n (%)	23/611 (3,7)	30/1277 (2,3)	0,100
Fumador experimental, n (%)	127/611 (20,8)	276/1277 (21,6)	0,719
Amigos fumadores, n (%)	456/607 (75,1)	980/1269 (77,2)	0,322
Convivencia con, al menos, 1 fumador en el hogar, n (%)	318/617 (51,5)	637/1294 (49,2)	0,353
Padre fumador, n (%)	172/617 (27,9)	336/1294 (26)	0,376
Madre fumadora, n (%)	164/617 (26,6)	329/1294 (25,4)	0,615
Hermanos fumadores, n (%)	65/617 (10,5)	130/1294 (10)	0,747

^y Valor de p a dos colas para el t -test en el caso de la variable continua edad y el test exacto de Fisher a dos colas para el resto de las variables.

DE: desvío estándar.

TABLA 3. Variables asociadas al tabaquismo en la población basal incluidas en el modelo múltiple final

	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%	p
Hermano fumador	2,55	(1,61-4,04)	< 0,001
Madre fumadora	2,32	(1,58-3,40)	< 0,001
Años de edad	1,92	(1,67-2,21)	< 0,001
Sexo femenino	1,75	(1,20-2,54)	0,003

La *Figura 1* detalla los OR para ser fumador actual en el grupo intervención directa del CA vs. el correspondiente grupo control del CB según el año de seguimiento. Dichos OR se encuentran ajustados por los determinantes mayores de tabaquismo hallados en esta población (sexo, años de edad, madre fumadora y hermano fumador).

DISCUSIÓN

En relación con las características de ambos colegios a nivel basal, se destacan como grandes diferencias el mayor tamaño del CB, dado que posee el doble de cursos por año que el CA, y la mayor proporción de mujeres en el CA. Esto último se relaciona con el hecho de que, antes de ser mixtos ambos colegios, el CA fue históricamente de mujeres y el CB, de hombres.

Entre las demás variables analizadas, no se encontraron diferencias cualitativas respecto a la epidemiología del tabaco en ambos colegios a nivel basal. En la población estudiada, la tenencia de una madre o hermano fumador, los años de edad y el sexo femenino se correlacionaron fuertemente con el consumo de cigarrillos. Como fue descrito en encuestas nacionales, se observó mayor consumo de cigarrillos en las mujeres, la mayoría de los estudiantes comenzó a fumar entre los 13 y los 15 años, y la mitad de los estudiantes reportó estar expuesto al humo en el hogar.³²

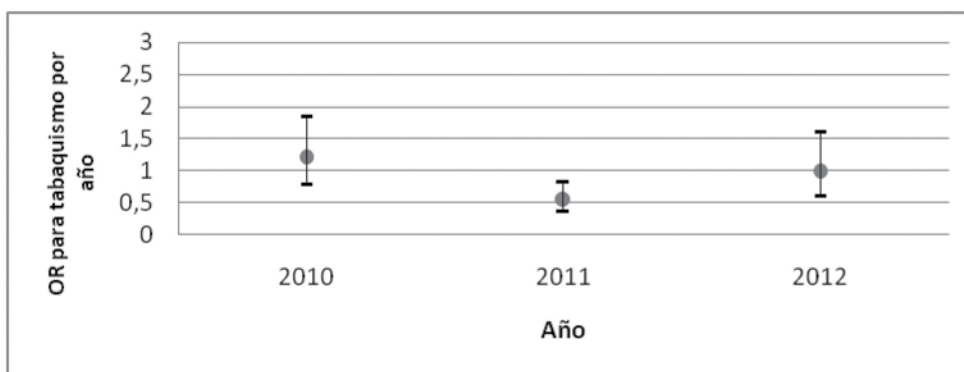
En lo que respecta al impacto en la prevalencia de tabaquismo en el grupo intervención directa, se observó una merma en el incremento natural de la prevalencia de tabaquismo en la primera encuesta tras la intervención, aunque dicho

TABLA 4. Prevalencia de tabaquismo actual según grupos de edad y sexo respecto del año de seguimiento

	Colegio A (intervención) %			Colegio B (control) %			p [‡]
	Mujeres	Hombres	Global	Mujeres	Hombres	Global	
Grupo 1[†] (primer año, 12 años basal)							
Año 2010	1,3	1,6	1,5	2,3	0	0,7	0,604
Año 2011	1,3	0	0,7	3,4	3,4	3,4	0,104
Año 2012	3,6	6,9	5,3	8,3	7,4	7,7	0,527
Grupo 2^{**} (segundo–tercer año, 13 y 14 años basal)							
Año 2010	3,9	8,8	6,2	3,7	2,3	3,0	0,050
Año 2011	4,7	4,6	4,6	11,4	11,1	11,4	0,005
Año 2012	8,0	13,8	11,0	12,2	8,2	10,1	0,777
Grupo 3^{***} (tercer–cuarto año, 15 y 16 años basal)							
Año 2010	15,6	9,0	12,9	17,0	13,0	15,1	0,525
Año 2011	12,5	14,1	12,9	20,8	15,3	18,2	0,187

‡ Valor de *p* a dos colas para el test exacto de Fisher para las proporciones globales. * N total del grupo 1, colegio A: 138 (2010), 148 (2011) y 132 (2012); colegio B: 276 (2010), 267 (2011) y 260 (2012). ** N total del grupo 2, colegio A: 256 (2010), 240 (2011) y 209 (2012); colegio B: 431 (2010), 306 (2011) y 355 (2012). *** N total del grupo 3, colegio A: 201 (2010) y 170 (2011); colegio B: 332 (2010) y 281 (2011).

FIGURA 1. Odds ratio para tabaquismo por año (Colegio A o intervención vs. Colegio B o control)*



* Los puntos corresponden al OR estimado del CA vs. el CB ajustado por sexo, edad, madre fumadora y hermanos fumadores; las espigas acompañantes denotan el correspondiente IC 95%. 2010: 1,2 (0,79–1,84); 2011: 0,54 (0,35–0,83); 2012: 0,98 (0,60–1,61). OR: odds ratio.

efecto desapareció por completo en la tercera encuesta, 27 meses después. Esto quiere decir que, mientras que, en el primer seguimiento, existió una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de tabaquismo del 6,8%, esta brecha desapareció en el segundo seguimiento. La menor proporción de tabaquismo adolescente observada en la primera encuesta se reflejó en un OR para tabaquismo en el CA vs. el CB de 0,54 (0,35-0,83). Es interesante destacar que dicha tendencia fue estadísticamente significativa en el sexo femenino. Si bien se había anticipado un posible efecto de contaminación, no se observó ninguna diferencia significativa en los grupos de intervención indirecta respecto a sus controles.

Se mencionan las siguientes limitaciones del presente trabajo: primero, esta muestra representa exclusivamente datos de dos colegios céntricos de la ciudad de La Plata, con lo cual los resultados no son generalizables; segundo, al igual que las encuestas nacionales de tabaco en jóvenes en Argentina, estos resultados solo se aplican a los alumnos que se encontraban presentes el día de la encuesta; y, tercero, todos los datos surgen del autorreporte, por lo que puede existir infra- o suprarreporte sobre ciertos comportamientos de los jóvenes. Sin embargo, la confiabilidad de las encuestas sobre hábitos tabáquicos en jóvenes ha demostrado ser de las más altas entre las conductas de riesgos en jóvenes.³³

Las causas por las que el efecto principal buscado (reducción significativa de la prevalencia de tabaquismo al final del seguimiento) pudo no haber sido permanente pueden ser las siguientes: (1) la duración insuficiente de la intervención, pues fue solamente implementada luego de la encuesta basal en el primer año del estudio. Esto podría sugerir que las intervenciones en la prevención primordial deberían ser continuas o, al menos, tener en cuenta la aplicación de "dosis refuerzo", al igual que posee el uso de las vacunas a nivel poblacional. (2) La intervención tardía: los estudiantes que recibieron la intervención en el año 2010 tenían 12 y 13 años, y, al culminar el seguimiento, 14 y 15 años. (3) La alta prevalencia de tabaquismo en el hogar: uno de los determinantes de inicio de tabaquismo adolescente.

El desafío desde la salud pública en la problemática del tabaquismo adolescente consiste en continuar desarrollando y fortaleciendo un entorno favorecedor para la cesación entre los jóvenes que permita también reducir la iniciación e incorporar estrategias novedosas y adaptadas a la realidad de los jóvenes. En lo

que respecta al formato y a los componentes de la intervención educativa, el equipo propone las siguientes mejoras para su futura evaluación: (A) intervenir entre los jóvenes de menor edad, (B) intervenciones más cortas, pero que se repitan a lo largo de un ciclo de la escolaridad (por ejemplo, fortalecer o crear el espacio de "educación para la salud" en los colegios); (C) merece consideración la evaluación de las intervenciones sexo-específicas, dado que son las mujeres las que más comienzan a fumar a esta edad, pero, a su vez, las que más respondieron a la intervención; y (D) incluir el uso de nuevas tecnologías ampliamente utilizadas por los jóvenes, tales como: mensajes de texto, redes sociales, etc. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que evalúa el efecto de una intervención educativa en colegios secundarios en el tema de la prevención primordial del tabaquismo en nuestro país.

La intervención educativa ALIT para el control del tabaco produjo un descenso significativo en la prevalencia de tabaquismo en el primer año de seguimiento, que no se mantuvo en el segundo año.

CONCLUSIONES

La tenencia de una madre o un hermano fumador, la edad y el sexo femenino se correlacionaron fuertemente con el consumo de cigarrillos. Ahondar en el conocimiento sobre los resultados de este tipo de intervenciones, la epidemiología del tabaquismo en los jóvenes y las actitudes de los jóvenes frente al tabaco son herramientas fundamentales para la elaboración de intervenciones educativas más efectivas y duraderas en el tiempo. La generación de conductas de vida saludables en edades tempranas debería ser uno de los principales campos de investigación e inversión en salud pública. ■

REFERENCIAS

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009. [Acceso: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>.
2. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2008. Plan de medidas MPOWER. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008. [Acceso: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/es/>.
3. Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, et al. Estimación de la carga de las enfermedades cardiovasculares atribuible a factores de riesgo modificables en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2010;27(4):237-45.

4. Bardach A, Perdomo HA, Gándara RA, et al. Niveles de ingreso y prevalencia de tabaquismo en América Latina: una revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Panam Salud Pública* 2016;40(4):263-71.
5. Lee S, Ling PM, Glantz SA. The vector of the tobacco epidemic: tobacco industry practices in low and middle-income countries. *Cancer Causes Control* 2012;23(Suppl 1):117-29.
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-60.
7. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA. United States. Department of Health and Human Services. 2012. [Acceso: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/preventing-youth-tobacco-use/index.html#Additional%20Resources>.
8. Colombo E, Ghignone S, Castaño C, et al. Tabaquismo. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(5):450-75.
9. Encuesta Mundial de Salud Escolar. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2013. [Acceso: 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-05_informe-EMSE-2013-resumen-ejecutivo.pdf.
10. Ministerio de Salud. Monitoreo del cumplimiento de la legislación sobre ambientes libres de humo en 15 ciudades de Argentina. *Boletín de Vigilancia Enfermedades No Transmisibles y Factores de Riesgo* 2011;(4):25-34.
11. Ministerio de Salud. Reducción de los ingresos hospitalarios por síndromes coronarios agudos luego de la implementación exitosa de la legislación 100% libre de humo. *Boletín de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Factores de Riesgo* 2012;(1):75-80.
12. Schoj V, Alderete M, Ruiz E, et al. The impact of a 100% smoke-free law on the health of hospitality workers from the city of Neuquén, Argentina. *Tob Control* 2010;19(2):134-7.
13. Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, et al. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Argentina y potencial impacto del aumento de precio a través de impuestos. *Rev Panam Salud Pública* 2016;40(4):204-12.
14. Fernández S, Nebot M, Jané M. Evaluación de la efectividad de los programas escolares de prevención del consumo de tabaco, alcohol y cannabis: ¿Qué nos dicen los meta-análisis? *Rev Esp Salud Pública* 2002;76(3):175-87.
15. Laniado-Laborín R, Molgaard CA, Elder JP. Efectividad de un Programa de Prevención de Tabaquismo en Escolares Mexicanos. *Salud Pública Méx* 1993;35(4):403-8.
16. López González ML, Comas Fuentes A, Herrero Puente P, et al. Intervención Educativa Escolar para prevenir el Tabaquismo: Evaluación del Proceso. *Rev Esp Salud Pública* 1998;72(4):303-18.
17. Lovato CY, Pullman AW, Halpin P, et al. The influence of school policies on smoking prevalence among students in grades 5-9, Canada, 2004-2005. *Prev Chronic Dis*. 2010;7(6):A129.
18. Patnode CD, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Primary Care-Relevant Interventions for Tobacco Use Prevention and Cessation in Children and Adolescents: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158(4):253-60.
19. Villalbí JR, Aubá J, García-González A. Evaluación de un Proyecto de Prevención Primaria del Tabaquismo: El proyecto piloto PASE de Barcelona. *Rev San Hig Públ* 1992;66(2):143-8.
20. Borracci RA, Mulassi AH. El consumo de tabaco en la adolescencia puede predecir al tabaquismo durante la adultez: investigación basada en modelos de simulación. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(2):106-12.
21. Manterola C, Otzen O. Estudios Experimentales 2ª Parte: Estudios Cuasi-Experimentales. *Int J Morphol* 2015;33(1):382-7.
22. Dirección de Cultura y Educación. Estadística y evaluación de programas especiales. La Plata: Municipalidad de La Plata; 2017. [Acceso: 4 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.estadistica.laplata.gov.ar/paginas/matricula.htm#1>.
23. Linetzy B, Feehan DM, Virgolini M. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adolescentes en Argentina: resultados de 2007 y comparación con encuestas previas, Argentina, mayo 2009.- Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2009. [Acceso: 21 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000005cnt-encuesta-tabaquismo-adolescentes_2007.pdf.
24. Suárez Lugo N, Campos Pupo E. Prevalencia y percepción del riesgo del tabaquismo en el área de salud del policlínico "Dr. Jorge Ruiz Ramírez". *Rev Cubana Salud Pública* 2010;36(2):125-31.
25. Azevedo A, Machado AP, Barros H. Consumo de Tabaco entre Estudiantes de Secundaria Portugueses. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* 1999;(1):87-92.
26. Bolzán A, Peleteiro R. Tabaquismo durante la adolescencia temprana. Estudio en escolares argentinos. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(5):461-6.
27. Marrón Tundidor R, Pérez Trullén A, Clemente Jiménez ML, et al. Factores de Inicio del Consumo de Tabaco en Adolescentes. *Prevención del Tabaquismo* 2003;5(4):219-34.
28. Pitarque R, Bolzán A, Gatella ME, et al. Tabaquismo en adolescentes escolarizados de la ciudad de Olavarría, Buenos Aires. Prevalencia y factores asociados. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(2):115-21.
29. Programa Nacional del Control de Tabaco. Manual de Escuelas Libres de Humo. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2011. [Acceso: 11 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/tabaco/images/stories/info-equipos-de-salud/pdf/manual-escuelas-tabaco.pdf>.
30. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat*. 1978;6(2):461-4.
31. Hamparsum B. Model Selection and Akaike's information criterions (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika* 1987;52(3):345-70.
32. Konfino J, Ferrante D, Goldberg L, et al. Tobacco use among youths--Argentina, 2007 and 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(27):588-90.
33. Brener ND, Kann L, McManus T, et al. Reliability of the 1999 youth risk behavior survey questionnaire. *J Adolesc Health* 2002;31(4):336-42.

ANEXO 1 Modelo de encuesta utilizado

ENCUESTA SOBRE EL TABAQUISMO EN LOS EDVÉNES

Sexo: Masculino Femenino Edad _____ Año de curso _____ Colegio _____

1. Responde al cigarrillo (marca una opción):

- a) Nunca probé el cigarrillo.
- b) No fuma, pero te probaste el cigarrillo alguna vez.
- c) Fumaba, pero dejó (NUNCA MÁS) hace más de 1 año. (Hace menos de 1 año)
- d) Fuma, pero no diariamente.
- e) Fuma todos los días.

2. Si no fuma (marca una opción):

- Fumal en empezar a fumar.
- Fumal en volver a fumar.
- No quiero probar.

3. ¿Vivís con personas que fuman?

- | | | | |
|--------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Padre. | <input type="checkbox"/> | hermana. | <input type="checkbox"/> |
| Madre. | <input type="checkbox"/> | Otros | _____ |
| | | (escribilo) | |

4. ¿Tendés amigos o familiares que desean de fumar en el último año? Si No

5. ¿Qué tanto cuando vivís con alguien que fuma?

- No me molesta que la gente fume. No me parece bien, pero no digo nada. Acusado que no fume.

6. ¿Tendés amigos que fuman? Si No

7. ¿Conocés los efectos nocivos del cigarrillo sobre el corazón? Si No

SI VOS FUMAS:

8. ¿A qué edad empezaste a fumar? _____ años.

9. ¿Por qué empezaste a fumar? (Podés marcar varias opciones).

- Porque mis amigos fumaban.
- Porque me daba seguridad.
- Porque en mi familia fumaban.
- Porque me daba buena imagen.
- Otros ¿por qué? _____

10. ¿Sabes en la casa que fumás? Si No

11. ¿Ves al médico como a alguien que te puede ayudar a dejar de fumar? Si No

ANEXO 2

Unidades temáticas de la intervención educativa

1. **El tabaquismo en el mundo y la Argentina:** *Epidemiología del tabaco, impacto en la mortalidad por tabaquismo en el mundo y la Argentina, gastos ocasionados por el tabaco.*
2. **Efectos nocivos del tabaco en el cuerpo I:** *Principales efectos nocivos del consumo de tabaco en el corazón, el cerebro y las arterias periféricas.*
3. **Efectos nocivos del tabaco en el cuerpo II:** *Principales efectos nocivos del consumo de tabaco en el pulmón, generación de neoplasias y estéticas.*
4. **El fumador y los otros:** *Tabaquismo pasivo, tabaquismo y embarazo, tabaquismo y los niños.*
5. **Campaña antitabaco:** *Propuesta de afiche antitabaco por el grupo de trabajo.*

Smoke-Free Adolescents. Effectiveness of an educational intervention. Controlled, before and after study

Pablo E. Gulayin, M.D.^{a,b}, Vilma Irazola, M.D.^a, Adolfo Rubinstein, M.D.^c, Rodrigo Bruno, M.D.^d, André Rossi Díaz, M.D.^e, Miguel Gulayin, M.D.^e, María I. Urrutia, Engineer^f and Ariel Bardach, M.D.^a

ABSTRACT

Smoking is considered the main cause of preventable death worldwide. Most smokers start using tobacco at an early age, especially during adolescence. The objective of this study was to identify the determinants of adolescent use of tobacco and assess the impact of an educational intervention on the prevalence of smoking.

Methods. Controlled, before and after study conducted between 2010 and 2012 at two secondary schools in the city of La Plata. A baseline survey was administered at both schools followed by two subsequent measurements; an educational intervention aimed at youth aged 12 and 13 years was implemented in one of the schools. Multiple regression models were used to identify the outcome measures associated with smoking and assess the impact of the intervention.

Results. A total of 1911 surveys were included (school A: 617; school B: 1294). The outcome measures associated with adolescent smoking were having a sibling who smokes (odds ratio [OR]: 2.55), a mother who smokes (OR: 2.32), age (OR: 1.92), and female sex (OR: 1.75). The OR adjusted for these determinants to be a current smoker at the intervention school versus the control school was 0.54 (95% confidence interval [CI]: 0.35-0.83) in the first year of follow-up and 0.98 (95% CI: 0.60-1.61) in the second year.

Conclusions. Having a mother or a sibling who smokes, age, and female sex were strongly correlated to cigarette smoking. The educational intervention had a positive effect in the first year of follow-up, which was not maintained over time.

Key words: smoking, adolescents, education, prevention.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e392>

To cite: Gulayin PE, Irazola V, Rubinstein A, et al. Smoke-Free Adolescents. Effectiveness of an educational intervention. Controlled, before and after study. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e392-e400.

INTRODUCTION

Tobacco use causes 5.1 million deaths every year worldwide¹ and is considered the leading cause of preventable death and one of the most serious public health problems.^{2,3}

Most of these deaths take place in developing countries, where tobacco use has increased, especially among the more vulnerable groups:⁴ youth and women.^{5,6}

The damaging effects of tobacco use on health start since initiation during adolescence, and it has been observed that 88% of adult smokers started smoking before 18 years old.^{7,8} The most recent Worldwide Survey on School Health in Argentina,⁹ administered to secondary school students, showed that a high rate of youth had tried tobacco, that they were highly exposed to secondhand smoke and knew little of the harmful effects of tobacco, and that there was a high tendency to start smoking among non-smokers.

Several articles in National Law No. 26687 and the MPOWER Measures of the World Health Organization (WHO)² for the regulation of the advertising, promotion, and use of tobacco products are aimed at smoking prevention among youth. Although positive advances have been reported in implementing the law,¹⁰⁻¹³ there is a significant gap in relation to studies and field work focused on smoking prevention among youth. Data on the effectiveness of interventions aimed at the primary prevention of smoking at an early age show, in general, positive results, in spite of the heterogeneity of the methodologies used and the controversies regarding the maintenance of the changes brought about.¹⁴⁻¹⁹ Using simulation models, it has been estimated how the age restriction at smoking initiation among youth might help to reduce the proportion of smoking

- a. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, IECS, Buenos Aires, Argentina.
- b. Public Health, School of Medical Sciences, Universidad Nacional de La Plata.
- c. National Ministry of Health of Argentina.
- d. Sanatorio Belgrano, Mar del Plata.
- e. Hospital Rodolfo Rossi, La Plata.
- f. Centro Superior para el Procesamiento de la Información, CeSPI, Universidad Nacional de La Plata.

E-mail address:
Pablo Gulayin, M.D.:
pgulayin@iecs.org.ar

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 7-3-2017
Accepted: 12-7-2017

among adults.²⁰ As far as we know, no health interventions on this topic in the education sector of Argentina have been scientifically evaluated.

The objective of the Smoke-Free Adolescents (SMA) study was to identify the determinants of adolescent use of tobacco and assess the impact of an educational intervention on the prevalence of smoking.

POPULATION AND METHODS

Design

The SMA is a controlled, before and after study that used a survey administered for three years in a row to the students of two secondary schools in the city of La Plata. This type of quasi-experimental design is especially useful to assess the effectiveness of educational interventions.²¹ Measurements from the control group are strongly helpful to know the baseline differences between groups and assess secular changes, which makes it possible to determine the external outcome measures that influence the desired effect for reasons other than the intervention.

Population and data collection

Schools were selected by convenience; it is worth noting that these national public schools were the largest ones in town. The number of enrolled students accounted for approximately 13.5% of all secondary school students enrolled in the public sector of the center of La Plata.²² Both participating secondary schools were public, coeducational institutions that admitted students by lot, so the school population was heterogeneous in terms of social and cultural characteristics. The school where the intervention was implemented was referred to as school A (SA) and the control school, as school B (SB).

For analysis and follow-up purposes, students were classified based on their school year in 2010: first year students (G1), second and third year students (G2), and fourth and fifth year students (G3). The same school year groups from SB made up the control group. The final analysis included only those school year groups that completed the follow-up.

In September 2010, a baseline survey (*Annex 1*) was administered to the students of participating schools. The survey was re-administered in November 2011 and November 2012. The instrument was a structured, anonymous, voluntary, and self-administered survey. The questionnaire structure was based on the outcome measures described in studies on smoking among

student populations from Argentina and Ibero-America.²³⁻²⁸ Current adolescent smokers were defined as students who reported smoking on a daily or almost daily basis.

The Higher Institute of Information Processing (*Centro Superior para el Procesamiento de la Información*, CeSPI), the computing center of Universidad Nacional de La Plata, helped to load data into the study database.

The educational intervention

The educational intervention was aimed at preventing smoking initiation and was exclusively implemented in G2 of SA following the baseline survey in 2010 (direct intervention). G1 and G3 of SA were considered indirect intervention groups taking into account the possibility that the students at this school could have siblings or teachers in common or could be indirectly exposed to any of the components of the direct intervention received by G2 (e.g., final exhibition of posters in the school corridors).

The intervention's thematic units (*Annex 2*) included the main topics of the Manual for Smoke-Free Schools²⁹ and were developed through the following three activities: (1) two debate-talks on the damages caused by smoking, a public health approach to the problem, and the current Argentine laws on this issue; (2) small group workshops where students were asked to design posters based on the thematic units; and (3) exhibition of the final posters made by the students at school. Each talk lasted 40 minutes, and the last 10 minutes were allocated to questions. The team responsible for implementing the intervention included research physicians, who conducted the talks, and the schools' Biology teachers, who helped with the coordination. Both talks were interactive and included images related to the thematic unit and an invitation for students to discuss and reflect on the topic. Then teachers discussed the thematic units analyzed at the meetings with physicians in each classroom for at least 4 months. Teachers coordinated poster design in small groups of students in a final workshop. Ten workshops were conducted, one for each school year in the intervention group of SA, with a maximum of 30 students per workshop. Workshops lasted two teaching hours each and were conducted over three months once each group had worked on the topics discussed in the debate-talks for at least four months. The last step of the intervention consisted in the display of all posters designed by G2 of SA in the school

corridors. This way, posters were shown to the entire school community and remained in place until the end of the last workshop.

Statistical analysis

To compare the population's baseline characteristics, Fisher's exact test was used for categorical outcome measures and the t test, for continuous outcome measures. A multivariate logistic regression model was developed for outcome measures associated with cigarette smoking in this population. The multiple models were compared using tests for nested models (likelihood ratio tests) and the Akaike information criterion/Bayesian information criterion (AIC/BIC).^{30,31} The calibration of the final model was assessed using the Hosmer-Lemeshow test and the c-statistic was estimated to build a receiver operating characteristic (ROC) curve. At each assessed cut-off point, the proportions of the primary endpoint were compared using Fisher's exact test so as to establish the statistical significance. In turn, the odds ratio (OR) was estimated for the "current smoker" outcome in SA versus SB, adjusted for the factors associated with smoking included in the initially developed model. For all analyses, a two-tailed p value < 0.05 was considered a statistically significant difference. The statistical software package used was Stata 13.0.

RESULTS

Baseline measurement

Based on the total number of enrolled students at the time of the survey, the rate of overall response was 88% in SA and 77.5% in SB; Table 1 shows the absolute values. A total of 1911 surveys (617 from SA and 1294 from SB) administered to first through fifth year students were included.

Table 2 describes the characteristics of the surveyed population. It is worth noting the higher proportion of girls in SA. No significant differences were observed in the overall prevalence of smoking between both schools before the intervention (SA: 7.8% versus SB:

TABLE 1. Sample distribution by school, group, and survey year

		Surveyed Enrolled	Excluded*	Group distribution
School A	2010	617/675	22	G1: 138 / G2:256 / G3: 201
	2011	558/642	0	G1: 148 / G2:240 / G3: 170
	2012	341/405	0	G1: 132 / G2:209 / G3: **
School B	2010	1294/1443	255	G1: 276 / G2:431 / G3: 332
	2011	946/1408	92	G1: 267 / G2:306 / G3: 281
	2012	615/833	0	G1: 260 / G2:355 / G3: **

* Surveys excluded because they corresponded to school years that did not complete the follow-up.

** G3 was not assessed in 2012 because half of students had graduated from school.

TABLE 2. Baseline characteristics of students from participating schools before the intervention

	School A (intervention) N= 617	School B (control) N= 1294	p [‡]
Average age (SD)	14.2 (± 1.18)	14.2 (± 1.20)	0.793
Female sex, n (%)	341/613 (55.6)	522/1284 (40.7)	0.01
Overall prevalence of smoking, n (%)	48/611 (7.8)	91/1277 (7.1)	0.572
Prevalence of smoking per school year:			
First year, n (%)	3/134 (2.2)	2/273 (0.7)	0.339
Second year, n (%)	4/119 (3.4)	7/282 (2.5)	0.738
Third year, n (%)	12/137 (8.8)	16/278 (5.8)	0.297
Fourth year, n (%)	14/125 (11.2)	32/226 (14.2)	0.510
Fifth year, n (%)	15/96 (15.6)	34/218 (15.6)	1.000
Former smoker, n (%)	23/611 (3.7)	30/1277 (2.3)	0.100
Experimental smoker, n (%)	127/611 (20.8)	276/1277 (21.6)	0.719
Friends who smoke, n (%)	456/607 (75.1)	980/1269 (77.2)	0.322
Living with at least 1 smoker, n (%)	318/617 (51.5)	637/1294 (49.2)	0.353
Father who smokes, n (%)	172/617 (27.9)	336/1294 (26)	0.376
Mother who smokes, n (%)	164/617 (26.6)	329/1294 (25.4)	0.615
Siblings who smoke, n (%)	65/617 (10.5)	130/1294 (10)	0.747

‡ Two-tailed p value for the t test in the case of the continuous outcome measure "age" and two-tailed Fisher's exact test for the remaining outcome measures.

SD: standard deviation.

7.0%, $p=0.572$). Among the 139 smokers in 2010, 48.6% corresponded to daily smokers. Among smokers, 91.5% had started before 16 years old. Participants' average age at initiation was 13.40 ± 1.67 years. Also, the baseline survey did not find significant differences in the prevalence of smoking per school year, and it clearly increased among older students.

Predictors of smoking among adolescents

The outcome measures included in the final multiple model were having a sibling who smokes, having a mother who smokes, age, and female sex. Table 3 shows the ORs and their corresponding 95% confidence intervals. The final model was assessed using the Hosmer-Lemeshow test ($p=0.133$) and an area under the ROC curve of 0.83.

Population follow-up and the impact of the intervention

The overall response rate in G2 of SA, who received the intervention, was 89.2% and 85.4% before and after the intervention. The same group of SB showed a baseline response rate of 89.9% and 83.2% during follow-up.

Table 4 shows the prevalence of students who smoked per group, sex, and school in each survey (the baseline survey from 2010 and the two surveys following the educational intervention, in 2011 and 2012). When comparing the overall proportions, a significant difference was observed only in the prevalence of smoking in the first year following the intervention (SA: 4.6% versus SB: 11.4; $p=0.005$), which disappeared in the second year of follow-up. The stratified analysis by sex showed a statistically significant difference among girls and only in the first year of the intervention (SA: 4.7% versus SB: 11.4; $p=0.048$).

Figure 1 shows the detailed ORs for current smokers in the direct intervention group of SA compared to the corresponding control group of SB by year of follow-up. These ORs were adjusted for the most important determinants of smoking observed in this population (sex, age, mother who smokes, and sibling who smokes).

DISCUSSION

In relation to the baseline characteristics of both schools, it is worth noting as a big difference that SB was larger and included twice as much classrooms than SA and that SA had a higher

TABLE 3. Outcome measures associated with smoking in the baseline population included in the final multiple model

	Odds ratio	95% confidence interval	p
Sibling who smokes	2.55	(1.61-4.04)	< 0.001
Mother who smokes	2.32	(1.58-3.40)	< 0.001
Age	1.92	(1.67-2.21)	< 0.001
Female sex	1.75	(1.20-2.54)	0.003

TABLE 4. Prevalence of current smoking by age group and sex in relation to the year of follow-up

	School A (intervention) %			School B (control) %			p^{\ddagger}
	Girls	Boys	Overall	Girls	Boys	Overall	
Group 1* (first year, 12 years old at baseline)							
Year 2010	1.3	1.6	1.5	2.3	0	0.7	0.604
Year 2011	1.3	0	0.7	3.4	3.4	3.4	0.104
Year 2012	3.6	6.9	5.3	8.3	7.4	7.7	0.527
Group 2** (second-third year, 13-14 years old at baseline)							
Year 2010	3.9	8.8	6.2	3.7	2.3	3.0	0.050
Year 2011	4.7	4.6	4.6	11.4	11.1	11.4	0.005
Year 2012	8.0	13.8	11.0	12.2	8.2	10.1	0.777
Group 3*** (fourth-fifth year, 15-16 years old at baseline)							
Year 2010	15.6	9.0	12.9	17.0	13.0	15.1	0.525
Year 2011	12.5	14.1	12.9	20.8	15.3	18.2	0.187

\ddagger Two-tailed p value for Fisher's exact test for the overall proportions. * Total N of group 1, school A: 138 (2010), 148 (2011), and 132 (2012); school B: 276 (2010), 267 (2011), and 260 (2012). ** Total N of group 2, school A: 256 (2010), 240 (2011), and 209 (2012); school B: 431 (2010), 306 (2011), and 355 (2012). *** Total N of group 3, school A: 201 (2010), and 170 (2011); school B: 332 (2010), and 281 (2011).

rate of girls. The latter is related to the fact that before being coeducational institutions, SA had historically been a girls' school and SB, a boys' school. No qualitative differences were observed in the other studied outcome measures in terms of tobacco epidemiology in both schools at baseline. In the studied population, having a mother or a sibling who smokes, age, and female sex were strongly correlated to cigarette smoking. As described in national surveys, the following was observed: there is a higher rate of cigarette smoking among girls, most students started smoking between 13 and 15 years old, and half of students reported exposure to second-hand smoke at home.³²

In relation to the impact on the prevalence of smoking in the direct intervention group, the natural increase of the prevalence of smoking shown in the first survey lessened following the intervention, although this effect completely disappeared by the time the third survey was conducted, 27 months later. This means that, whereas a statistically significant difference of 6.8% was observed in the prevalence of smoking in the first follow-up, such gap faded in the second follow-up. The lower rate of adolescent use of tobacco found in the first survey was reflected in an OR for smoking in SA versus SB of 0.54 (0.35-0.83). It is worth noting that this tendency was statistically significant among girls. Although a potential contamination effect had been foreseen, no significant differences were observed between the indirect intervention groups and the control groups.

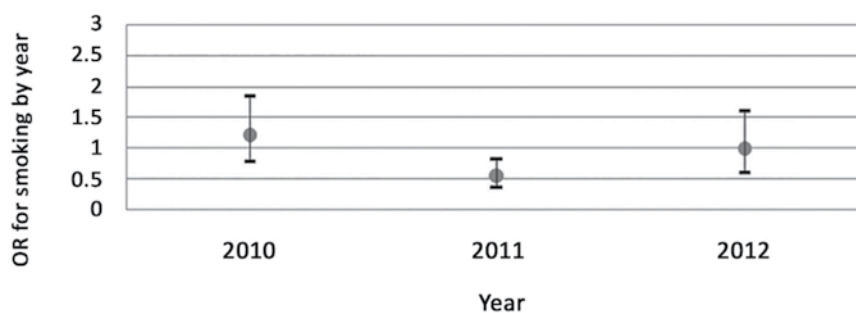
This study poses the following limitations: first of all, the sample exclusively represents data of two downtown schools from the city of

La Plata, so the results cannot be generalized; second, as in the national surveys on tobacco use among youth in Argentina, these results are only applicable to students who were present on the day of the survey; and, finally, all data were self-reported, so youth behaviors might have been under- or over-reported. However, the reliability of surveys on smoking habits among youth has demonstrated to be among the highest ones in relation to adolescent risk behaviors.³³

The reasons why the primary effect (significant reduction in the prevalence of smoking at the end of follow-up) was not maintained may be: (1) Insufficient intervention duration, given that it was implemented only following the baseline survey in the first year of the study. This may suggest that primary prevention interventions should be continuous or, at least, that the implementation of "booster doses" should be considered, as in the case of immunizations at a population level. (2) A late intervention: students who received the intervention in 2010 were 12-13 years old and 14-15 years old at the end of follow-up. (3) The high prevalence of smoking at home, which is one of the determinants for smoking initiation among youth.

From the public health perspective, the challenge of adolescent smoking is to continue developing and strengthening a favorable environment for smoking cessation among youth that would also help to reduce initiation, and to include innovative strategies that can be adapted to the reality of youth. In relation to the format and components of the educational intervention, the team proposes the following improvements for future assessment: (A) to conduct interventions among youth at a younger

FIGURE 1. Odds ratio for smoking by year (school A or intervention versus school B or control)*



* The dots indicate the estimated OR for SA versus SB adjusted for sex, age, mother who smokes, and sibling who smokes; the accompanying pins indicate the corresponding 95% CI. 2010: 1.2 (0.79-1.84); 2011: 0.54 (0.35-0.83); 2012: 0.98 (0.60-1.61). OR: odds ratio.

age, (B) to implement shorter interventions that could be repeated throughout the school year (e.g., strengthening or creating a space for “health education” at school); (C) to considering the assessment of sex-specific interventions, given that women start smoking at this age but, in turn, they are the ones who better responded to the intervention; and (D) to include new technologies that are widely used by adolescents, such as text messages, social media, etc. To our knowledge, this is the first study that has assessed the effect of an educational intervention on primary smoking prevention implemented in secondary schools of Argentina.

The SMA educational intervention to control tobacco use resulted in a significant reduction in the prevalence of smoking in the first year of follow-up, which was not maintained in the second year.

CONCLUSIONS

Having a mother or a sibling who smokes, age, and female sex were strongly correlated to cigarette smoking. A deeper understanding of the results of this type of interventions, the epidemiology of smoking among youth, and their behavior in relation to tobacco are essential tools to develop more effective and longer-lasting educational interventions. The development of healthy lifestyle behaviors at an early age should be one of the main targets of research and public health investments. ■

REFERENCES

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009. [Accessed on: November 27th, 2017]. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>.
2. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2008. Plan de medidas MPOWER. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008. [Accessed on: November 27th, 2017]. Available at: <http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/es/>.
3. Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, et al. Estimación de la carga de las enfermedades cardiovasculares atribuible a factores de riesgo modificables en Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 2010;27(4):237-45.
4. Bardach A, Perdomo HA, Gándara RA, et al. Niveles de ingreso y prevalencia de tabaquismo en América Latina: una revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Panam Salud Pública* 2016;40(4):263-71.
5. Lee S, Ling PM, Glantz SA. The vector of the tobacco epidemic: tobacco industry practices in low- and middle-income countries. *Cancer Causes Control* 2012;23(Suppl 1):117-29.
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2224-60.
7. Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA. United States. Department of Health and Human Services. 2012. [Accessed on: November 27th, 2017]. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/preventing-youth-tobacco-use/index.html#Additional%20Resources>.
8. Colombo E, Ghignone S, Castaño C, et al. Tabaquismo. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103(5):450-75.
9. Encuesta Mundial de Salud Escolar. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2013. [Accessed on: November 27th, 2017]. Available at: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2014-05_informe-EMSE-2013-resumen-ejecutivo.pdf.
10. Ministerio de Salud. Monitoreo del cumplimiento de la legislación sobre ambientes libres de humo en 15 ciudades de Argentina. *Boletín de Vigilancia Enfermedades No Transmisibles y Factores de Riesgo* 2011; (4):25-34.
11. Ministerio de Salud. Reducción de los ingresos hospitalarios por síndromes coronarios agudos luego de la implementación exitosa de la legislación 100% libre de humo. *Boletín de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Factores de Riesgo* 2012; (1):75-80.
12. Schoj V, Alderete M, Ruiz E, et al. The impact of a 100% smoke-free law on the health of hospitality workers from the city of Neuquen, Argentina. *Tob Control* 2010; 19(2): 134-7.
13. Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, et al. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Argentina y potencial impacto del aumento de precio a través de impuestos. *Rev Panam Salud Pública* 2016; 40(4):204-12.
14. Fernández S, Nebot M, Jané M. Evaluación de la efectividad de los programas escolares de prevención del consumo de tabaco, alcohol y cannabis: ¿Qué nos dicen los meta-análisis? *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76(3):175-87.
15. Laniado-Laborín R, Molgaard CA, Elder JP. Efectividad de un Programa de Prevención de Tabaquismo en Escolares Mexicanos. *Salud Pública Méx* 1993; 35(4):403-8.
16. López González ML, Comas Fuentes A, Herrero Puente P, et al. Intervención Educativa Escolar para prevenir el Tabaquismo: Evaluación del Proceso. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72(4):303-18.
17. Lovato CY, Pullman AW, Halpin P, et al. The influence of school policies on smoking prevalence among students in grades 5-9, Canada, 2004-2005. *Prev Chronic Dis* 2010; 7(6):A129.
18. Patnode CD, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Primary Care-Relevant Interventions for Tobacco Use Prevention and Cessation in Children and Adolescents: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158(4):253-60.
19. Villalbí JR, Aubá J, García-González A. Evaluación de un Proyecto de Prevención Primaria del Tabaquismo: El proyecto piloto PASE de Barcelona. *Rev San Hig Públ* 1992; 66(2):143-8.
20. Borracci RA, Mulassi AH. El consumo de tabaco en la adolescencia puede predecir al tabaquismo durante la adultez: investigación basada en modelos de simulación. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(2):106-12.
21. Manterola C, Otzen O. Estudios Experimentales 2ª Parte: Estudios Cuasi-Experimentales. *Int J Morphol* 2015; 33(1):382-7.
22. Dirección de Cultura y Educación. Estadística y evaluación de programas especiales. La Plata: Municipalidad de La Plata; 2017. [Accessed on: October 4th, 2017]. Available at: <http://www.estadistica.laplata.gov.ar/paginas/matricula.htm#1>.

23. Linetzky B, Feehan DM, Virgolini M. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adolescentes en Argentina: resultados de 2007 y comparación con encuestas previas, Argentina, mayo 2009.- Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2009. [Accessed on: March 21st, 2016]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000005cnt-encuesta-tabaquismo-adolescentes_2007.pdf.
24. Suárez Lugo N, Campos Pupo E. Prevalencia y percepción del riesgo del tabaquismo en el área de salud del policlínico "Dr. Jorge Ruiz Ramírez". *Rev Cubana Salud Pública* 2010; 36(2):125-31.
25. Azevedo A, Machado AP, Barros H. Consumo de Tabaco entre Estudiantes de Secundaria Portugueses. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* 1999; (1):87-92.
26. Bolzán A, Peleteiro R. Tabaquismo durante la adolescencia temprana. Estudio en escolares argentinos. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(5):461-6.
27. Marrón Tundidor R, Pérez Trullén A, Clemente Jiménez ML, et al. Factores de Inicio del Consumo de Tabaco en Adolescentes. *Prevención del Tabaquismo* 2003; 5(4):219-34.
28. Pitarque R, Bolzán A, Gatella ME, et al. Tabaquismo en adolescentes escolarizados de la ciudad de Olavarría, Buenos Aires. Prevalencia y factores asociados. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(2):115-21.
29. Programa Nacional del Control de Tabaco. Manual de Escuelas Libres de Humo. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2011. [Accessed on: April 11th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/tabaco/images/stories/info-equipos-de-salud/pdf/manual-escuelas-tabaco.pdf>.
30. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 1978; 6(2):461-4.
31. Hamparsum B. Model Selection and Akaike's information criterios (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika* 1987; 52(3):345-70.
32. Konfino J, Ferrante D, Goldberg L, et al. Tobacco use among youths--Argentina, 2007 and 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(27):588-90.
33. Brener ND, Kann L, McManus T, et al. Reliability of the 1999 youth risk behavior survey questionnaire. *J Adolesc Health* 2002; 31(4):336-42.

Annex 1. Survey template

SURVEY ON SMOKING AMONG YOUTH

Sex: Male. Female. Age: _____. School year: _____. School: _____.

1. In relation to cigarettes (choose one):

- a) I have never smoked cigarettes.
- b) I do not smoke but I have tried cigarettes.
- c) I used to smoke but I have quit (choose one): More than 1 year ago. / Less than 1 year ago.
- d) I smoke but not every day.
- e) I smoke every day.

2. If you do not smoke (choose one):

I have considered starting smoking. I have considered smoking again. I do not want to try.

3. Do you live with smokers?

Father. Sibling.
Mother. Others.....
(Who?):

4. Do you have friends or family who quit smoking in the past year? Yes. No.

5. What do you do when you are with someone who smokes?

I do not mind people smoking. I do not like it but I do not say anything. I advise them to stop smoking.

6. Do you have friends who smoke? Yes. No.

7. Do you know the harmful effects of cigarettes on your heart? Yes. No.

IF YOU SMOKE:

8. At what age did you start smoking? At _____ years old.

9. Why did you start smoking? (you may choose one or more options).

- Because my friends smoked. Because it made me feel safe.
- Because my family smoked. Because it made me look cool.
- Other (Why?):

10. Does your family know you smoke? Yes. No.

11. Do you see your physician as someone who could help you quit? Yes. No.

Annex 2.

Thematic units of the educational intervention

1. Smoking in the world and in Argentina: *Epidemiology of tobacco, impact on smoking-related mortality worldwide and in Argentina, tobacco-related expenses.*

2. Harmful effects of tobacco on your body I: *Main harmful effects of tobacco use on the heart, brain, and peripheral arteries.*

3. Harmful effects of tobacco on your body II: *Main harmful effects of tobacco use on the lungs, neoplasms, and aesthetics.*

4. Smokers and others: *Second-hand smoking, smoking and pregnancy, smoking and children.*

5. Anti-smoking campaign: *Anti-smoking poster proposed by the team.*

Cirugía de catarata traumática en pacientes pediátricos. Experiencia de un centro

Traumatic cataract surgery in pediatric patients. Experience in a site

Dra. Verónica Y. Burgos-Elías^a, Dra. Ma. José Marroquín-Sarti^a, Dr. Martín A. Zimmermann-Paiz^b,
Dra. Ana Marissa Ordoñez Rivas^b y Dra. Nancy C. Quezada-del Cid^b

RESUMEN

El trauma ocular es un problema significativo en todo el mundo. El objetivo de este estudio fue determinar las características de los pacientes menores de 14 años operados de catarata traumática en la Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neurooftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V."

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, en el que se revisaron expedientes de pacientes operados de catarata de 2010 a 2015. Se operaron 54 niños por catarata traumática, de los cuales 75% eran hombres. El 68% pertenecían al rango de edad de 6-11 años. El tipo de trauma fue cerrado en un 57,4%. Los pacientes que lograron una agudeza visual igual a 20/70 o mayor fueron el 68,2%.

Palabras clave: catarata, pediatría, traumatismo, cirugía, ambliopía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.216>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.216>

Cómo citar: Burgos-Elías VY, Marroquín-Sarti MJ, Zimmermann-Paiz MA, et al. Cirugía de catarata traumática en pacientes pediátricos. Experiencia de un centro. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):216-219.

INTRODUCCIÓN

El trauma ocular es un problema significativo en todo el mundo y es la principal causa de ceguera unilateral no congénita en niños. La incidencia de alteración visual grave o ceguera causada por trauma ocular en edad pediátrica varía de 2% a 14% según lo recopilado en diferentes estudios.¹

Debido a lo anterior, globalmente, hay 3,9 millones de personas con baja visión bilateral o ceguera y más de 18 millones con alteración visual unilateral.² La información en países en vías de desarrollo es escasa.

El desarrollo de catarata es una de las consecuencias serias postrauma ocular en adultos y niños; forma una categoría especial, ya que se presenta asociada a otras alteraciones oculares, tales como lesiones corneales, en el iris, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.³

El objetivo de este estudio fue determinar las características de los pacientes menores de 14 años operados de catarata traumática en la Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neurooftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V."

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional. Se revisaron los expedientes después de la autorización por parte de la Institución.

De los pacientes que fueron operados por catarata traumática de 2010 a 2015, se recabó la siguiente información: edad, género, tipo de lesión (trauma abierto o cerrado), intervalo de tiempo entre el trauma y la intervención, implante o no de lente intraocular (LIO), tratamiento o no de ambliopía, seguimiento posoperatorio y complicaciones. En los pacientes que cumplieron un año de seguimiento posoperatorio, también se documentó la agudeza visual (AV) pre- y posoperatoria (la cual fue medida con cartilla de Snellen en pacientes verbales y, en preverbales, la connotación de centra, sigue y mantiene [CSM]).

- Fellowship II en la Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neurooftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.", Instituto de Ciencias de la Visión, Benemérito Comité Pro Ciegos y Sordos de Guatemala, Guatemala.
- Unidad de Oftalmología Pediátrica, Estrabismo y Neurooftalmología "Dra. Ana María Illescas Putzeys", Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.", Instituto de Ciencias de la Visión, Benemérito Comité Pro Ciegos y Sordos de Guatemala, Guatemala.

Correspondencia:

Dra. Verónica Y. Burgos Elías: veronicaburgos1@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-5-2017

Aceptado: 19-9-2017

La técnica quirúrgica utilizada fue la descrita en el *Manual de Catarata en la Niñez*, de Orbis International,⁴ que consiste en la creación del surco escleral, aspiración de catarata más capsulotomía posterior con vitrectomía anterior. Se implantó LIO en pacientes mayores de 2 años y con buen soporte capsular en el mismo tiempo quirúrgico.

Se tomó como un buen resultado visual una AV mejor o igual a 20/70 al año posoperatorio sobre la base de la mayoría de los estudios publicados respecto a catarata traumática en niños.⁵⁻⁷

Los pacientes operados que tuvieron una diferencia de 2 líneas de visión entre cada ojo recibieron tratamiento de ambliopía. Este consistió en parchar el ojo dominante por un mínimo de 8 horas al día con chequeos periódicos de 1 semana por cada año de edad con una duración mínima de tratamiento de 6 meses.

Los datos se consignaron y analizaron en una hoja diseñada para el efecto utilizando el programa Epi Info (*Database and statistics software for public health professionals, Centers for Disease Control and Prevention 2008*).

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se les realizó cirugía de catarata a 207 pacientes. De estos, 54 (26%) correspondían a catarata traumática.

En la *Tabla 1*, se hace un resumen de las características de los 54 pacientes; 41 de estos fueron del género masculino (75%). Del total, 83% eran del área rural. El mayor porcentaje de pacientes estuvo en el rango de edad de 6 a 11 años (68%).

El principal tipo de trauma fue el cerrado en 31 pacientes (57,4%) y se desconoció el mecanismo del trauma en su mayor porcentaje en 16 pacientes (29%). En segundo lugar, se debió a una rama de árbol en 11 pacientes (20%). Otros objetos: los punzocortantes (alambres, agujas, lapiceros, tijeras) en un 16,7%, piedras en un 11,1% y otros (cincho, golpes, balón, limón, semilla de café) en un 23,2%.

El intervalo de tiempo entre el trauma y la cirugía de catarata fue mayor de 30 días en el 87% de los casos.

En este estudio, no hubo relación estadísticamente significativa ($p=0,44$) en cuanto al pobre resultado visual y el trauma abierto (42,9%). Tampoco hubo relación estadísticamente significativa ($p=0,44$) al comparar un buen resultado visual con trauma cerrado (53,3%).

Solo 22 pacientes (40,7%) cumplieron el seguimiento durante 1 año después de la cirugía.

En la *Tabla 2*, se resume la AV previa a la cirugía de catarata de estos 22 pacientes según el rango de edad.

TABLA 1. Total de pacientes con catarata traumática durante 2010-2015

Edad (años)	Género		Total (%)	Intervalo entre accidente y cirugía (días)				Rural	Urbano		
	M	F		Cerrado	Abierto	0-2	3-7			8-30	> 30
0-2	1	0	1 (1,9)	0	1	0	0	0	1	1	0
3-5	8	3	11 (20,4)	5	6	0	0	2	9	10	1
6-8	12	7	19 (35,2)	10	9	0	1	1	17	17	2
9-11	15	3	18 (33,3)	13	5	0	0	0	18	13	5
12-14	5	0	5 (9,4)	3	2	1	1	1	2	4	1
Total (%)	41 (75,9)	13 (24,1)	54 (100)	31 (57,4)	23 (42,6)	1 (1,9)	2 (3,7)	4 (7,4)	47 (87,0)	45 (83,3)	9 (16,7)

M: masculino; F: femenino.

TABLA 2. Agudeza visual preoperatoria en pacientes con seguimiento de 1 año

Edad (años)	Agudeza visual						Total (%)
	Preoperatoria (N: 22)						
	20/20-20/40	20/50-20/70	20/100-20/200	20/400-MM	PL	NPL	
0-2	0	0	0	0	1	0	1 (4,4)
3-5	0	0	0	3	3	0	6 (27,7)
6-8	0	0	2	2	2	0	6 (27,3)
9-11	0	0	1	4	0	0	5 (22,7)
12-14	0	0	1	0	3	0	4 (18,2)
Total (%)	0	0	4 (18,2)	9 (40,9)	9 (40,9)	0	22 (100)

MM: movimiento de manos; PL: percepción de luz; NPL: no percepción de luz.

En la *Tabla 3*, se observa la AV final (al año de seguimiento) dividida en rango de edad.

El intervalo de tiempo entre el trauma y la cirugía de catarata de los pacientes que llevaron seguimiento fue mayor de 30 días en 17 casos (77,3%).

En esta serie, se implantó un LIO en un 77,3% de los pacientes. En 14 de estos niños (63,6%), se obtuvo buen resultado visual, que fue estadísticamente significativo ($p=0,01$). En cuanto a los 5 pacientes áfacos, solamente uno tuvo buen resultado visual (AV 20/25), relacionado con el uso constante de sus gafas.

De los 22 casos, solo 7 (31,8%) requirieron tratamiento de ambliopía.

Únicamente, 6 pacientes (27,3%) de los que cumplieron el seguimiento presentaron complicaciones: glaucoma (en un paciente áfaco y uno pseudofaco), un caso presentó ruptura de una háptica del LIO y quedó áfaco, uno con desprendimiento de retina, un caso de opacidad corneal grave y un paciente con endoftalmítis (presente antes de la cirugía), que fue el único con AV final de no percepción de luz.

DISCUSIÓN

El resultado visual en pacientes pediátricos con catarata traumática depende de múltiples factores, tales como edad en la que ocurre el insulto visual, tipo de lesión ocular y tratamiento (procedimiento quirúrgico, corrección del defecto refractivo, tratamiento de ambliopía y apego al tratamiento).

En esta revisión, la mayoría de los pacientes fueron de género masculino (75,9%), lo que coincidió con la mayoría de estudios realizados en Latinoamérica, Europa y Asia, donde este porcentaje osciló entre el 70% y el 85%.⁵⁻⁷ Esto podría deberse a que los niños realizaban actividades de mayor peligro y fuerza.^{3,8}

El grupo de edad que se relacionó con más frecuencia fue de 6-11 años, igual que en otros países que reportaron edad promedio de 6,6-10 años.⁵⁻⁷

El tipo de trauma más frecuente en nuestra serie fue el cerrado en 57,4% y el abierto en 42,6%; esto coincidió con lo reportado en otros estudios, en los que el trauma cerrado osciló entre un 48% y un 87%, y el trauma abierto, entre un 19,6% y un 39%.^{3,9,10}

Entre los objetos causales del trauma, se encontró la rama de árbol en un 20%, que fue similar a un estudio en el que se reportó en un 28%, y los objetos punzocortantes (alambres, agujas, lapiceros, tijeras) en un 39%, que fue mucho mayor del 16,7% encontrado en esta serie.³

En la mayoría de los estudios, se toma como base un buen resultado visual mejor o igual a 20/70.⁵⁻⁷ Una AV mejor o igual a 20/40 o mejor se ha reportado en un 45-70% de los niños después de la extracción de catarata traumática.^{3,6,7,11} En esta serie, 15 pacientes que cumplieron un año de seguimiento lograron una AV mejor que 20/70. De ellos, 12 pacientes tuvieron una AV mejor que 20/40 y 3 pacientes, en el rango de 20/50 a 20/70.

Es probable que el buen resultado visual se debiera a que las secuelas del trauma no ocasionaron cambios estructurales de importancia tanto a nivel de segmento anterior (córnea) como segmento posterior (retina).

Al igual que en otras publicaciones, en nuestro estudio, la mayoría de los niños consultó en un tiempo mayor de 30 días luego del trauma.^{6,7,12}

El tratamiento quirúrgico con implante de LIO para niños con catarata traumática es efectivo para la rehabilitación visual.^{11,13} En Israel, se encontró significancia estadística en cuanto al pobre resultado visual en ojos áfacos comparados con pseudofacos.¹¹

TABLA 3. Agudeza visual posoperatoria en pacientes con seguimiento de 1 año

Edad (años)	Agudeza visual						
	Posoperatoria (N: 22)						
	20/20-20/25	20/30-20/40	20/50-20/70	20/100-20/200	20/400-MM	PL	NPL
0-2	0	1	0	0	0	0	0
3-5	0	5	1	0	0	0	0
6-8	1	2	0	2	1	0	0
9-11	2	0	1	0	1	1	0
12-14	0	1	1	1	0	0	1
TOTAL (%)	3 (13,6)	9 (40,9)	3 (13,6)	3 (13,6)	2 (9,1)	1 (4,6)	1 (4,6)

MM: movimiento de manos; PL: percepción de luz; NPL: no percepción de luz.

Treinta y dos pacientes de 54 no completaron un año de seguimiento, lo cual podría deberse a que, en su mayoría, provenían del área rural del país (lejanía de la ciudad capital, difícil acceso a las comunidades, pobreza extrema). Esto fue un factor de mal pronóstico tomando en cuenta la necesidad de tratamiento de ambliopía y corrección óptica en algunos de estos pacientes.

En uno de los estudios revisados, recomiendan las siguientes medidas para el manejo de trauma ocular:⁸

- a) Determinar rápidamente el alcance de la lesión para evitar ocasionar más daño.
- b) Si se sospecha que el globo o el párpado están lacerados, colocar una concha plástica (o un vaso de papel sujeto con cinta), lo cual evitará el frote.
- c) Referencia inmediata a un centro especializado.

CONCLUSIÓN

La edad de mayor incidencia del trauma fue de 6 a 11 años; el género masculino fue el más afectado y, de estos, la mayoría tuvo trauma cerrado. En esta serie, 15 de los pacientes con catarata traumática que cumplieron 1 año de seguimiento lograron una AV mejor o igual que 20/70. ■

REFERENCIAS

1. Al-Mahdi HS, Bener A, Hashim SP. Clinical pattern of pediatric ocular trauma in fast developing country. *Int Emerg Nurs* 2011;19(4):186-91.
2. Abbott J, Shah P. The epidemiology and etiology of pediatric ocular trauma. *Surv Ophthalmol* 2013;58(5):476-85.
3. Gogate P, Sahasrabudhe M, Shah M, et al. Causes, epidemiology, and long-term outcome of traumatic cataracts in children in rural India. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(5):481-6.
4. Neely D, Wilson E, Plager D, et al. Cataracts in Childhood. *Orbis International*. 2016. [Acceso: 7 de marzo 2017]. Disponible en: <https://d1dk84hmsdb5u9.cloudfront.net/991974c8-8e3f-431f-82ec-21b0fb7c92dc/Resources/Cataracts%20in%20Children%20Manual.pdf>.
5. Shah M, Shah S, Applewar A, et al. Ocular Trauma Score as a predictor of final visual outcomes in traumatic cataract cases in pediatric patients. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(6):959-65.
6. Reddy A, Ray R, Yen K. Surgical intervention for traumatic cataracts in children: Epidemiology, complications, and outcomes. *J AAPOS* 2009;13(2):170-4.
7. Xu Y, Huang Y, Xie L. Pediatric traumatic cataract and surgery outcomes in eastern China: a hospital-based study. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):160-4.
8. Quezada-del Cid N, Zimmermann-Paiz M, Ordoñez-Rivas A. Características clínicas y epidemiológicas del trauma ocular en menores de 14 años. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(5):e260-63.
9. Pons-Castro L, Arias-Díaz A, Naranjo Fernández R, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de la catarata traumática en edad pediátrica. *Rev Cuba Oftalmol* 2010;23(2):209-218.
10. Razo-Blanco-Hernández DM, Pérez-Bastida XI, Sánchez-Nava MF, et al. Estimación del daño por trauma ocular en pediatría sin la evaluación de la agudeza visual. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(5):337-41.
11. Rumelt S, Rehany U. The influence of surgery and intraocular lens implantation timing on visual outcome in traumatic cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1293-7.
12. Shah M, Shah S, Upadhyay P, Agrawal R. Controversies in traumatic cataract classification and management: a review. *Can J Ophthalmol* 2013;48(4):251-8.
13. Shah M, Shah S, Shikhangi K, et al. Factors Affecting Visual Outcome Following Surgical Treatment of Cataracts in Children. *Open J Ophthalmol* 2012;2(4):131-9.

Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños en un hospital universitario de comunidad

Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital

Dra. Romina Mehaudy,^{a,b} Dr. Claudio A. S. Parisi,^{c,b,f} Dra. Natalia Petriz,^{c,b} Dr. Alfredo Eymann,^d
Lic. María B. Jauregui^{e,b} y Dra. Marina Orsi^{a,b}

- a. Servicio de Gastroenterología Infantil.
- b. Consultorio Interdisciplinario de Alergias Alimentarias.
- c. Sección Alergia Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica.
- d. Servicio de Clínica Pediátrica.
- e. Servicio de Alimentación Hospital Italiano de Buenos Aires.
- f. Grupo de Trabajo Alérgeno Alimentario, Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI). Argentina.

Correspondencia:

Dr. Claudio A. S. Parisi: claudio.paris@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-8-2017

Aceptado: 26-10-2017

RESUMEN

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría. Existen pocos estudios que han evaluado la prevalencia de esta enfermedad en Argentina.

Objetivos. Estimar la prevalencia de la APLV y describir su variación durante un período de 11 años.

Pacientes y métodos. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en recién nacidos vivos pertenecientes al programa de atención médica de un hospital universitario de comunidad.

Resultados. Se identificaron 116 casos de niños con APLV. La prevalencia acumulada fue de 0,8% (intervalo de confianza -IC- 95%: 0,65-0,95). Se observó un incremento porcentual de casos por año, de 0,4% en 2004 a 1,2% en 2014.

Conclusión. La prevalencia de APLV fue del 1,2% en 2014, tres veces superior a la prevalencia en 2004.

Palabras clave: alergia a alimentos, leche de vaca, niño, prevalencia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.219>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.219>

Cómo citar: Mehaudy R, Parisi CAS, Petriz N, et al. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños, en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):219-223.

INTRODUCCIÓN

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría, con una prevalencia entre el 1,8% y el 7,5% en el primer año de vida.¹

Se define como una reacción adversa de naturaleza inmunológica, reproducible e inducida por la proteína de la leche de vaca. Puede ser clasificada en tres categorías: a) mediada por inmunoglobulina E (IgE) con inmediata aparición de síntomas tras la ingesta, b) no mediada por IgE con síntomas de inicio retardado, o c) con síntomas mixtos.^{1,2}

Además, se ha descrito un exceso de diagnóstico de la enfermedad de hasta 10 veces debido a los síntomas de alergia alimentaria percibida y referida por los pacientes.³ Esta situación puede generar conductas alimentarias evitativas, dietas no balanceadas e impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.^{4,5}

La prevalencia de alergia alimentaria puede variar en diferentes contextos según las características culturales, el modo de preparación y los factores locales que afectan la exposición al alimento.²

Pocos estudios han evaluado la prevalencia de alergia alimentaria en Argentina.⁶ Esta información es relevante para mejorar la educación, las estrategias de prevención y el diseño de políticas alimentarias.

OBJETIVO

Estimar la prevalencia de la APLV en niños nacidos en un hospital universitario de comunidad desde 2004 a 2014 y describir su variación durante ese período.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo desde el 1° de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2014.

La población fueron todos los recién nacidos vivos en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) y la muestra fueron todos los recién nacidos vivos que pertenecían al programa médico del Hospital Italiano (PMHI).

El PMHI es una organización de salud que proporciona servicios médicos a más de 150 000 personas; consta de dos hospitales principales y 24 centros de consultorios médicos; y promedia 95 nacimientos mensuales, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Gran Buenos Aires.

Se realizó una revisión en las historias clínicas electrónicas de todos los nacimientos del período en estudio. Se identificaron los casos a través de los siguientes medios: a) bases de datos de la sección de Alergia y el Servicio de Gastroenterología Pediátricas, y b) registro computarizado de pacientes con código de la *Clasificación Internacional de Atención Primaria (International Classification of Primary Care; ICPS, por sus siglas en inglés)* y con código T 78.1 de la *Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE 10)*.

Cada historia clínica con potencial diagnóstico de APLV se confirmó por expertos en alergia y gastroenterología según las guías de la Organización Mundial de Alergia para el diagnóstico y el análisis razonado de las acciones contra la alergia a la leche de vaca (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; DRACMA, por sus siglas en inglés*).³

Se definió APLV a los niños con, al menos, uno de los siguientes criterios:²

1. Pacientes con síntomas de hipersensibilidad inmediata y constatación de IgE específica positiva a través de un test epicutáneo de lectura inmediata o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA, por sus siglas en inglés*) positivo para proteínas de la leche de vaca o test de provocación positivo en aquellos casos en los cuales la clínica era sospechosa, pero los test fueron negativos.

2. Pacientes con síntomas tardíos con IgE específica negativa, mejoría con la dieta y retorno de los síntomas con la provocación abierta.

Se definieron las siguientes variables: sexo, tipo de parto (vaginal, cesárea), edad al momento del diagnóstico, síntomas al inicio –a) síntomas gastrointestinales inespecíficos, tales como diarrea, náuseas, vómitos, cólicos o deposiciones con sangre (no IgE mediados, aparición después de una hora a varios días posexposición); b) urticaria, rinitis, broncoespasmo, anafilaxia (IgE mediados, aparición dentro de la hora de exposición); y c) dermatitis atópica (mecanismo mixto), alimentación al inicio de los síntomas: lactancia materna exclusiva, incorporación de leche modificada, incorporación de alimentos lácteos–.

El estudio fue aprobado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación del HIBA. Se calculó la prevalencia de APLV en niños como la proporción de niños con APLV detectada sobre la cantidad de nacimientos anuales. Las variables categóricas se describieron con porcentajes y las continuas, con media y

desvío estándar. Se utilizó el programa estadístico STATA 12, USA.

RESULTADOS

Entre enero de 2004 y diciembre de 2014, se registraron 14710 nacimientos y se identificaron 116 casos de niños con APLV diagnosticada desde el nacimiento y hasta un año de vida. La prevalencia en el período en estudio fue de 0,8% (intervalo de confianza –IC– 95%: 0,65-0,95). El diagnóstico de APLV se incrementó a través del tiempo y cambió de 0,4% en 2004 a 1,2% en 2014 (Figura 1).

Los pacientes con APLV presentaron las siguientes características clínicas: el 55,2% fueron niñas y la edad promedio de diagnóstico fue de 3,6 meses (desvío estándar –DE– 2,1; rango de 1 a 11 meses). El 55,8% de los niños nacieron por cesárea (Tabla 1).

Los síntomas de inicio más frecuentes fueron las deposiciones con sangre (41,4%); los síntomas IgE mediados representaron el 27,6%. En el 68,7%, los síntomas se iniciaron al momento de la incorporación de la leche modificada (Tabla 1).

FIGURA 1. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca entre 2007 y 2014



APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

DISCUSIÓN

La prevalencia de APLV fue del 1,2% en 2014 con un incremento del 0,4% al 1,2% en los 11 años del estudio, en concordancia con reportes internacionales.⁷⁻⁹

La APLV se desarrolla, usualmente, durante el primer año de vida, sobre todo, porque la leche de vaca suele ser la primera proteína alimentaria a la cual se exponen los niños.¹⁰ En concordancia, nuestro estudio describe que la edad promedio del diagnóstico fue de 3,6 meses, la mayoría luego de la incorporación en la dieta de leche modificada (68,7%).

Un metaanálisis de estudios europeos¹¹ describió que la mayoría de los estudios publicados se basaban en datos de autorreporte; solo en una minoría de los estudios, los casos sospechosos pudieron ser confirmados con una evaluación clínica completa y desafíos orales.

La prevalencia de la APLV está afectada por diferenciaciones genéticas y ambientales, y su prevalencia podría variar en diferentes áreas geográficas;² sin embargo, el resultado de la prevalencia en nuestro estudio fue similar a otros estudios europeos. Eggesbo et al. evaluaron una población de niños noruegos de 2,5 años de edad y encontraron una prevalencia de 1,2% en 2001; el mayor porcentaje de pacientes presentaba mecanismos no IgE mediados.⁷ Venter y colaboradores describieron resultados idénticos en una población de niños ingleses

de 2 años de edad evaluados con test cutáneos y test de provocación.⁸ Lo mismo sucedió con un estudio francés publicado por Rance et al., que describió, en una población de niños de entre 2 y 14 años evaluados a través de un cuestionario, una prevalencia de APLV de 1,1% en 2005.⁹ Los resultados son similares y las poblaciones presentan características genéticas y ambientales diversas, pero estos estudios no son comparables debido a la existencia de una gran heterogeneidad, ya que utilizan distintos criterios metodológicos y diagnósticos.

Mediante una meta-regresión (método estadístico utilizado en el meta-análisis) de 20 encuestas, realizadas entre 1988 y 2011, que representaban a una población de 400 000 niños en Estados Unidos, se estimó un aumento de la prevalencia general de alergias alimentarias de 1,2% por década.¹² Otro dato que estima el aumento de la prevalencia es el incremento de las hospitalizaciones por anafilaxia debida a alimentos.¹³ En nuestro estudio, se determinó que la prevalencia se había triplicado durante los 11 años evaluados.

Este aumento en la prevalencia no puede ser explicado por la variación genética, por lo tanto, podría deberse a factores ambientales asociados al estilo de vida moderno. Entre los factores explorados, se encuentran la diversidad de la flora bacteriana, los factores de alimentación de los lactantes y la hipovitaminosis D.¹⁴

TABLA 1. Características clínicas de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca

		N = 116
* Sexo	Masculino	52 (44,8)
	Femenino	64 (55,2)
** Edad, meses		3,6 (2,1)
* Síntomas al inicio	Deposiciones con sangre	48 (41,4)
	Síntomas gastrointestinales inespecíficos	20 (17,2)
	Síntomas IgE mediados	32 (27,6)
	Síntomas mixtos	16 (13,8)
* Alimentación al inicio de los síntomas	Lactancia materna exclusiva	18 (15,6)
	Incorporación de leche modificada	79 (68,7)
	Incorporación de alimentos lácteos	18 (15,6)
* Tipo de parto	Parto vaginal	50 (44,2)
	Cesárea	63 (55,8)

* Número de casos y porcentaje.

** Media y desvío estándar.

El síntoma de inicio más frecuente fueron las deposiciones con sangre (41,4%) y 58,6% de los pacientes presentaron síntomas no IgE mediados, similar a otros reportes.⁹

Este estudio presentó algunas debilidades: se diseñó en forma retrospectiva, pero el proceso diagnóstico fue realizado por el mismo equipo de expertos y se procuró minimizar el subregistro al disponer de un registro electrónico. Además, no toda la población tenía acceso a la salud a través de un sistema prepago, por lo que nuestra muestra no representó a la población total de la Argentina.

Pese a las debilidades mencionadas, se considera que aporta información valiosa y novedosa, que deberá ser complementada con futuras investigaciones.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de APLV fue del 1,2% en 2014 y se observó un incremento del 0,4% al 1,2% en el período estudiado. ■

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Lifschitz por su colaboración y experimentado aporte.

REFERENCIAS

- Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-72.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3(4):57-161.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks S, et al. Guidelines for diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 0):S1-58.
- Henriksen C, Eggesbø M, Halvorsen R, et al. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89(3):272-8.
- Aceval ML, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Abordaje de la Alergia Alimentaria. En: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, et al, eds. *Alergias Alimentarias*. 5^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Págs.446-59.
- Bozzola C, Ivancevich JC, Arduoso L, et al. Encuesta sobre percepción de salud, conocimiento de las defensas naturales y prevalencia de enfermedades alérgicas y patologías asociadas en Argentina. Módulo Alergia Alimentaria. Trabajo presentado como poster en XXXI Jornadas Anuales de la AAAeIC y XI Congreso del Cono Sur de la SLAAI; 16-18 de agosto de 2007; Buenos Aires.
- Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, et al. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001;56(5):393-402.
- Venter C, Pereira B, Voigt K, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008;63(3):354-9.
- Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35(2):167-72.
- Venter C, Arshah SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(2):327-49.
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):62-75.
- Keet CA, Savage JH, Seopaul S, et al. Temporal trends and racial / ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(3):222-9.e3.
- Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32(1):35-50.
- Allen KJ, Koplin JJ. Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias. En Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, et al., eds. *Alergias Alimentarias*. 5^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Págs.121-31.

*La lección más fructífera es la conquista de nuestro propio error.
Quien rehúsa a aceptarlo, podrá ser un buen especialista, pero no un gran erudito.
Aquel que sienta vergüenza de su error, luchará para no reconocerlo y admitirlo,
lo cual significa que estará luchando contra su mayor logro interior.*

Johann Goethe, Máximas y Reflexiones

Traumatic cataract surgery in pediatric patients. Experience in a site

Verónica Y. Burgos-Elías, M.D.^a, Ma. José Marroquín-Sarti, M.D.^a, Martín A. Zimmermann-Paiz, M.D.^a, Ana Marissa Ordoñez Rivas, M.D.^a and Nancy C. Quezada-del Cid, M.D.^a

ABSTRACT

Ocular trauma is a significant problem worldwide. The objective of this study was to determine the characteristics of patients younger than 14 years who underwent traumatic cataract surgery at the Unit of Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-Ophthalmology "Dra. Ana María Illescas Putzeys" of Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V." A retrospective, descriptive, and observational study was carried out to review the medical records of patients who underwent cataract surgery between 2010 and 2015. A total of 54 children underwent traumatic cataract surgery; 75% were boys; 68% were in the 6-11-year-old age range. Blunt force trauma was observed in 57.4%. A visual acuity of 20/70 or better was achieved by 68.2% of patients.

Key words: cataracts, pediatrics, trauma, surgery, amblyopia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.216>

To cite: Burgos-Elías VY, Marroquín-Sarti MJ, Zimmermann-Paiz MA, et al. Traumatic cataract surgery in pediatric patients. Experience in a site. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):216-219.

INTRODUCTION

Ocular trauma is a significant problem worldwide and is the main cause of non-congenital unilateral blindness in children. The incidence of severe visual impairment or blindness caused by ocular trauma in the pediatric age group ranges from 2% to 14% according to the data compiled in different studies.¹

Based on this, worldwide there are 3.9 million people with bilateral low vision or blindness and more than 18 million people with unilateral visual impairment.² Data from developing countries are scarce.

Developing cataracts is one of the serious consequences of an ocular trauma in adults and children. Cataracts make up a special category because they occur in association with other ocular alterations, such as corneal or iris damage, vitreous hemorrhage, and retinal detachment.³

The objective of this study was to determine the characteristics of patients younger than 14 years who underwent traumatic cataract surgery at the Unit of Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-Ophthalmology "Dra. Ana María Illescas Putzeys" of Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V."

MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective, descriptive, and observational study. The medical records were reviewed once the institution gave its permission.

The following data were collected from the records of patients who underwent traumatic cataract surgery between 2010 and 2015: age, sex, type of injury (blunt or sharp force trauma), time interval between trauma and surgery, intraocular lens (IOL) implantation or not, amblyopia treatment or not, postoperative follow-up, and complications. For patients who completed postoperative follow-up for 1 year, pre- and postoperative visual acuity (VA) were documented (measured using a Snellen chart for verbal patients and the central, steady, and maintained fixation on a target [CSM] for pre-verbal patients).

-
- a. Unit of Pediatric Ophthalmology, Strabismus and Neuro-Ophthalmology "Dra. Ana María Illescas Putzeys" of Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles V.," Institute of Vision Science (Instituto de Ciencias de la Visión), Meritorious Guatemalan Committee for the Blind and Deaf (Benemérito Comité Pro Ciegos y Sordos de Guatemala), Guatemala.

E-mail address

Verónica Y. Burgos Elías, M.D.: veronicaburgos1@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-17-2017

Accepted: 9-19-2017

The surgical technique was that described in Orbis International's *Cataracts in Childhood*,⁴ which consists in creating the scleral tunnel, aspirating the cataract and subsequent posterior capsulotomy with anterior vitrectomy. An IOL was implanted in patients older than 2 years who had an adequate capsular support during the same surgical procedure.

A 20/70 or better VA 1 year after the surgery was considered an adequate visual outcome based on most studies published regarding traumatic cataract in children.⁵⁻⁷

Patients who underwent surgery and showed a two-line difference between their eyes received amblyopia treatment. It consisted in patching the good eye for at least 8 hours a day with regular controls (1 week for each year old) and completing at least 6 months of treatment.

Data were recorded and analyzed in a specially-designed sheet using the Epi Info software (Database and statistics software for public health professionals, Centers for Disease Control and Prevention 2008).

RESULTS

During the study period, 207 patients underwent cataract surgery. Of these, 54 (26%) corresponded to traumatic cataract surgery.

Table 1 is a summary of the characteristics of the

54 patients. Of them, 41 were boys (75%), and 83% came from a rural area. The highest percentage of patients was in the 6-11-year-old age range (68%).

The main type of trauma was blunt force trauma in 31 patients (57.4%) and the trauma mechanism was mostly unknown in 16 patients (29%). Secondly, a tree branch was the cause in 11 patients (20%). Other objects: sharp objects (wire, needle, pencil, scissors) in 16.7%, stones in 11.1%, and others (belt, blow, ball, lemon, coffee bean) in 23.2%.

The time interval between the trauma and the cataract surgery was more than 30 days in 87% of patients.

In this study, no statistically significant relationship ($p= 0.44$) was observed between a poor visual outcome and sharp force trauma (42.9%). No statistically significant relationship ($p= 0.44$) was observed either when comparing a good visual outcome and blunt force trauma (53.3%).

Only 22 patients (40.7%) completed 1 year of follow-up after the surgery.

Table 2 is a summary of preoperative VA in these 22 patients by age range.

Table 3 shows the final VA (after 1 year of follow-up) by age range.

The time interval between the trauma and the cataract surgery of the patients who completed

TABLE 1. Total number of patients who underwent traumatic cataract surgery in the 2010-2015 period

Age (years old)	Sex		Total (%)	Time interval between trauma and surgery (days)						Rural	Urban
	M	F		Blunt force	Sharp force	0-2	3-7	8-30	> 30		
0-2	1	0	1 (1.9)	0	1	0	0	0	1	1	0
3-5	8	3	11 (20.4)	5	6	0	0	2	9	10	1
6-8	12	7	19 (35.2)	10	9	0	1	1	17	17	2
9-11	15	3	18 (33.3)	13	5	0	0	0	18	13	5
12-14	5	0	5 (9.4)	3	2	1	1	1	2	4	1
Total (%)	41 (75.9)	13 (24.1)	54 (100)	31 (57.4)	23 (42.6)	1 (1.9)	2 (3.7)	4 (7.4)	47 (87.0)	45 (83.3)	9 (16.7)

M: male; F: female.

TABLE 2. Preoperative visual acuity in patients who completed follow-up for 1 year

Age (years old)	Visual acuity							Total (%)
	Pre-operative (N: 22)							
	20/20-20/40	20/50-20/70	20/100-20/200	20/400-MM	PL	NPL		
0-2	0	0	0	0	1	0	1 (4.4)	
3-5	0	0	0	3	3	0	6 (27.7)	
6-8	0	0	2	2	2	0	6 (27.3)	
9-11	0	0	1	4	0	0	5 (22.7)	
12-14	0	0	1	0	3	0	4 (18.2)	
Total (%)	0	0	4 (18.2)	9 (40.9)	9 (40.9)	0	22 (100)	

HM: hand motion; LP: light perception; NLP: no light perception.

follow-up was more than 30 days in 17 patients (77.3%).

In this series, an IOL was implanted in 77.3% patients. An adequate visual outcome, which was statistically significant ($p = 0.01$), was observed in 14 of these children (63.6%). Among the 5 patients with aphakia, only 1 had a good visual outcome (20/25 VA) related to the constant wearing of glasses.

Among the 22 patients, only 7 (31.8%) required amblyopia treatment.

Among the patients who completed follow-up, only 6 (27.3%) developed complications: glaucoma (in 1 patient with aphakia and in 1 with pseudoaphakia), rupture of a haptic in the IOL in 1 patient resulting in aphakia, retinal detachment in 1 patient, severe corneal opacity in 1 patient, and endophthalmitis (present before the surgery) in 1 patient, who was the only one with final VA of no light perception.

DISCUSSION

The visual outcome in pediatric patients with traumatic cataract surgery depends on multiple factors, such as age at the time of the ocular trauma, the type of injury, and treatment (surgical procedure, correction of the refractive error, amblyopia treatment, and treatment adherence).

In this review, most patients were boys (75.9%), which was consistent with most studies conducted in Latin America, Europe, and Asia, where this percentage ranged from 70% to 85%.⁵⁻⁷ This may be because boys usually do more dangerous and forceful activities.^{3,8}

The age group that showed a greater relationship was the 6-11-year-old group, as observed in other countries that reported an average age of 6.6-10 years.⁵⁻⁷

The most common type of trauma was blunt force trauma in 57.4% and sharp force trauma in 42.6%; this was consistent with what has been

reported in other studies, which reported that blunt force trauma ranged from 48% to 87% and sharp force trauma ranged from 19.6% to 39%.^{3,9,10}

The objects causing the trauma included a tree branch in 20% of patients, similar to a study that reported 28%, sharp objects (wire, needle, pencil, scissors) in 39% of cases reported, higher than the 16.7% reported in this series.³

Most studies consider that a 20/70 or better VA is an adequate visual outcome.⁵⁻⁷ A 20/40 or better VA was reported in 45-70% of children following cataract surgery.^{3,6,7,11} In this series, 15 patients who completed 1 year of follow-up achieved a better than 20/70 VA. Of these, 12 patients had a better than 20/40 VA and 3, 20/50-20/70 VA.

A good visual outcome was probably due to trauma sequelae not causing relevant structural changes both at the anterior level (cornea) or the posterior level (retina).

As in other publications, in our study, most children attended the first visit more than 30 days after the trauma occurred.^{6,7,12}

Surgical treatment with IOL implantation for children undergoing traumatic cataract surgery is effective for visual rehabilitation.^{11,13} In Israel, statistical significance was observed in relation to the poor visual outcome in children with aphakia compared to those with pseudoaphakia.¹¹

Among 54 patients, 32 did not complete 1 year of follow-up, which may be because most lived in a rural area (distance from the capital city, difficult access to communities, extreme poverty). This was a factor of poor prognosis, considering the need for amblyopia treatment and optical correction in some of these patients.

In one of the studies included in the review, the following measures are recommended for ocular trauma management:⁸

- a) To rapidly determine the scope of the injury to prevent further damage.

TABLE 3. Postoperative visual acuity in patients who completed follow-up for 1 year

Age (years old)	Visual acuity						
	Postoperative (N: 22)						
	20/20-20/25	20/30-20/40	20/50-20/70	20/100-20/200	20/400-MM	LP	NLP
0-2	0	1	0	0	0	0	0
3-5	0	5	1	0	0	0	0
6-8	1	2	0	2	1	0	0
9-11	2	0	1	0	1	1	0
12-14	0	1	1	1	0	0	1
Total (%)	3 (13.6)	9 (40.9)	3 (13.6)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.6)	1 (4.6)

HM: hand motion; LP: light perception; NLP: no light perception.

- b) If there is suspicion of eyeball or eyelid laceration, a plastic shell (or paper cup secured with tape) should be placed to prevent rubbing.
- c) Immediate referral to a specialized facility.

CONCLUSION

The age at which the trauma incidence was higher was the 6-11-year-old age group; male gender was most commonly affected; and most patients suffered blunt force trauma. In this series, 15 patients who underwent traumatic cataract surgery and completed 1 year of follow-up achieved a 20/70 or better VA. ■

REFERENCES

- Al-Mahdi HS, Bener A, Hashim SP. Clinical pattern of pediatric ocular trauma in fast developing country. *Int Emerg Nurs* 2011;19(4):186-91.
- Abbott J, Shah P. The epidemiology and etiology of pediatric ocular trauma. *Surv Ophthalmol* 2013;58(5):476-85.
- Gogate P, Sahasrabudhe M, Shah M, et al. Causes, epidemiology, and long-term outcome of traumatic cataracts in children in rural India. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60(5):481-6.
- Neely D, Wilson E, Plager D, et al. Cataracts in Childhood. Orbis International. 2016. [Accessed on: March 7th, 2017]. Available at: <https://d1dk84hmsdb5u9.cloudfront.net/991974c8-8e3f-431f-82ec-21b0fb7c92dc/Resources/Cataracts%20in%20Children%20Manual.pdf>.
- Shah M, Shah S, Applewar A, et al. Ocular Trauma Score as a predictor of final visual outcomes in traumatic cataract cases in pediatric patients. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38(6):959-65.
- Reddy A, Ray R, Yen K. Surgical intervention for traumatic cataracts in children: Epidemiology, complications, and outcomes. *J AAPOS* 2009;13(2):170-4.
- Xu Y, Huang Y, Xie L. Pediatric traumatic cataract and surgery outcomes in eastern China: a hospital-based study. *Int J Ophthalmol* 2013;6(2):160-4.
- Quezada-del Cid N, Zimmermann-Paiz M, Ordoñez-Rivas A. Características clínicas y epidemiológicas del trauma ocular en menores de 14 años. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(5):e260-63.
- Pons-Castro L, Arias-Díaz A, Naranjo Fernández R, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de la catarata traumática en edad pediátrica. *Rev Cuba Oftalmol* 2010;23(2)209-218.
- Razo-Blanco-Hernández DM, Pérez-Bastida XI, Sánchez-Nava MF, et al. Estimación del daño por trauma ocular en pediatría sin la evaluación de la agudeza visual. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(5):337-41.
- Rumelt S, Rehany U. The influence of surgery and intraocular lens implantation timing on visual outcome in traumatic cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1293-7.
- Shah M, Shah S, Upadhyay P, Agrawal R. Controversies in traumatic cataract classification and management: a review. *Can J Ophthalmol* 2013;48(4):251-8.
- Shah M, Shah S, Shikhangi K, et al. Factors Affecting Visual Outcome Following Surgical Treatment of Cataracts in Children. *Open J Ophthalmol* 2012;2(4):131-9.

Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital

Romina Mehaudy, M.D.^{a,b}, Claudio A. S. Parisi, M.D.^{c,b,f}, Natalia Petriz, M.D.^{c,b}, Alfredo Eymann, M.D.^d, María B. Jaureguie, B.S.^b and Marina Orsi, M.D.^{a,b}

- Department of Pediatric Gastroenterology
- Food Allergies Interdisciplinary Service.
- Division of Pediatric Allergy, Department of Clinical Pediatrics.
- Department of Clinical Pediatrics.
- Department of Nutrition.
Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Food Allergy Task Force of International Life Sciences Institute (ILSI), Argentina.

E-mail address:

Claudio A.S. Parisi, M.D.: claudio.parisi@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-14-2017

Accepted: 10-26-2017

ABSTRACT

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy in pediatrics. In Argentina, the prevalence of this disease has been evaluated in a few trials.

Objectives. To estimate the prevalence of CMPA and describe its variation throughout a period of 11 years.

Population and methods. A retrospective cohort study was carried out in live newborn infants enrolled in a health care program of a university community hospital.

Results. One hundred and sixteen cases of children with CMPA were identified. Cumulative prevalence was 0.8% (95% confidence interval [CI]: 0.65-0.95). A percent increase of 0.4% in 2004 to 1.2% in 2014 was observed in the number of cases per year. **Conclusion.** In 2014, CMPA prevalence was 1.2%, i.e. three times that of 2004.

Key words: food allergy, cow milk, child, prevalence.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.219>

To cite: Mehaudy R, Parisi CAS, Petriz N, et al. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):219-223.

INTRODUCTION

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most common food allergy in pediatrics, with a prevalence ranging between 1.8% and 7.5% in the first year of life.¹

It is defined as a reproducible adverse immune reaction induced by cow's milk protein. It may be classified into three categories: a) immunoglobulin E (IgE)-mediated, with an immediate onset of symptoms after the intake; b) non-IgE-mediated, with a late onset of symptoms, or c) with mixed symptoms.^{1,2}

Besides, due to the food allergy symptoms perceived and reported by patients, this illness has been diagnosed up to 10 times in excess.³ This situation may lead to avoidant eating behaviors, unbalanced diets and an impact on the patients and their families' quality of life.^{4,5}

The prevalence of food allergy may vary among different contexts according to cultural characteristics, the preparation, and the local factors affecting the exposure to this type of food.²

In Argentina, the prevalence of food allergy has been evaluated in a few trials.⁶ This information is relevant in order to improve education, preventive strategies and the design of policies about eating.

OBJECTIVE

To estimate the prevalence of CMPA among children in a university community hospital from 2004 to 2014, and to describe its variation throughout that period of time.

PATIENTS AND METHODS

A retrospective, cohort study was carried out from January 1st, 2004 to December 31st, 2014.

The population was made up of all live newborn infants in Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), and the sample consisted of all the live newborn infants who were enrolled in Hospital Italiano's Medical Program (PMHI).

The PMHI is a health organization which provides medical services to more than 150 000 people. It comprises two main hospitals and 24 centers featuring medical offices, and it delivers an average of 95 births per month in the Autonomous City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires.

Electronic medical records of all births occurred during the study period were reviewed. The different cases were identified through the following media: a) databases of the Division of Allergy and the Department of Pediatric Gastroenterology, and b) electronic register of patients with International Classification of Primary Care (ICPC) code, and code T 78.1 of the International Disease Classification 10 (IDC 10).

Each medical record with a potential CMPA diagnosis was confirmed by allergy and gastroenterology experts in accordance with the World Allergy Organization guidelines for the Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA).³

CMPA diagnosis was confirmed if the child met at least one of the following criteria:²

1. Patients with symptoms of immediate hypersensitivity and positive specific IgE confirmation through an immediate-reading skin test or an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with positive result for cow's milk proteins, or positive food challenge test in those cases where there was clinical suspicion but negative test results.
2. Patients with late symptoms and negative specific IgE, improvement secondary to diet, and return of symptoms after open food challenge.

The following outcome measures were defined: sex; type of delivery (vaginal, C-section); age at the time of diagnosis; baseline symptoms: a) non-specific gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, nausea, vomiting, abdominal cramps or bloody stools (non-IgE-mediated, appearing one hour to several days after exposure), b) urticaria, rhinitis, bronchospasm, anaphylaxis (IgE-mediated, appearing within an hour of exposure), and c) atopic dermatitis (mixed mechanism); feeding type at the onset of symptoms: exclusive breastfeeding, introduction of modified milk, introduction of dairy products.

The study was approved by the Research Protocol Evaluation Committee of HIBA. The prevalence of CMPA among children was calculated as the detected number of children with CMPA divided by the number of annual births. Categorical outcome measures were described as percentages, and continuous outcome measures were expressed as mean and standard deviation (SD). The STATA 12, USA, statistical software was used.

RESULTS

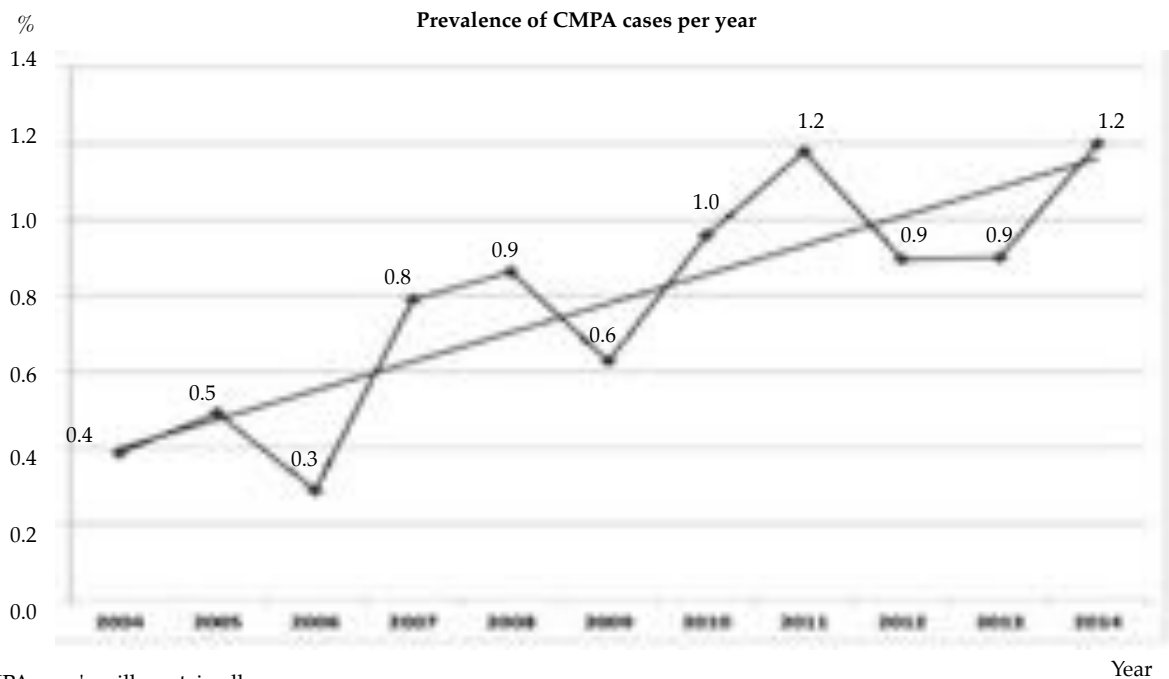
Between January 2004 and December 2014, 14 710 births were recorded and 116 cases of children with CMPA diagnosed at birth or within their first year of life were identified. The prevalence during the study period was 0.8% (95% confidence interval [CI]: 0.65-0.95). The diagnosis of CMPA increased with time: from

0.4% in 2004 to 1.2% in 2014 (Figure 1).

Patients with CMPA showed the following clinical characteristics: 55.2% were girls, average age at diagnosis was 3.6 months (standard deviation [SD] of 2.1; range: 1-11 months). Children born through C-section accounted for 55.8% of cases (Table 1).

The most frequent symptoms at baseline

FIGURE 1. Prevalence of cow's milk protein allergy between 2007 and 2014



CMPA: cow's milk protein allergy.

TABLE 1. Clinical characteristics of children with cow's milk protein allergy

		N = 116
* Sex	Male	52 (44.8)
	Female	64 (55.2)
** Age in months		3.6 (2.1)
* Baseline symptoms	Bloody stools	48 (41.4)
	Non-specific gastrointestinal symptoms	20 (17.2)
	IgE-mediated symptoms	32 (27.6)
	Mixed symptoms	16 (13.8)
* Feeding type at the onset of symptoms	Exclusive breastfeeding	18 (15.6)
	Introduction of modified milk	79 (68.7)
	Introduction of dairy products	18 (15.6)
* Type of delivery	Vaginal delivery	50 (44.2)
	C-section	63 (55.8)

* Number of cases and percentage.

** Mean and standard deviation.

were bloody stools (41.4%), and IgE-mediated symptoms represented 27.6%. In 68.7% of the cases, symptoms started when modified milk was introduced (Table 1).

DISCUSSION

CMPA prevalence was of 1.2% in 2014, with an increase of 0.4% to 1.2% along the 11 years of the study, which was consistent with that mentioned in international reports.⁷⁻⁹

CMPA usually develops during the first year of life, mainly because cow milk is frequently the first food protein to which children are exposed.¹⁰ Accordingly, our study describes average age at diagnosis is 3.6 months, and in most cases (68.7%) it coincides with the introduction of modified milk to the infant's diet.

A meta-analysis of European studies¹¹ revealed that most published studies were based on self-reported data; only few studies were able to confirm suspicious cases by means of a complete clinical assessment and oral challenges.

The prevalence of CMPA is affected by genetic and environmental differences, and might vary in different geographic areas.² Yet, the prevalence result in our study was similar to that of other European studies. Eggesbo et al. studied a population of 2.5 year-old Norwegian children, and found a prevalence of 1.2% in 2001. Most of these patients showed non-IgE-mediated mechanisms.⁷ Venter et al. obtained identical results in a population of 2 year-old English children assessed by means of skin tests and food challenge tests.⁸ The same occurred in a French study published by Rance et al., who described a prevalence of 1.1% of CMPA within a population of children between 2 and 14 years old in 2005.⁹ The results are similar, and the populations present different genetic and environmental characteristics, but these studies are not comparable due to a significant heterogeneity emerging from the different methodological and diagnostic criteria applied.

By means of a meta-regression (statistical method used in meta-analysis) of 20 surveys performed between 1988 and 2011 on a population of 400 000 children in the United States, an increase of 1.2% per decade was estimated in the general prevalence of food allergies.¹² Another fact that can be used to estimate the increase of this prevalence is the growing number of hospitalizations due to anaphylaxis caused by food.¹³ Prevalence was found to have triplicated along the 11 years of our study.

This increase in prevalence cannot be explained by the genetic diversity; therefore, it might be the result of environmental factors associated to modern lifestyle. Among the investigated factors, we can mention the diversity of bacterial flora, infants' feeding factors and hypovitaminosis D.¹⁴

The most frequent symptom at baseline was bloody stools (41.4%); 58.6% of the patients developed non-IgE-mediated symptoms, as informed in other reports.⁹

A limitation of our study was its retrospective design, although the diagnosis process was performed by the same team of experts, and having an electronic record allowed us to minimize under-recording. Also, this population had access to health care through a private health insurance, so our sample was not representative of the total Argentine population.

Despite the limitations mentioned, this study contributes new and valuable information which should be supplemented by future investigations.

CONCLUSION

CMPA prevalence was 1.2% in 2014, with an increase of 0.4% to 1.2% observed along the period studied. ■

Acknowledgments

We would like to thank Carlos Lifschitz, M.D., for his collaboration and experienced contribution.

REFERENCES

1. Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(5):642-72.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J* 2010;3(4):57-161.
3. Boyce JA, Assa'ad A, Burks S, et al. Guidelines for diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 0):S1-58.
4. Henriksen C, Eggesbø M, Halvorsen R, et al. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89(3):272-8.
5. Aceval ML, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Abordaje de la Alergia Alimentaria. In: Metcalfe D, Sampson H, Simon R, et al, eds. *Alergias Alimentarias*. 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Pgs.446-59.
6. Bozzola C, Ivancevich JC, Arduoso L, et al. Encuestasobrepercepción de salud, conocimiento de las defensas naturales y prevalencia de enfermedades alérgicas y patologías asociadas en Argentina. Módulo Alergia Alimentaria. Study presented as a poster at the AAAeIC's XXXI annual meeting and the SLAAI's XI South American conference; August 16-18, 2007, Buenos Aires.

7. Eggesbø M, Botten G, Halvorsen R, et al. The prevalence of CMA /CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001;56(5):393-402.
8. Venter C, Pereira B, Voigt K, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008;63(3):354-9.
9. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35(2):167-72.
10. Venter C, Arshah SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(2):327-49.
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(1):62-75.
12. Keet CA, Savage JH, Seopaul S, et al. Temporal trends and racial /ethnic disparity in self-reported pediatric food allergy in United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(3):222-9.e3.
13. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32(1):35-50.
14. Allen KJ, Koplin JJ. Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias. En Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, et al., edits. *Alergias Alimentarias*, 5th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Pgs.121-31.

Desarrollo de la autonomía del niño en la atención pediátrica: hacia un modelo ético

Developing child autonomy in pediatric healthcare: towards an ethical model

Dr. Kyriakos Martakis,^{a,b,c} Dr. Helmut Brand^a y Dr. Peter Schröder-Bäck^{a,d}

RESUMEN

Los cambios del nuevo Código Civil y Comercial de la Argentina impulsa el desarrollo de la autonomía en niños y adolescentes. En este trabajo, estructuramos un modelo que describe la autonomía en la atención de la salud infantil. Hicimos un análisis bibliográfico enfocado en I) concepto de autonomía relacionado con el valor absoluto del individuo autónomo y II) el proceso de desarrollo de toma idónea de decisiones en función de la edad.

Resumimos nuestros hallazgos mediante el desarrollo de un modelo conceptual en el niño, el pediatra y los padres. La relación pediatra-niño se fundamenta en formas de orientación y cooperación con diversos niveles de actividad y pasividad. La autoridad de los padres influye sobre el grado de autonomía en función del nivel de respeto e igualdad moral del niño.

Al aplicar el modelo para facilitar el diálogo entre pediatras, niños, padres y otros, se considerarán las circunstancias contextuales, existenciales, conceptuales y socio-éticas.

Palabras clave: adolescente, niño, autonomía personal, pediatría, proveedor de atención médica.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e401>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e401>

Cómo citar: Martakis K, Brand H, Schröder-Bäck P. Desarrollo de la autonomía del niño en la atención pediátrica: hacia un modelo ético. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e401-e408.

INTRODUCCIÓN

Según el Subcomité de Ética Clínica de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), los cambios introducidos por el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación afectan de manera importante la rutina pediátrica.¹ Se considera que tanto niños como adolescentes son competentes en lo que respecta a las decisiones sobre su salud a partir de los trece años de edad, entretanto, su consentimiento y su asentimiento informados van adquiriendo mayor significado en la práctica pediátrica.

Junto con otras sociedades pediátricas nacionales, la SAP ha destacado la tarea pediátrica de impulsar la autonomía en los niños. En este documento, nos hemos enfocado en el concepto de “respeto por la autonomía” y los desafíos relevantes en la atención pediátrica.

En primer lugar, se objeta la edad a partir de la cual puede considerarse que la autonomía está suficientemente desarrollada para que se respeten las decisiones de los niños. En segundo lugar, el dipolo clásico (médico-paciente) se reemplaza por un triángulo de actores (niño/adolescente, pediatra, padres).⁵ La situación es similar a la que se da al objetar la autonomía en adultos menos autónomos, representados por tutores.⁶ Sin embargo, en nuestro caso, la autonomía aún está desarrollándose.

Por lo tanto, el objetivo fue presentar un modelo que describiera el desarrollo de la autonomía en la atención médica pediátrica. La idea es que sea una herramienta útil para entender las implicancias normativas de la autonomía infantil y para facilitar el debate.

MÉTODOS

Llevamos a cabo una investigación bibliográfica y un análisis de contenido de dirección.⁷ Examinamos los conceptos y los modelos que habían tenido gran influencia en la concepción de la autonomía, incluido el tema del paternalismo, definido como la desacreditación de la autonomía en pos de un supuesto beneficio para el individuo. Documentamos información

- Departamento de Salud Internacional, Escuela del Instituto de Investigación de Atención y Salud Pública (*Care and Public Health Research*, CAPHRI), Maastricht University, Holanda
- Hospital de niños y adolescentes, Hospital Universitario de Colonia, Colonia.
- Centro de prevención y rehabilitación, Hospital Universitario de Colonia, Colonia.
- Facultad de Ciencias Humanas y de la Salud, Universidad de Bremen, Alemania.

Correspondencia:
Dr. Kyriakos Martakis:
kyriakos.martakis@
maastrichtuniversity.nl

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-7-2017
Aceptado: 8-11-2017

pertinente en un corpus y estudiamos los datos utilizando métodos digitales de análisis cualitativo, siguiendo tres temas de estudio: las relaciones pediatra-niño, padre-niño y pediatra-padres. Limitamos nuestro estudio a situaciones que incluyeran a estos actores interactuando en un contexto justo, en el que se respetara la justicia legal, de derechos humanos y distributiva,⁸ así como el bien de la salud pública.⁹

Más aún, el modelo se desarrolló sintetizando los hallazgos clave (Figura 1). El modelo se sometió a varias fases de perfeccionamiento, incluida una presentación en la reunión de la Red de la Fundación Alemana para la Investigación Científica (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG): “Children’s well-being and child-protection: An analysis of the normative principles of children’s well-being” (Bienestar y protección infantil: análisis de los principios normativos del bienestar infantil),¹⁰ que tuvo lugar del 4 al 6 de octubre de 2016, en Göttingen (Alemania).

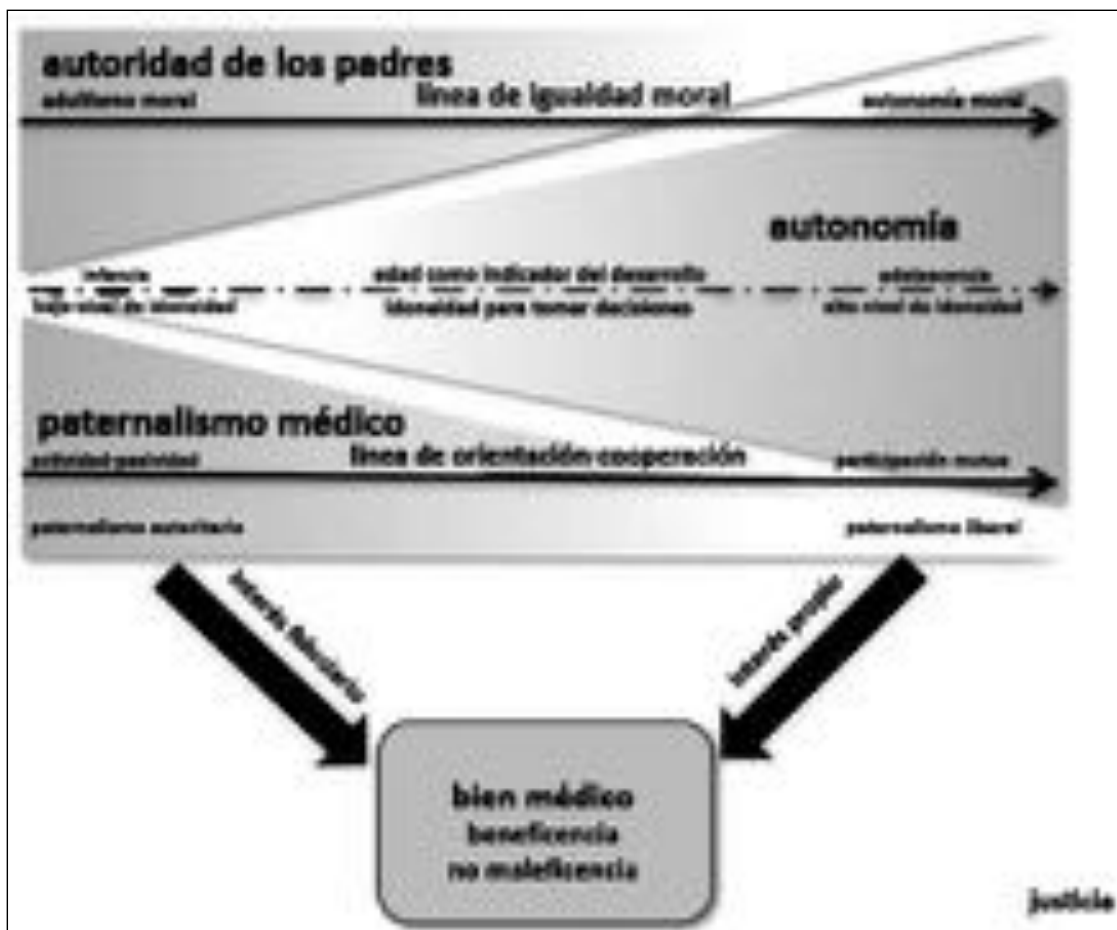
RESULTADOS

A continuación, presentamos los hallazgos que consideramos pertinentes a la pregunta del estudio, ordenados de acuerdo con cuatro temas: a. autonomía e integridad moral del niño; b. rol de los padres; c. rol del pediatra; y d. beneficencia y el bien médico.

¿Qué tan completo es completo?

El desarrollo de la autonomía incluye niveles cada vez mayores de autodeterminación. Las decisiones cabales, la confianza en sí mismo y el equilibrio entre la presión de los padres y la de los pares son elementos clave en este proceso.¹¹ Varios autores sostienen que aún no se han alcanzado la autonomía y la completitud para el paciente pediátrico. Esta posición puede explicarse por las teorías radicales que niegan el valor moral de los niños¹²⁻¹⁴ o a través de la teoría de autonomía mínima, que atribuye una importancia absoluta a la edad cronológica.¹⁵ El carácter determinado por

FIGURA 1. Modelo conceptual para el desarrollo de la autonomía en la atención pediátrica



la edad quizá se asemeje a la controvertida teoría de Piaget sobre el desarrollo cognitivo.¹⁶ Resulta interesante observar que estudios recientes sobre la capacidad de los niños para tomar decisiones sugieren que las personas deben considerarse competentes para otorgar el consentimiento informado a partir de los 12 años de edad.¹⁷ Por lo tanto, la inteligencia podría complementar a la edad como factores clave en la idoneidad de los niños para consentir a la investigación.¹⁸

Por otro lado, el principio de "igualdad moral" representa un enfoque revolucionario. De hecho, el principio de "respeto por la autonomía" no solo equipara el valor moral de los niños de todas las edades y de los padres, sino también de los humanos de todas las edades. El papel que desempeñan los padres queda establecido al nacer el niño, a lo que sigue la confianza del niño, que es protegida por el respeto y el amor de los padres, valores que llevan a estos últimos a satisfacer las necesidades del niño. La negación del valor moral del niño, ya sea no intencional (negligencia) o intencional (abuso), es señal de traición. Por el contrario, solo podrá criarse un niño que actúe con resolución si los padres respetan la autonomía moral del niño.¹⁹

La autoridad ¿define a los padres?

La autoridad de los padres y los intereses familiares influyen sobre la autonomía del niño. La sobreprotección, por ejemplo, suele debilitar la capacidad del niño para desarrollar su autonomía, y los efectos difieren en función de la edad del niño y del nivel de sus capacidades físicas y cognitivas.²⁰ Si se tiene en cuenta la importancia de la edad y la inteligencia en el desarrollo cognitivo de los niños, los estilos sobreprotectores de crianza solo pueden ser contraproducentes.¹⁸ Por el contrario, las discusiones francas en el ámbito familiar y la participación en grupos centrados en la familia (que en ocasiones, incluso, llevan al niño a cuestionar las elecciones de sus padres) pueden resultar un medio importante para el desarrollo de la autonomía.²¹

Los estilos de crianza varían desde el autoritarismo absoluto hasta el gerenciamiento²² y los conceptos liberales.¹⁹ Los primeros, que incluyen expresiones como "adulthood moral", hasta pueden sostener que los niños son propiedad de los padres y que los padres pueden, por ejemplo, decidir si sus bebés deberían o no seguir viviendo.¹² Sin embargo, los conceptos modernos de crianza liberal se fundamentan en el principio de la confianza y el respeto por el valor moral del niño, en un plano de igualdad.¹⁹

La función del pediatra

La dinámica relación pediatra-niño se basa sobre la orientación y la cooperación. Así, el pediatra puede mostrar un nivel mayor o menor de autoridad, que resultará en formas más fuertes o más débiles de paternalismo médico, desde lo autoritario y lo coercitivo hasta lo limitante y lo liberal.²³

De acuerdo con los modelos paternalistas tradicionales, el médico actúa en pos del bien del paciente (beneficencia) y está calificado para actuar en nombre del paciente e incluso para oponerse a la voluntad expresada por el paciente. Un paciente pasivo se limita a reconocer la autoridad del médico.²⁴ No obstante, el cambio de paradigma que lleva a un comportamiento médico menos paternalista resulta en una variación en los niveles de actividad y pasividad por parte de ambos actores. En este contexto, el paternalismo puede asociarse directamente con el nivel de autonomía del niño. El paternalismo autoritario no contribuirá a desarrollar idoneidad para la toma de decisiones. En cambio, el paternalismo liberal es la fuerza que favorecerá en gran medida una participación pediatra-niño mutua en la toma de decisiones, y maximizará la capacidad del niño para ser autónomo.²⁵ Pellegrino destaca que la relación pediatra-paciente se vincula con la idea de recuperar la completitud y la autonomía perdidas.²⁶ De hecho, el pediatra no solo deberá favorecer la recuperación sino también estimular el desarrollo de mayor autonomía, en especial porque las enfermedades limitan existencialmente la autonomía de los niños.

Más aún, el asentimiento y el consentimiento informados son herramientas importantes que derivan del paternalismo liberal y facilitan de manera pedagógica el rol resolutivo del niño. Este rol se basa sobre el hecho de que los niños tienen sentimientos morales independientemente de la edad que tengan y que pueden actuar en consecuencia de formas que los demás pueden entender y compartir.¹⁹ De este modo, el pediatra tiene la obligación de explicarles utilizando términos apropiados para la edad y de solicitar el asentimiento de niños y adolescentes competentes.²⁹

Además, los pediatras coordinan la interacción entre padres e hijos.³⁰ Concentrándose en el niño dentro del seno del hogar, los pediatras facilitan el trabajo interdisciplinario necesario para contribuir a una crianza que fortalezca la autonomía.³¹ Esto no generará un aumento compensatorio de paternalismo médico. Además de las obligaciones con el "adulto emergente", los pediatras tienen obligaciones para con los padres, y eso incluye

la disposición para debatir, consentir e, incluso, negociar responsabilidades entre los miembros de la familia o el equipo de proveedores de atención y los padres. Así, es necesario encontrar un equilibrio cuando se yuxtaponen los derechos que emanan de la autoridad paterna, los derechos de los nuevos padres y la autonomía del niño.³³

Por último, la función del pediatra es fundamental en los casos de irreconciliabilidad absoluta entre los padres y los niños. De hecho, es determinante tener el derecho a solicitar la intervención del organismo local para el bienestar de los niños y los jóvenes, a consultar a un comité de ética, o, incluso, a iniciar una intervención legal.¹ No obstante, los pediatras no siempre reciben el apoyo social y legal adecuado que les permita utilizar dichas herramientas.²

Bien médico

Se objeta que la beneficencia y la no maleficencia²⁶ son elementos generadores de paternalismo. En el contexto de la atención de la salud, el niño, el médico y los padres interactúan libremente por el bien médico del niño.¹⁹ De este modo, todos los actores tienen como objetivo maximizar los beneficios netos y minimizar los daños netos derivados de distintas causas. La fuerza que impulsa al pediatra y a los padres es el interés fiduciario, mientras que la que motiva al niño es el propio interés.⁴

Esbozo del modelo

La terminología que describe el desarrollo de la autonomía en la bibliografía es variable y refleja diferencias en la postura de los académicos. De hecho, los términos “autonomía futura” y “autonomía en desarrollo” a menudo se usan en forma intercambiable. En nuestra opinión, esto no es del todo correcto. La “autonomía futura” es estática, ilusoria, e ignora al niño dado que se refiere solo al adulto que ese niño será. Derivada del adultismo moral, no representa el tipo de autonomía al que debería darse prioridad. “Autonomía en desarrollo”, en cambio, se refiere a un proceso dinámico que conduce a la autonomía a través de la confianza y el cuidado, la orientación y la cooperación. La meta no debería ser solo la preparación para una adultez autónoma, sino la salvaguarda de la autonomía a cada paso: desde la infancia hasta la adultez.

Además, en la bibliografía se describen dos ideas principales y de algún modo contradictorias relacionadas con la autonomía. En la primera, y como expresión de la autonomía kantiana, el

concepto de autonomía se refiere al valor absoluto del individuo autónomo.¹⁹ La segunda refleja el proceso de desarrollo de la toma competente de decisiones como una función de la edad, tal como la presentan Beauchamp y Childress.³

Entonces, ¿es la edad cronológica tan importante para el desarrollo de la autonomía? En nuestra opinión, la edad de desarrollo del niño, que resume los factores de edad y desarrollo cognitivo, podría ser la clave para evaluar el desarrollo de funciones asociadas con la autonomía, tales como la idoneidad para tomar decisiones. Es por este motivo que hemos incluido ambas ideas en el modelo (*Figura 1*) usando tanto el eje de igualdad moral (enunciando que todos los niños tienen el mismo valor moral pese a las diferencias en sus capacidades), como el eje de capacidad para tomar decisiones como función de la “edad de desarrollo”. En el futuro, la investigación tendrá en cuenta la edad de desarrollo del niño en lugar de la edad cronológica, y utilizará las herramientas de evaluación apropiadas.

En un intento por exponer gráficamente distintos niveles de paternalismo frente al grado de autonomía, y utilizando una línea de orientación-cooperación como eje principal, nos dimos cuenta de que el paternalismo liberal será el paradigma para promover activamente la autonomía en desarrollo de los niños. Los pediatras cooperarán con los padres para empoderar a los jóvenes pacientes en su camino hacia la autonomía.

Al aplicar el modelo, es necesario abordar una serie de circunstancias. Pellegrino las clasificó como contextuales, existenciales, conceptuales y socio-éticas.²⁶ En la *Tabla 1* se resumen los temas relevantes que surgen y deben considerarse.

Implementación

En los dos casos siguientes, que enuncian diferentes aspectos, hemos ejemplificado desafíos relacionados con la autonomía y los discutimos en las distintas circunstancias construidas, tal como lo describe el modelo.

Caso 1: Vacuna contra la gripe

Verónica es una niña de diez años. Su mejor amiga, Mariella, una paciente con atrofia muscular espinal (AME) tipo III, suele tener infecciones graves de las vías respiratorias bajas. Verónica siempre visita a Mariella cuando está hospitalizada. Verónica desea recibir la vacuna intramuscular contra la gripe estacional porque está convencida de que aumentar la inmunidad colectiva es fundamental para pacientes

como Mariella. Sus padres son escépticos respecto de la vacunación.

Circunstancias contextuales: El pediatra primero deberá abordar los temas de variabilidad del contexto. La enfermedad puede, en sí misma, ser importante para Verónica. No obstante, las consecuencias en niños sanos son limitadas. Los efectos secundarios de la vacuna son inocuos: incluyen infecciones leves de las vías respiratorias y fiebre, y lo más probable es que no representen una amenaza para su autonomía en desarrollo. No se ha probado que las vacunas intranasales sean eficaces. Brindar información basada en la evidencia descartará problemas relacionados con la falta de conocimiento sobre salud. La idoneidad de la niña y de los padres para tomar decisiones puede examinarse con herramientas estandarizadas. La bibliografía sugiere que un niño de diez años de edad no siempre está capacitado para razonar sabiamente en este contexto.

Circunstancias existenciales: Por el otro lado, la exposición que Verónica ha tenido a los peligros de la gripe entre los pacientes con AME ha aumentado su conciencia respecto del tema. En su conversación con Verónica, el pediatra desechó las dudas respecto de su idoneidad para tomar decisiones. Aparentemente, la edad cronológica no es la dimensión más importante.

Verónica es una persona sana, de modo que no surgiría ningún problema importante relacionado con la vacunación. Según las recomendaciones nacionales, la vacuna debería aplicarse cada año a todos los niños desde los dos hasta los seis años de vida.

Circunstancias conceptuales: El caso aborda, fundamentalmente, el cambio de paradigma de la cura a la atención. La vacunación puede, sin duda, aumentar la inmunidad colectiva y el bienestar de Verónica no corre ningún riesgo.

Por otro lado, los padres de Verónica expresan preocupación respecto de su ausentismo escolar. Según

TABLA 1. Ejemplos de circunstancias que deben abordarse al aplicar el modelo

Circunstancias contextuales	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad del contexto • Naturaleza de la enfermedad, probabilidades de cura, urgencia, pronóstico y consecuencias para la autonomía en desarrollo del niño. • Propiedades de los diagnósticos o los tratamientos ofrecidos y consecuencias para la autonomía en desarrollo del niño. • Tratamientos o métodos de diagnóstico alternativos que se ofrecerán y consecuencias para la autonomía en desarrollo del niño. • Nivel de conocimientos sobre salud que tienen el niño y los padres. • Capacidades del niño y los padres para tomar decisiones. • Considerar el inconveniente de las falsas generalizaciones.
Circunstancias existenciales	<ul style="list-style-type: none"> • De qué manera la enfermedad en sí misma puede cambiar las ideas y la idoneidad para tomar decisiones tanto del niño como de los padres. • De qué manera el tratamiento y los tratamientos alternativos pueden cambiar las ideas y la idoneidad para tomar decisiones tanto del niño como de los padres. • Efecto del conocimiento previo o de la exposición previa a la enfermedad o el tratamiento sobre el nivel de conocimientos de salud del niño y los padres. • Considerar las diferencias institucionales o sociales que afectan la transferibilidad de un tratamiento o terapia en otro contexto.
Circunstancias conceptuales	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio de paradigma: de la cura a la atención, y cómo se aplica en el caso. • Respeto por la no maleficencia, si no por la beneficencia, del niño y la familia. • Respeto por la medicina basada en la evidencia cuando se establecen indicaciones.
Circunstancias socio-éticas	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe el problema de que el bien del individuo o el bien médico estén viéndose perjudicados por el bien común? • ¿Existe algún problema respecto del interés de los padres? • ¿Existe algún problema respecto de los motivos del niño? • ¿Existe algún problema respecto de la exposición de antecedentes familiares o de información sobre terceros? • ¿Existe algún problema ético respecto de la financiación del tratamiento o del diagnóstico? • ¿Quién se hace cargo de los costos? • ¿Es un caso de absolutización de la autonomía? • ¿Es un caso en el que se actúa sin respetar un marco de justicia (legal, de derechos humanos y distributiva)?

parece, Verónica ha faltado a clase con frecuencia en las últimas semanas. En este momento, su asistencia es regular. A la madre le preocupa que Verónica pueda presentar fiebre y necesite quedarse en casa después de la vacunación. Es posible que Verónica no pueda terminar su curso si vuelve a surgir el tema del ausentismo en la escuela.

Circunstancias socio-éticas: El pediatra deberá abordar concienzudamente el tema del ausentismo escolar, que pone en riesgo la autonomía en desarrollo de Verónica. No hay problemas con respecto al interés de los padres. Sin embargo, las razones de Verónica deberán

volver a evaluarse, posiblemente, conversando con ella a solas. Verónica lamenta faltar a clase, y afirma que la solidaridad es su única razón. Se sentiría satisfecha si recibiera la vacuna durante las vacaciones de invierno, de modo que no tuviera que faltar a la escuela a causa de una infección posterior a la vacunación.

Verónica desea pagar ella misma la vacuna, usando un dinero que ella y Mariella reunieron. Excepto por el hecho de que el pediatra ahora conoce la situación de Mariella, no hay ningún otro problema respecto de la exposición de antecedentes familiares o información sobre

TABLA 2. Estudio del caso vacuna contra el virus papiloma humano

Circunstancias contextuales	<ul style="list-style-type: none"> • Los tipos de cáncer causados por el VPH presentan un riesgo grave de una enfermedad que con frecuencia no puede curarse correctamente, y que puede prevenirse con eficacia mediante la vacuna contra el VPH. • En Argentina, la cobertura de la vacuna es alta. Se espera lograr un aumento significativo de la inmunidad colectiva en las próximas décadas. • La prevención de la transmisión vaginal, por ejemplo, a través del uso de preservativo, con frecuencia no previene las manifestaciones orofaríngeas. • La inactividad sexual o la abstinencia son presentadas como alternativas por la niña misma. Sin embargo, esta alternativa es, sin duda, una restricción para su desarrollo futuro, tanto personal como social, y también para su autonomía en desarrollo. • En este caso, el problema parece ser el temor nacido del desconocimiento de temas de salud. • En casos como este, la charla privada con el pediatra es una herramienta muy importante, que debe ser utilizada.
Circunstancias existenciales	<ul style="list-style-type: none"> • No hay ninguna enfermedad subyacente ni experiencia previa que pudiera influir en la idoneidad de la niña para tomar decisiones ni en su nivel de autonomía. • Wenzeslava no estuvo expuesta anteriormente a enfermedades causadas por el VPH. Sin embargo, sí estuvo expuesta a información falsa sobre los posibles efectos secundarios de la vacuna. • Existen diferencias sociales obvias entre los dos contextos. La vacuna contra el VPH forma parte de un programa cuya implementación ha sido un éxito en Argentina, pero no ha sido así en muchos otros países. Es necesario tratar minuciosamente los problemas de comunicación o la falta de confianza asociados con la naturaleza intercultural de la interacción pediatra-paciente.
Circunstancias conceptuales	<ul style="list-style-type: none"> • El respeto por la no maleficencia de la niña es fundamental. Wenzeslava debe tener garantías de que los efectos secundarios que teme no están asociados a la vacuna contra el VPH. Sin embargo, se le dará información sobre todos los efectos secundarios que sí son reales, incluidos aquellos que sean extremadamente infrecuentes. • La prevención de los tipos de cáncer generados por el VPH refleja el respeto por la beneficencia y también por la medicina basada en la evidencia. • Cambio evidente de paradigma: de cura a atención. Wenzeslava no recibirá la vacuna con la intención de administrar el tratamiento de inmediato. Ella entenderá cuáles son los beneficios personales y sociales de esta decisión, y podrá recibir la vacuna más adelante. • La negociación con la niña sería una herramienta útil.
Circunstancias socio-éticas	<ul style="list-style-type: none"> • Que el bien del individuo o el bien médico estén viéndose perjudicados por el bien común no es motivo de preocupación. • Ni el interés de los padres ni los motivos de la niña son motivo de preocupación. • No hay problema respecto de la exposición de antecedentes familiares o de información sobre terceros. • La financiación del tratamiento o del diagnóstico no es motivo de preocupación. • No es un caso de absolutización de la autonomía, y el marco de justicia se ha respetado en todo momento.

terceros. El marco de justicia se respetó en todo momento.

Por lo tanto, podríamos llegar a la conclusión de que la participación del pediatra y del niño en el marco de la relación de orientación-cooperación condujo a un compromiso que impulsa la autonomía de Verónica, dado que su asistencia a clases no se puso en peligro y que ella misma contribuye económicamente a su tratamiento. Los motivos de preocupación de los padres se consideraron con seriedad y se resolvieron eficazmente. Su decisión final refleja la aceptación de la capacidad de resolución de Verónica.

Caso 2: Vacuna contra el virus papiloma humano

El virus papiloma humano (VPH) suele ser causa de cáncer en las mujeres en edad de procrear. Desde 2011, la vacuna contra el VPH se ofrece como parte del programa nacional de vacunación en Argentina, y la tasa de cobertura es alta.^{34 34} Wenzeslava es una joven de 15 años, inmigrante búlgara. Su familia se mudó a la Argentina hace un par de meses. Sus padres quieren que Wenzeslava se vacune. Sin embargo, ella se niega, y su argumento es que aún no está sexualmente activa. En una conversación privada con el pediatra, sin embargo, admite que tiene temor por los posibles efectos secundarios. Wenzeslava oyó que, en Bulgaria, una niña desarrolló granulomatosis de Wegener después de vacunarse contra el VPH. Si bien no había una relación causal entre ambos eventos, las críticas de los medios de comunicación búlgaros sobre la vacuna han fortalecido el alto escepticismo^{35 35} que ya existía.

En la Tabla 2 se resumen las circunstancias que debieron abordarse.

En este caso, identificamos problemas de desconocimiento de la salud, temor inducido por los medios de comunicación que se oponen a una vacuna contra un agente de transmisión sexual, problemas respecto de la interacción intercultural, barreras idiomáticas y probable falta de confianza en su nuevo pediatra. El pediatra deberá abordar todos estos aspectos de manera minuciosa. Los padres entienden la indicación y están a favor del tratamiento. Por el otro lado, no puede ignorarse el argumento esgrimido por Wenzeslava respecto de que no está sexualmente activa. La niña está en una edad en que se la considera idónea para tomar decisiones como esa (y seguramente lo es).

La negociación parece ser la salida. El pediatra informará cuáles son los beneficios y los riesgos de la vacuna, y programará una cita para volver a evaluar la situación, por ejemplo, seis meses después. Deberá dejarse en claro que es absolutamente recomendable que se vacune

cuando planee estar sexualmente activa. Se debe informar a los padres que, llegado el caso, la vacuna puede aplicarse incluso sin que ellos participen en la decisión.

CONCLUSIONES

Creamos un modelo para explorar los problemas que surgen con el desarrollo de la autonomía y la tensión con el paternalismo, impulsado tanto por la autoridad del pediatra como la de los padres. Este modelo deberá servir de base para el diálogo interdisciplinario entre los actores involucrados, como pediatras, médicos de salud pública, especialistas en ética, padres e, incluso, los mismos niños. Al aplicar el modelo, deberán evaluarse con sentido crítico las circunstancias contextuales, existenciales, conceptuales y socio-éticas. ■

Agradecimiento

Agradecemos profundamente a quienes participaron en el congreso anual del proyecto "Children's well-being and child-protection: An analysis of the normative principles of children's well-being" (Bienestar y protección infantil: análisis de los principios normativos del bienestar infantil), llevado a cabo en Göttingen, del 4 al 6 de octubre de 2016, por su opinión sobre un borrador anterior de este modelo. Agradecemos su apoyo a la Dra. Kruthika Thangavelu, la Dra. Mahima Venkateswaran y la Dra. Verónica Maurino.

REFERENCIAS

1. Subcomisión de Ética Clínica. Sociedad Argentina de Pediatría. The principle of autonomy in pediatrics under the new Civil and Commercial Code of the Nation: a communication of the Subcommittee on Clinical Ethics. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):485-8.
2. Gahr M. Patientenverfügungen von Minderjährigen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(4):375-378.
3. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 7th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
4. O'Neill O. Autonomy and trust in bioethics. *J R Soc Med* 2002;95(8):423-4.
5. Carse AL, Nelson HL. Rehabilitating care. *Kennedy Inst Ethics J* 1996;6(1):19-35.
6. Elliott BA, Gessert CE, Peden-McAlpine C. Family decision-making in advanced dementia: narrative and ethics. *Scand J Caring Sci* 2009;23(2):251-8.
7. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual Health Res* 2005;15(9):1277-88.
8. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ* 1994;309(6948):184-8.
9. O'Neill O. Public health or clinical ethics: thinking beyond borders. *Ethics Int Aff* 2002;16(2):35-45.
10. Bagattini A. DFG-Projekt: Kindeswohl und Kinderschutz - Analyse der normativen Grundlagen des Kindeswohls. 2017. [Acceso: 15 de noviembre de 2017] Disponible en: <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/263376822>.

11. Russell ST, Bakken RJ. Development of autonomy in adolescence. Cooperative Extension, Institute of Agriculture and Natural Resources, University of Nebraska-Lincoln; 2002. [Acceso: 15 de noviembre de 2017] Disponible en: <http://www.basicknowledge101.com/pdf/Development%20of%20Autonomy%20in%20Adolescence.pdf>
12. Giubilini A, Minerva F. After-birth abortion: why should the baby live? *J Med Ethics* 2013;39(5):261-3.
13. Schapiro T. What Is a Child? *Ethics* 1999;109(4):715-38.
14. Tristram E. The foundations of bioethics. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996.
15. Jaworska A. Caring, minimal autonomy, and the limits of liberalism. In: Lindemann H, Verkerk M, Walker M eds. *Naturalized Bioethics: Toward Responsible Knowing and Practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009: 80-105.
16. Piaget J. Piaget's theory. In: Mussen P (ed). *Handbook of child psychology*. 4th ed. New York: Wiley; 1983.
17. Hein IM, De Vries MC, Troost PW, et al. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015;16(1):76.
18. Hein IM, Troost PW, Lindeboom R, et al. Key factors in children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015;16(1):74.
19. Wiesemann C. *Moral Equality, Bioethics and the Child*. Switzerland: Springer; 2016.
20. Affdal AO, Moutard ML, Billette de Villemeur T, et al. Le difficile passage à l'âge adulte en matière de soins: l'exemple de l'épilepsie. *Arch Pediatr* 2015;22(4):337-42.
21. Nichol J, Thompson EA, Shaw A. Beliefs, decision-making, and dialogue about complementary and alternative medicine (CAM) within families using CAM: a qualitative study. *J Altern Complement Med* 2011;17(2):117-25.
22. Brennan S, Noggle R. The moral status of children: Children's rights, parents' rights, and family justice. *Soc Theor Pract* 1997;23(1):1-26.
23. Strasser M. The new paternalism. *Bioethics* 1988;2(2):103-17.
24. Komrad MS. A defence of medical paternalism: maximising patients' autonomy. *J Med Ethics* 1983;9(1):38-44.
25. Karlsson K. Handling dilemmas of self-determination in 'user-centred' rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2007;29(3):245-53.
26. Pellegrino ED, Thomasma DC. The conflict between autonomy and beneficence in medical ethics: proposal for a resolution. *J Contemp Health Law Policy* 1987;3:23-46.
27. Kuther TL, Posada M. Children and adolescents' capacity to provide informed consent for participation in research. *Adv Psychol Res* 2004;32:163-73.
28. Rossi WC, Reynolds W, Nelson RM. Child assent and parental permission in pediatric research. *Theor Med Bioeth* 2003;24(2):131-48.
29. Sibley A, Pollard AJ, Fitzpatrick R, et al. Developing a new justification for assent. *BMC Med Ethics* 2016;17:2.
30. Simpson C. Supporting the Developing Autonomy of Youth Patients: Reflections on the Role of Healthcare Providers. In: Zlotnik Shaul R. (ed). *Paediatric Patient and Family-Centred Care: Ethical and Legal Issues*. New York: Springer; 2014. Págs.175-84.
31. Harrison C, Kenny NP, Sidarous M, et al. Bioethics for clinicians: 9. Involving children in medical decisions. *CMAJ* 1997;156(6):825-8.
32. Kloep M, Hendry LB. Letting go or holding on? Parents' perceptions of their relationships with their children during emerging adulthood. *Br J Dev Psychol* 2010;28(Pt 4):817-34.
33. Goering S. Postnatal reproductive autonomy: promoting relational autonomy and self-trust in new parents. *Bioethics* 2009;23(1):9-19.
34. Patel H, Wilson E, Vizzotti C, et al. Argentina's Successful Implementation Of A National Human Papillomavirus Vaccination Program. *Health Aff (Millwood)* 2016;35(2):301-8.
35. Petrova D, Brunton CG, Jaeger M, et al. The Views of Young Women on HPV Vaccine Communication in Four European Countries. *Curr HIV Res* 2015;13(5):347-58

Developing child autonomy in pediatric healthcare: towards an ethical model

Kyriakos Martakis, MD, MSc,^{a,b,c} Helmut Brand, MD, PhD^a and Peter Schröder-Bäck, PhD^{a,d}

ABSTRACT

The changes initiated by the new National Civil and Commercial Code in Argentina underline the pediatric task to empower children's and adolescents' developing autonomy. In this paper, we have framed a model describing autonomy in child healthcare.

We carried out a literature review focusing on i) the concept of autonomy referring to the absolute value of the autonomous individual, and ii) the age-driven process of competent decision-making development.

We summarized our findings developing a conceptual model that includes the child, the pediatrician and the parents. The pediatrician-child relationship is based on different forms of guidance and cooperation, resulting in varying levels of activity and passivity. Parental authority influences the extent of autonomy, based on the level of respect of the child's moral equality.

Contextual, existential, conceptual, and social-ethical conditions shall be considered when applying the model to facilitate dialogue between pediatricians, children, parents and other actors.

Key words: Adolescent; Child; Personal Autonomy; Pediatrics; Healthcare provider.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e401>

- a. Department of International Health, School CAPHRI (Care and Public Health Research Institute), Maastricht University, the Netherlands
- b. Children's and Adolescents' Hospital, and
- c. Center of Prevention and Rehabilitation. University Hospital of Cologne, Cologne, Germany
- d. Faculty of Human and Health Sciences, University of Bremen, Germany

To cite: Martakis K, Brand H, Schröder-Bäck P. Developing child autonomy in pediatric healthcare: towards an ethical model. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e401-e408.

INTRODUCTION

The changes initiated by the new National Civil and Commercial Code bear significant implications in the pediatric routine, according to the Subcommittee of Clinical Ethics of the Argentinean Pediatric Society (SAP).¹ Children and adolescents are regarded competent regarding decisions relevant to their health from the age of thirteen, while informed consent and assent of the child are gaining importance in the pediatric practice. Along with other national pediatric societies, SAP has underlined the pediatric task to empower child

autonomy.^{1,2} In this paper we have focused on the concept of "respect for autonomy" and the relevant challenges in pediatric healthcare.^{3,4}

First, it is contested from which age autonomy is sufficiently developed for children's decisions to be respected. Second, the classical dipole (physician - patient) is replaced by a triangle of actors (child/adolescent, pediatrician, parents).⁵ This is similar to challenges with autonomy when dealing with less autonomous adults, represented by guardians.⁶ In our case though, autonomy is still developing.

Thus, the objective was to present a model depicting developing autonomy in child healthcare. This is meant to be useful to understand normative implications of child autonomy and to facilitate discussion.

METHODS

We conducted a literature search and carried out a directorial content analysis.⁷ We examined concepts and models that have strongly influenced the conception of autonomy, including the topic of paternalism, defined as overruling autonomy for a person's assumed benefit. We documented relevant information in a corpus and studied the data using digital methods of qualitative analysis, following three study themes: pediatrician-child, parent-child and pediatrician-parent relationship. We limited our study in situations that include these actors interacting within a frame of justice, where legal, human rights-based and distributive justice⁸ as well as the public health good⁹ are respected.

Further, the model was developed synthesizing the key findings (Figure 1). The model underwent several phases of refinements,

E-mail address:
Kyriakos Martakis,
MD, MSc:
kyriakos.martakis@
maastrichtuniversity.nl

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-18-2017
Accepted: 11-8-2017

including a presentation at the meeting of the German Research Foundation's (DFG) Network: "Children's well-being and child-protection: An analysis of the normative principles of children's well-being"¹⁰ on October 4th-6th 2016 in Göttingen (Germany).

RESULTS

In the following we presented what we found to be relevant to the study question, ordered according to four themes: a. autonomy and the child's moral completeness, b. the parental role, c. the pediatrician's role and d. beneficence and the medical good.

How complete is complete?

Autonomy development includes increasing levels of self-governance. Thorough decisions, self-reliance and balancing parental pressure and peer pressure are key elements of this process.¹¹ Several authors argue that autonomy and wholeness for the pediatric patient have not been achieved yet. This may be explained either by radical theories that deny the child's moral worth¹²⁻¹⁴ or through the theory of minimal autonomy, which absolutize the importance of chronological age.¹⁵ The age-driven character may resemble to Piaget's controversial theory of cognitive development.¹⁶ Interestingly, recent studies on children's decision-making competences suggest that individuals from the age of twelve years shall be judged as competent to provide informed consent.¹⁷ Thus, intelligence could complement age as key factor in children's competence to consent to research.¹⁸

Besides, the principle of 'moral equality' presents a revolutionary approach. Indeed, the principle of 'respect to autonomy' not only equalizes the moral worth of the child of any age and the parents, but also of humans of all ages. The parental role is established on the child's natality, on which the child's trust follows and is safeguarded by the parents' respect and love, guiding them to fulfill the child's needs. Denial of the child's moral worth, unintended (child neglect) or intended (child abuse) signals a betrayal. Rather, an agenting child can only be raised once the child's moral autonomy is respected by the parents.¹⁹

Does authority make a parent?

Parental authority and family interests influence the extent of a child's autonomy. For instance, overprotective parenting has been

reported to weaken the child's capacity for developing autonomy, with varying effects according to the child's age and degree of physical and cognitive abilities.²⁰ Considering the relevance of age and intelligence for cognitive development of children, such overprotective parenting styles can only be counterproductive.¹⁸ On the contrary, open discussions within the family and participation in family focus groups –sometimes even leading to the children questioning their parents' choices– can be an important means of developing autonomy.²¹

Parenting styles vary from absolute authoritarian paradigms^{12,14} to stewardship²² and libertarian concepts.¹⁹ The first ones, comprising expressions of moral adultism, may even conclude that children are parental property, and parents for instance may even decide if their infants should keep living.¹² Modern libertarian parenting concepts, however, are based on the principle of trust and the respect of the child's equal moral worth.¹⁹

The role of the pediatrician

The dynamic pediatrician-child relationship is based on guidance and cooperation. Thus, the pediatrician may show a higher or lower level of authority, resulting in stronger or weaker forms of medical paternalism, from authoritarian, coercive, limited, to libertarian.²³

According to traditional paternalism models, the physician acts for the patient's good (beneficence), and is qualified to act on behalf of the patient, even without the patient's consent or in opposition to his or her uttered will. A passive patient merely recognizes the physician's authority.²⁴ However, the paradigm shift to a less paternalistic medical behavior leads to varying levels of activity and passivity of both actors. In this context, paternalism can be directly associated with the extent of the child's autonomy. Authoritarian paternalism is less likely to boost decision-making competences. Libertarian paternalism though, is the force that intensively facilitates mutual pediatrician-child participation in decision-making, maximizing the child's capacity to be autonomous.²⁵ Pellegrino underlines that the pediatrician-patient relationship is about restoring lost wholeness and autonomy.²⁶ Indeed, the pediatrician not only should facilitate a restoration, but also stimulate the further autonomy development, especially because illnesses existentially limit children's autonomy.

Further, informed assent and consent are important tools deriving from libertarian paternalism, facilitating pedagogically the child's agenting role.^{27,28} This role is based on the fact that children are capable of moral feelings at every age, and can act in accordance with them in ways that others can understand and share.¹⁹ Thus, the pediatrician has an obligation to explain using age-appropriate terminology and to ask for assent of competent children and adolescents.²⁹

Furthermore, pediatricians co-coordinate the parent-child interaction.³⁰ Focusing on the child within its family, pediatricians facilitate the interdisciplinary work needed to assist autonomy-strengthening parenting.³¹ This shall not lead to a compensating rise of medical paternalism. Apart from obligations to the "emerging adult", pediatricians have obligations towards the parents, including openness to discussion, consent or even negotiating responsibilities among family members, or the care-giving team and the parents.^{29,32} Thus, rights deriving from parental authority, rights of new parents and the child's autonomy need to be well balanced when juxtaposed.³³

Finally, the pediatrician's role is critical in cases of absolute irreconcilability between parents and children. Indeed, it is crucial to have the right to request an intervention of the local agency for child and youth welfare, to consult an ethics committee, or even to initiate a legal intervention.¹ Pediatricians though, do not always enjoy adequate societal and legal support, that would allow them to utilize such tools.²

Medical good

Benevolence and non-maleficence²⁶ are argued to be drivers for paternalism. In healthcare setting, child, physician and parents are freely interacting for the medical good of the first.¹⁹ Thus, all actors aim at the maximization of net benefits and minimization of net harms dictated by different motives. Fiduciary interest is the driving force of the pediatrician and the parents, while self-interest is the respective child's motive.⁴

Drawing the model

The terminology describing autonomy development varies in the literature, depicting differences in the stance of academicians. In fact, the terms 'future' and 'developing' autonomy are often used interchangeably. In our opinion, this is not fully correct. 'Future' autonomy is static, illusionary, ignoring the child by simply referring

to the adult-to-be. Deriving from moral adultism, it does not represent the kind of autonomy that should be prioritized. On the contrary, 'developing' refers to a dynamic process leading to autonomy through trust and care, guidance and cooperation. Aim should not be the mere preparation for an autonomous adulthood, but the safeguarding of autonomy every step of the way from infancy, through adulthood.

Further, two main and somehow contradicting ideas associated with autonomy are depicted in the literature. First, reflecting the idea of Kantian autonomy, the concept of autonomy refers to the absolute value of the autonomous individual.¹⁹ The second one reflects the age-driven process of competent decision-making development, as presented by Beauchamp and Childress.³

Thus, is chronological age that relevant for the autonomy development? In our opinion, the child's developmental age, summarizing the factors of age and cognitive development, could be the key to assess the development of functions associated with autonomy, such decision-making competences. For this reason, we have included both ideas in the model (*Figure 1*) using the moral equality axis, pronouncing that all children have the same moral value despite their different competences, as well as the "developmental age"-driven decision-making competence axis. Future research shall consider the children's developmental, and not chronological age, utilizing appropriate assessing tools.

Attempting to graphically display different levels of paternalism against the extent of autonomy, utilizing a guidance-cooperation line as the main axis, we realized that libertarian paternalism shall be the paradigm to actively promote the children's developing autonomy. Pediatricians shall cooperate with the parents to empower young patients in their voyage to autonomy.

While applying the model, a series of conditions needs to be addressed. Pellegrino classified them as contextual, existential, conceptual, and socio-ethical.²⁶ Relevant emerging topics to be considered are summarized in *Table 1*.

Implementation

In the following two cases that pronounce different aspects, we have exemplified autonomy-related challenges, discussing them along the different constructed conditions as laid out in the model.

FIGURE 1. Conceptual model for developing autonomy in child healthcare

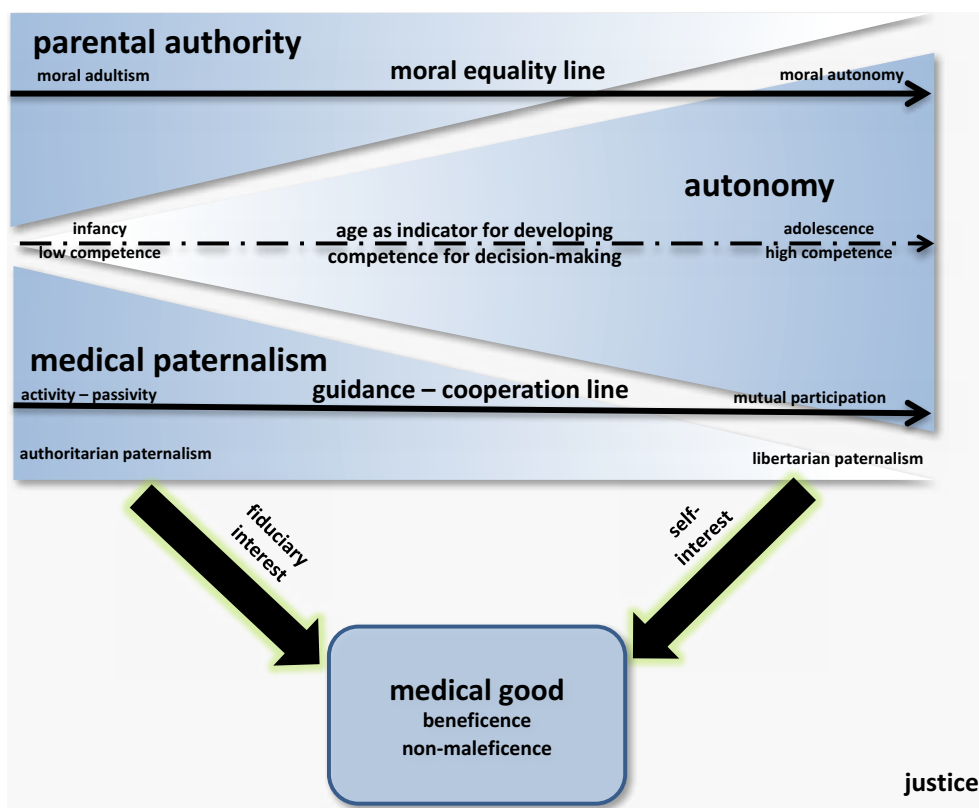


TABLE 1. Exemplary conditions to be addressed when applying the model

Contextual conditions

- Context variability:
- Nature of the disease, curability, urgency, prognosis and consequences for the child’s developing autonomy.
- Properties of the offered diagnostics or therapy and consequences for the child’s developing autonomy.
- Alternative therapies or diagnostic methods to be offered and consequences for the child’s developing autonomy.
- Health-literacy level of the child and the parents.
- Decision-making competences of the child and the parents.
- Consider the pitfall of false generalizations.

Existential conditions

- How the disease itself may change the ideas and the decision-making competence of the child and the parents.
- How the treatment as well as the alternative treatments may change the ideas and decision-making competence of the child or the parents.
- The effect of prior knowledge or exposition to the disease or therapy on the health-literacy level of the child and the parents.
- Consider institutional or societal differences that have implications on the transferability of a treatment or therapy in another setting.

Conceptual conditions

- Paradigm shift: from cure to care and how is it applied in the case.
- Respect for non-maleficence, if not for beneficence of the child and the family.
- Respect for evidence based medicine when setting indications.

Socio-ethical conditions

- Are there concerns that the individual good, the medical good are suffering from the common good?
- Are there concerns regarding the interest of the parents?
- Are there concerns regarding the motives of the child?
- Are there concerns regarding the exposition of family history or third-party information?
- Are there ethical concerns about the financing of the treatment or diagnostics? Who bears the cost?
- Is there a case of absolutization of autonomy?
- Is there the case of acting without respecting the frame of justice (legal, human rights-based and distributive)?

Case 1: Influenza vaccine

Veronica is a ten-year-old girl. Her best friend Mariella, a patient with spinal muscle atrophy (SMA) type III, suffers often from critical infections of the lower respiratory tract. Veronica always visits Mariella during her hospital stays. Veronica wishes to receive the intramuscular seasonal influenza vaccine, because she is convinced that increasing herd immunity is critical for patients like Mariella. Her parents are skeptical about the vaccination.

Contextual conditions: The pediatrician shall first address issues of context variability. The disease itself may be relevant for Veronica. Nevertheless, the consequences among healthy children are limited. The vaccine side-effects are harmless, including mild infections of the respiratory tract and fever, most probably not threatening her developing autonomy. Alternative intranasal vaccines have not been proven effective. Providing evidence based information will rule out our health literacy problems. The decision-making competences of the child and parents may be examined using standardized tools. The literature suggests that a ten-year-old child is not always competent to reason wisely in this context.

Existential conditions: On the other hand, Veronica's exposition to influenza-related hazard among SMA patients has increased her awareness. During the discussion with Veronica the pediatrician ruled out doubts regarding her decision-making competence. Chronological age is apparently not the leading dimension.

Veronica is a healthy individual, thus, no relevant concerns regarding the vaccination emerge. According to national recommendations, the vaccine should be provided annually to all children from the second till the sixth year of life.

Conceptual conditions: The case most definitely addresses the paradigm shift from cure to care. The vaccination can effectively increase herd immunity and Veronica's good is not in danger.

Further, Veronica's parents express concerns regarding her school absenteeism. It looks like Veronica has often failed attending school in the last weeks. Currently her school attendance is regular. The mother is worried, that Veronica may get fever and need to stay at home following the vaccination. Veronica may fail to finish the class, in case the school absenteeism emerges again.

Socio-ethical conditions: The pediatrician shall thoroughly address school absenteeism that endangers Veronica's developing autonomy. No concerns about the parents' interest are raised. Veronica's motives though, shall be re-evaluated,

probably discussing with her alone. Veronica regrets failing to visit school, and confirms solidarity as her only motive. She would be happy to receive the vaccine during winter holidays, so that she may not need to miss school because of an infection following the vaccination.

Veronica wants to finance the vaccine herself, using pocket money she and Mariella have collected. Except from the fact that the pediatrician now knows about Mariella's condition, there is no additional concern regarding the exposition of family history or third-party information. The frame of justice has always been respected.

Thus, we would conclude that the mutual participation of the pediatrician and the child according to the relationship of guidance-cooperation, led to a compromise, that boosts Veronica's autonomy, since her school participation has not been endangered and that she financially contributes for the treatment. The parents' concerns have been taken into serious consideration and were resolved efficiently. Their final decision reflects an acceptance of Veronica's agenting function.

Case 2: Human papilloma virus vaccine

Human papilloma virus –HPV– driven cancer is frequent in women of reproductive age. Since 2011 the HPV vaccine is offered as part of the national vaccination program in Argentina and the coverage rate is high.³⁴ Wenzeslava is a fifteen-year-old migrant girl from Bulgaria. Her family moved to Argentina a few months ago. Her parents wish that she receives the vaccine. She refuses though, arguing that she is not sexually active yet. In a private talk with the pediatrician, she admits being scared of potential side-effects. Wenzeslava has heard that a girl in Bulgaria developed a lethal Wegener's granulomatosis after HPV immunization. Although there was no causal relation between the two events, vaccination criticism in the media has strengthened the already high vaccine skepticism³⁵ in Bulgaria.

The conditions to be addressed have been summarized in Table 2.

In this case we identify issues of health illiteracy, fear induced by anti-vaccination attitudes in media, regarding a vaccine against a sexually transmitted agent, problems regarding the intercultural interaction, language barriers and probably lack of trust towards her new pediatrician. All these shall be thoroughly addressed by the pediatrician. The parents

understand the indication and back the treatment. On the other hand, Wenzeslawa's argument of not being sexually active yet, shall not be ignored. The girl is in an age that she is regarded, and most probably she is, competent of taking such decisions.

A negotiation seems appealing. The pediatrician shall inform about vaccine benefits and risks and plan an appointment to re-evaluate the situation for instance six months later. It shall be underlined that it is absolutely advisable for her to be immunized by the time she intends to be sexually active. The parents shall be already informed that in such a case, the vaccine may be applied even without their involvement.

CONCLUSIONS

We introduced a model to explore issues of developing autonomy and the tension with

paternalism, driven by both pediatric and parental authority. This model shall support the interdisciplinary dialogue between involved actors, such as pediatricians, public health practitioners, ethicists, parents as well as the children themselves. Contextual, existential, conceptual, and socio-ethical conditions should be critically considered when applying the model. ■

Acknowledgement

We are grateful to the participants of the annual conference of the project "Children's well-being and child-protection: An analysis of the normative principles of children's well-being" (Göttingen, 4-6 Oct. 2016) for feedback on an earlier draft of this model. We are thankful to Dr. Kruthika Thangavelu, Dr. Mahima Venkateswaran as well as PD Dr. Veronica Maurino for their support.

TABLE 2. Case study: Human papilloma virus vaccine

Contextual conditions

- HPV-driven cancers present a serious risk for an often not adequately curable condition, that can be effectively prevented with the HPV vaccine.
- The vaccine coverage is high in Argentina. It is expected to lead to a significant increase of the herd immunity in the coming decades.
- Prevention of vaginal transmission, e.g. using condoms, often does not prevent from oropharyngeal manifestations.
- Sexual inactivity or abstinence is presented as alternative from the girl herself. However, this alternative is definitely restrictive for her future personal and social development, as well as her developing autonomy.
- In this case, health illiteracy-driven fear is the apparent problem.
- The private talk with the pediatrician is a very important tool to be utilized in such cases.

Existential conditions

- There is no underlying condition or prior experience that could influence the girl's decision-making competence or level of autonomy.
- Wenzeslawa has no prior exposition to HPV-driven diseases. She has been exposed though to false information regarding potential side-effects of the vaccine.
- There are apparent societal differences between the two settings. The HPV vaccine is a successfully implemented program in Argentina, but this is not always the case in a lot of other countries. Problems in the communication or lack of trust, associated with the intercultural character of this pediatrician-patient interaction need to be addressed very thoroughly.

Conceptual conditions

- The respect for non-maleficence of the girl is crucial. Wenzeslawa needs to be reassured, that the side-effect she is scared for is not associated with the HPV vaccine. However, she shall be informed about all true side-effects, including the extremely rare serious ones.
- The prevention of HPV-driven cancers reflects the respect for beneficence as well as for evidence based medicine.
- Apparent paradigm shift from cure to care. Wenzeslawa shall not be vaccinated for the sake of performing the treatment immediately. She shall understand the personal and societal benefits of this decision and she may receive it in the future.
- Negotiation with the girl could be a useful tool.

Socio-ethical conditions

- There are no concerns that the individual good, or the medical good are suffering from the common good.
- There are no concerns regarding the interest of the parents or the motives of the child.
- There are no concerns regarding the exposition of family history or third-party information.
- There are no concerns about the financing of the treatment or diagnostics.
- There is no case of absolutization of autonomy and the frame of justice has always been respected.

REFERENCES

1. Subcomisión de Ética Clínica. Sociedad Argentina de Pediatría. The principle of autonomy in pediatrics under the new Civil and Commercial Code of the Nation: a communication of the Subcommittee on Clinical Ethics. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(5):485-8.
2. Gahr M. Patientenverfügungen von Minderjährigen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(4):375-378.
3. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
4. O'Neill O. Autonomy and trust in bioethics. *J R Soc Med* 2002;95(8):423-4.
5. Carse AL, Nelson HL. Rehabilitating care. *Kennedy Inst Ethics J* 1996;6(1):19-35.
6. Elliott BA, Gessert CE, Peden-McAlpine C. Family decision-making in advanced dementia: narrative and ethics. *Scand J Caring Sci* 2009;23(2):251-8.
7. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual Health Res* 2005;15(9):1277-88.
8. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ* 1994;309(6948):184-8.
9. O'Neill O. Public health or clinical ethics: thinking beyond borders. *Ethics Int Aff* 2002;16(2):35-45.
10. Bagattini A. DFG-Projekt: Kindeswohl und Kinderschutz - Analyse der normativen Grundlagen des Kindeswohls. 2017. [Consulta: 15 de noviembre de 2017] Disponible en: <http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/263376822>.
11. Russell ST, Bakken RJ. Development of autonomy in adolescence. Cooperative Extension, Institute of Agriculture and Natural Resources, University of Nebraska-Lincoln; 2002. [Consulta: 15 de noviembre de 2017] Disponible en: <http://www.basicknowledge101.com/pdf/Development%20of%20Autonomy%20in%20Adolescence.pdf>
12. Giubilini A, Minerva F. After-birth abortion: why should the baby live? *J Med Ethics* 2013;39(5):261-3.
13. Schapiro T. What Is a Child? *Ethics*. 1999;109(4):715-38.
14. Tristram E. The foundations of bioethics. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996.
15. Jaworska A. Caring, minimal autonomy, and the limits of liberalism. In: Lindemann H, Verkerk M, Walker M eds. *Naturalized Bioethics: Toward Responsible Knowing and Practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009: 80-105.
16. Piaget J. Piaget's theory. In: Mussen P (ed). *Handbook of child psychology*. 4th ed. New York: Wiley; 1983.
17. Hein IM, De Vries MC, Troost PW, et al. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015;16(1):76.
18. Hein IM, Troost PW, Lindeboom R, et al. Key factors in children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics* 2015;16(1):74.
19. Wiesemann C. *Moral Equality, Bioethics and the Child*. Switzerland: Springer; 2016.
20. Affdal AO, Moutard ML, Billette de Villemeur T, et al. Le difficile passage à l'âge adulte en matière de soins: l'exemple de l'épilepsie. *Arch Pediatr* 2015;22(4):337-42.
21. Nichol J, Thompson EA, Shaw A. Beliefs, decision-making, and dialogue about complementary and alternative medicine (CAM) within families using CAM: a qualitative study. *J Altern Complement Med* 2011;17(2):117-25.
22. Brennan S, Noggle R. The moral status of children: Children's rights, parents' rights, and family justice. *Soc Theor Pract* 1997;23(1):1-26.
23. Strasser M. The new paternalism. *Bioethics* 1988;2(2):103-17.
24. Komrad MS. A defence of medical paternalism: maximising patients' autonomy. *J Med Ethics* 1983;9(1):38-44.
25. Karlsson K. Handling dilemmas of self-determination in 'user-centred' rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2007;29(3):245-53.
26. Pellegrino ED, Thomasma DC. The conflict between autonomy and beneficence in medical ethics: proposal for a resolution. *J Contemp Health Law Policy* 1987;3:23-46.
27. Kuther TL, Posada M. Children and adolescents' capacity to provide informed consent for participation in research. *Adv Psychol Res* 2004;32:163-73.
28. Rossi WC, Reynolds W, Nelson RM. Child assent and parental permission in pediatric research. *Theor Med Bioeth* 2003;24(2):131-48.
29. Sibley A, Pollard AJ, Fitzpatrick R, et al. Developing a new justification for assent. *BMC Med Ethics* 2016;17:2.
30. Simpson C. Supporting the Developing Autonomy of Youth Patients: Reflections on the Role of Healthcare Providers. In: Zlotnik Shaul R. (ed). *Paediatric Patient and Family-Centred Care: Ethical and Legal Issues*. New York: Springer; 2014:175-84.
31. Harrison C, Kenny NP, Sidarous M, et al. Bioethics for clinicians: 9. Involving children in medical decisions. *CMAJ* 1997;156(6):825-8.
32. Kloep M, Hendry LB. Letting go or holding on? Parents' perceptions of their relationships with their children during emerging adulthood. *Br J Dev Psychol* 2010;28(Pt 4):817-34.
33. Goering S. Postnatal reproductive autonomy: promoting relational autonomy and self-trust in new parents. *Bioethics* 2009;23(1):9-19.
34. Patel H, Wilson E, Vizzotti C, et al. Argentina's Successful Implementation Of A National Human Papillomavirus Vaccination Program. *Health Aff (Millwood)* 2016;35(2):301-8.
35. Petrova D, Brunton CG, Jaeger M, et al. The Views of Young Women on HPV Vaccine Communication in Four European Countries. *Curr HIV Res* 2015;13(5):347-58.

Secuencia de bandas amnióticas, una actualización

An update on amniotic bands sequence

Dra. Eunice López-Muñoz^a y Dr. Luis E. Becerra-Solano^a

RESUMEN

La secuencia de bandas amnióticas es un desorden congénito caracterizado por anomalías craneofaciales, de la pared corporal y de las extremidades que pueden asociarse con bandas fibrosas fetoplacentarias. Su prevalencia ha sido reportada entre 0,19 y 8,1 por 10 000 nacimientos. Diversas teorías han tratado de explicar su etiología, sin embargo, ninguna, en forma individual, sustenta todas y cada una de las anomalías observadas, por lo que se ha considerado una entidad multifactorial. La identificación de anomalías (pre- y posnatalmente) sugestivas de secuencia de bandas amnióticas permite el abordaje diagnóstico para efectuar intervenciones terapéuticas oportunas que posibiliten la liberación de bandas amnióticas mediante fetoscopia con recuperación de la perfusión de la porción distal de la extremidad involucrada o bien la reparación quirúrgica posnatal y para otorgar asesoramiento genético. Este artículo ofrece una actualización sobre aspectos epidemiológicos, teorías etiológicas, factores de riesgo, características clínicas, diagnóstico (que incluye el diagnóstico prenatal), asesoramiento genético, abordaje terapéutico y pronóstico de esta entidad.

Palabras clave: bandas amnióticas, anillo de constricción.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e409>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e409>

- a. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecoobstetricia N° 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Correspondencia:
Dra. Eunice López-Muñoz:
astridkaryme2001@yahoo.com.mx

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-2017
Aceptado: 3-10-2017

Cómo citar: López-Muñoz E, Becerra-Solano LE. Secuencia de bandas amnióticas, una actualización. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e409-e420.

INTRODUCCIÓN

La secuencia de bandas amnióticas (*Amniotic Band Sequence*; ABS, por sus siglas en inglés) (OMIM %217100)¹⁻³ es un desorden congénito con anomalías fetales asociadas a bandas fibrosas fetoplacentarias que pueden conducir a disrupción, deformación o malformación⁴ sin un patrón anatómico consistente.^{5,6} Las anomalías se limitan a estructuras externas con o sin disrupción de la

pared corporal o malformaciones internas que varían en gravedad y localización.⁷⁻⁹ Algunos autores consideran por separado la ABS del complejo pared corporal-extremidades (*Limb Body Wall Complex*; LBWC, por sus siglas en inglés), defectos de la pared corporal (*Body Wall Defects*; BWD, por sus siglas en inglés) o complejo pared corporal (*Body Wall Complex*; BWC, por sus siglas en inglés),¹⁰⁻¹² mientras que otros los consideran parte de la misma enfermedad.¹³⁻¹⁶

Clasificación

Aun cuando se han propuesto diversas clasificaciones (*Tabla 1*), la *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) sugiere mencionar el término “bandas de constricción congénitas” o “bandas amnióticas” y acompañarlo de la descripción específica de cada anomalía congénita identificada.^{22,23}

Epidemiología

La prevalencia de ABS con o sin el LBWC o BWD es variable, pues se reporta de 0,1924 a 8,125 por 10 000 nacimientos. Esta variabilidad radica en diferentes definiciones, terminología, clasificación y población de estudio (*Tabla 2*).

La prevalencia es mayor en fetos de 9-20 semanas de gestación (178,5 en 10 000 casos)² y en óbitos (191 en 10 000 óbitos).³¹ Asumiendo que, aproximadamente, 20% de los embarazos identificados se pierden antes de las 20 semanas de gestación y 1% después de las 20, un estudio estimó que, de cada 100 casos con ABS, alrededor de 90 se abortaban espontáneamente, 5 eran óbitos y 5 nacían vivos, por lo que su frecuencia había sido subestimada.³¹

TABLA 1. Clasificaciones propuestas para la secuencia de bandas amnióticas

Referencia	Bases para la clasificación	Grupos
Pagon et al., 1979 ¹⁷	Localización y extensión del defecto de la pared corporal y características asociadas	Toraco- y/o abdominosquisis (fisura congénita de la línea media de la pared torácica y/o abdominal con protrusión visceral) con malformación craneal mayor, hendiduras faciales y bandas amnióticas Defectos de la línea media con la extremidad inferior derecha ausente/rudimentaria, aplasia/hipoplasia renal derecha y anomalías genitales Defectos de la pared abdominal lateral con anomalías del sistema nervioso central, genitales externos, ano imperforado y cordón umbilical corto
Seeds et al., 1982 ⁵	Región anatómica en la que se ubica el defecto	En las extremidades Craneofaciales Viscerales, que incluyen onfalocele y gastrosquisis
Van Allen et al., 1987 ¹⁸	Tipo de anomalías en las extremidades	Secundarias a la disrupción vascular y de tejido subyacente Secundarias a las bandas amnióticas o adhesiones Secundarias a las deformaciones vs. hemorragias
Moerman et al., 1992 ¹⁹	Presencia de bandas de constricción y defectos asociados	Bandas de constricción Bandas de constricción y defectos craneofaciales Defectos complejos, que incluyen defectos de la pared corporal con evisceración de órganos torácicos o abdominales (BWD o BWC)
Russo et al., 1993 ²⁰	LBWC y anomalías asociadas	LBWC con exencefalia/encefalocele, hendiduras faciales y bandas amnióticas o adhesión entre el defecto craneal y la placenta LBWC sin defectos craneofaciales, pero con anomalías urogenitales, atresia anal, meningocele lumbosacro, cordón umbilical corto o persistencia de celoma extraembrionario
Martínez-Frías, 1997, ¹¹ y Martínez-Frías, 2000 ¹²	Presencia o no de BWD	ABS con defecto de las extremidades, craneofacial o constricción digital BWD de cualquier causa (excepto onfalocele y gastrosquisis), que incluyen bandas amnióticas <ul style="list-style-type: none"> • Hendiduras graves de la pared abdominal, cordón umbilical corto/ausente o que se prolonga a la placenta
Jamsheer et al., 2009 ¹⁰	Presencia o no de BWD	ABS con BWD ABS sin BWD
Guzmán et al., 2013 ²¹	Localización de los defectos	Defectos craneofaciales y de las extremidades Defectos craneofaciales, de las extremidades y BWD Defectos de las extremidades y BWD Defectos aislados craneofaciales, de las extremidades o BWD con la presencia de bandas amnióticas
Lowry et al., 2017 ¹⁶	Presencia de bandas amnióticas y localización de los defectos	Bandas amnióticas/anillos de constricción con o sin deficiencia de las extremidades BWD con o sin deficiencia de las extremidades, con o sin bandas amnióticas/anillos de constricción Bandas amnióticas/anillos de constricción con defectos craneofaciales Bandas amnióticas/anillos de constricción con deficiencia de las extremidades y defectos craneofaciales Bandas amnióticas/anillos de constricción, defectos craneofaciales y BWD

ABS: secuencia de bandas amnióticas; BWD: defectos de la pared corporal; BWC: complejo de la pared corporal; LBWC: complejo pared corporal-extremidades.

Etiología

Teoría de la displasia embrionaria (endógena) y teorías derivadas

Streeter³² sugirió que las bandas amnióticas surgían tempranamente en el desarrollo y no eran la causa primaria de los defectos, sino una consecuencia de la histogénesis imperfecta, que causaba necrosis, cicatrices, constricciones y fusiones, y que la deficiencia de una o dos células resultaba en una anomalía mayor en la

estructura final.^{32,33} McKenzie³⁴ apoyó esta teoría sugiriendo que el tejido alterado era una muestra de la distribución anormal de las áreas de muerte celular.³³⁻³⁶

Hartwig y cols.,³⁷ sugirieron que las anomalías en las extremidades y en la pared lateral corporal se debían a defectos en las placodas ectodérmicas, que resultaban en la deficiencia mesodérmica y, por lo tanto, de la pared abdominal, la cual era sustituida por el amnios, que, ante la ruptura,

TABLA 2. Prevalencia de la secuencia de bandas amnióticas en diferentes poblaciones

Referencia	Fuente de información	Período de estudio	Tasa reportada	Otros hallazgos reportados
Garza et al., 1988 ¹⁵	Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, Estados Unidos de América	1968-1982	1,16 por 10000 RNV	Relación 1:1,5 (femenino/ masculino).
Bower et al., 1993 ²⁶	Wester Australia Birth Defects Registry, Australia South Australia Birth Defects Registry, Australia	1986-1989 1986-1990	2,03 por 10000 RNV	Ambos sexos igualmente afectados.
Czeizel et al., 1987 ²⁷	Hungarian Congenital Abnormality Registry, Hungría	1975-1984	1,31 por 10000 RNV	Ambos sexos igualmente afectados.
Froster et al., 1993 ²⁴	British Columbia Health Surveillance Registry, Canadá	1952-1984	0,19 por 10000 RNV (no incluyeron casos sin defecto de las extremidades aun en presencia de anillos de constricción)	3 de los casos reportados fueron considerados de tipo familiar.
Martínez-Frías, 1997 ¹¹	Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, España	1976-1996	0,59 por 10000 RNV	Mayor frecuencia de bandas amnióticas aisladas en el sexo femenino y de otras anomalías o BWD en el sexo masculino.
Luehr et al., 2002 ²⁸	Centro de referencia de tercer nivel, Australia	1996-2001	3,3 por 10000 RNV y abortos	Casos que cumplieran con los criterios de LBWC. 1 de los casos reportados fue considerado familiar. La prevalencia no está calculada sobre la base de un registro poblacional.
Orioli et al., 2003 ²⁹	Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas, Sudamérica	1982-1998	0,97 por 10000 RNV y óbitos	8 de los casos reportados fueron considerados de tipo familiar.
Jamsheer et al., 2009 ¹⁰	Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM), Polonia	1998-2006	0,29 por 10000 RNV y óbitos	Mayor gravedad y frecuencia de anomalías en los pacientes con BWD.
Koskimies et al., 2015 ³⁰	Registros poblacionales de Finlandia, Finlandia	1993-2005	0,9 por 10000 RNV y óbitos	Relación 1:1,46 (femenino/ masculino).
Lowry et al., 2017 ¹⁶	Alberta Congenital Anomalies Surveillance System, Canadá	1980-2012	1,08 por 10000 RNV, óbitos e interrupciones del embarazo (< 20 semanas de gestación)	Relación 1:1,15 (femenino/ masculino). Mayor gravedad de los defectos en las extremidades en los pacientes con BWD.
Guzmán et al., 2013 ²¹	Registro del Departamento de Medicina Materno-fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México	1993-2010	5 por 10000 RNV	Relación 1:1,15 (masculino/ femenino). La prevalencia no está calculada sobre la base de un registro poblacional.

ABS: secuencia de bandas amnióticas; RNV: recién nacidos vivos; BWD: defectos de la pared corporal; LBWC: complejo pared corporal-extremidades.

permitía que el contenido abdominal se ubicara en la cavidad celómica extraembrionaria.^{36,37} Las anomalías faciales y en las extremidades las atribuyeron a un defecto en las placodas craneofaciales, mientras que las anomalías internas las explicaron por la alteración de las placodas abdominales laterales que causaban deficiencia del mesodermo intermedio.^{33,37} Las objeciones a esta teoría son que el mesodermo y el endodermo derivan de la migración interna de los epiblastos a lo largo de la estría primitiva y no son inducidos por el ectodermo,^{33,38} las extremidades se originan del mesodermo con la formación secundaria de pliegues ectodérmicos apicales y los órganos internos derivan de la migración interna de epiblastos en la estría primitiva (progenitores del mesodermo).^{33,39} Hartwig y cols.,³⁷ también sugirieron la probabilidad de recurrencia familiar, situación que fue considerada en otros reportes de casos.^{6,19,28,40-44} Kruszka y cols.,¹³ incluso, reportaron sobre un paciente con características clínicas de LBWC, en quien se identificó una mutación de novo heterocigota no sinónima en el gen *IQCK* (del inglés *IQ Motif containing K*) (c.667C>G;p.Q223E).

Teoría de la disrupción amniótica

Torpin⁷ propuso la ruptura o desgarre amniótico con la pérdida temporal de líquido amniótico (reabsorción inicial por el corion) y la salida de una parte o todo el feto hacia la cavidad celómica extraembrionaria con la formación de bandas fibrosas mesodérmicas entre la cara externa del corion y el amnios, que, al contactar con el feto, causarían las alteraciones en el desarrollo (constricciones y/o amputaciones, así como hendiduras faciales secundarias).^{7,35} Higginbottom y colaboradores¹ apoyaron esta teoría y propusieron que un daño temprano (antes de los 45 días de gestación) producía hendiduras craneofaciales y anomalías graves del cráneo y del cerebro, con anillos de constricción y amputaciones frecuentes, pero no siempre presentes, mientras que, en el daño tardío (después de los 45 días de gestación), había mayor involucramiento de las extremidades. Sugirieron que los defectos del tubo neural y las hendiduras faciales se debían a la disrupción por bandas y/o compresión, mientras que los BWD fueron considerados una malformación primaria.^{1,35,45,46} Davies y cols.,⁴⁷ reportaron una asociación de adhesiones amnióticas al feto y múltiples malformaciones, las cuales ocurrían, predominantemente, en la misma área

y del mismo lado, lo que apoyaba la teoría de las adhesiones amnióticas como el factor inicial.

Romero y colaboradores⁴⁸ sostuvieron la generación de ABS por la ruptura temprana de las membranas amnióticas y coriónicas, además de proponer la transición epitelio-mesénquima como un factor que podía contribuir a la patogénesis de la ABS.⁴⁹⁻⁵¹ Las objeciones a la teoría de la disrupción amniótica son que no hay evidencia de la reabsorción inicial del líquido amniótico por el corion o de la naturaleza abrasiva del corion sobre la piel fetal y la presencia de anomalías sin evidencia de ruptura amniótica o bandas amnióticas, el tiempo de la gestación en que ocurre la lesión debería ser muy temprano para explicar algunas de las anomalías asociadas y la presencia de malformaciones internas (cardíacas y renales) no pueden explicarse por el fenómeno mecánico.^{33,35,52,53,54}

Teoría de la disrupción vascular

Van Allen y colaboradores¹⁸ propusieron que los eventos internos o externos causaban accidentes vasculares o influían negativamente en el aporte sanguíneo embrionario, ya que interrumpían la morfogénesis o destruían estructuras, mientras que las bandas amnióticas constituían una forma de necrosis superficial. Esta teoría fue apoyada por algunos experimentos en modelos animales que produjeron anomalías después de una punción amniótica^{55,56} y por la demostración de alteraciones vasculares proximales a la banda o a la amputación.⁵⁷ Las objeciones a esta teoría son que, en humanos, no ocurre la pérdida inmediata de líquido amniótico después de la ruptura de la membrana amniótica durante el embarazo temprano, de tal forma que no se esperan cambios vasculares que expliquen todas las alteraciones observadas en la ABS.³⁷ Otra objeción es que los gemelos acárdicos (considerados como el ejemplo más claro de disrupción vascular), en comparación con los casos de ABS, muestran un patrón de anomalías diferentes, por lo que es baja la probabilidad de un mismo mecanismo causal.⁵⁸

Teoría de la desorganización

El ratón mutante para el gen de desorganización (Ds) fue descrito, inicialmente, por Hummel;⁵⁹ sin embargo, dicho gen no ha sido identificado en humanos.⁶⁰ Se ha propuesto que las anomalías de las extremidades en los humanos pueden ser equivalentes a las reportadas en Ds⁶¹⁻⁶⁹ aunque algunas de las características

observadas en la ABS no forman parte del fenotipo descrito.^{33,70}

Hipótesis de la falla ectodérmica primaria en el disco embrionario temprano

Hunter y colaboradores³³ propusieron que las anomalías observadas en el LBWC se debían a un defecto primario/deficiencia del ectodermo del disco embrionario. El área afectada y la gravedad dependerían de la localización y del tamaño del defecto en el ectodermo.

En general, ninguna de las teorías en forma individual puede explicar todas y cada una de las anomalías observadas en la ABS, por lo que se ha propuesto como una entidad multifactorial en la que pueden participar diversos procesos.³⁵

Factores de riesgo (véase la Tabla 3)

El incremento en el riesgo de ABS en progenitores jóvenes se ha atribuido a la interacción de factores genéticos con factores ambientales relacionados con la edad (mayor exposición a tabaco, alcohol y drogas).⁷² El tabaco tiene un efecto vasoconstrictor^{94,95} y el monóxido de carbono se asocia con hipoxia fetal, la misma que causa disrupción vascular.^{96,97} La cocaína es un potente vasoconstrictor y puede dañar el flujo uteroplacentario durante períodos críticos en el desarrollo.^{28,76}

Cignini y cols.,⁹ sugieren que, aun cuando el paracetamol se ha asociado a un leve incremento en el riesgo de gastrosquisis,^{9,94,98} el riesgo observado para ABS debe contemplar el efecto confusor que tiene el uso del fármaco en caso de fiebre, ya que esta se ha asociado con disrupción vascular, defectos del tubo neural y hendiduras orales.^{99,100}

Respecto al incremento en la frecuencia de ABS en poblaciones que viven a mayor altitud, se ha propuesto un mecanismo de hipoxia, aunque no pueden descartarse variantes genéticas propias de dichas poblaciones.⁹

Descripción clínica (véase la Tabla 4)

Anomalías en las extremidades

Las bandas amnióticas pueden estar o no unidas a las partes anormales del feto y asociarse a anillos profundos. Algunas bandas no tienen conexión con el amnios, pero unen dos partes anormales del feto; otras bandas surgen del feto o del amnios y permanecen libres sin un punto de anclaje distal.¹⁰² Patterson¹⁰² clasificó las anomalías congénitas de las extremidades en agenesia y en anillos de constricción, mientras que Hennigan

y Kuo¹¹⁵ clasificaron las bandas de constricción de las extremidades inferiores, dividiendo su localización en 4 zonas y graduando su profundidad. Homer y cols.,¹¹⁶ clasificaron las bandas de constricción de las extremidades superiores basándose en la propuesta de Hennigan y Kuo.¹¹⁵

Defectos craneofaciales

Las hendiduras craneofaciales, habitualmente, son asimétricas y no siguen la anatomía de las hendiduras faciales; se extienden desde el labio y/o paladar hacia el cráneo y pueden estar o no conectadas a la malformación cerebral por bandas amnióticas, aunque también se han reportado casos con labio y paladar hendido "común".^{47,117}

TABLA 3. Factores de riesgo para la secuencia de bandas amnióticas

Sociodemográficos

- Edad materna < 20 años^{15,21,26,71}
- Edad paterna < 29 años⁷²
- Nivel socioeconómico y educativo bajo^{27,71}
- Grupo poblacional negro⁷³
- Embarazo no planeado o no deseado^{16,27}
- Tabaquismo (> 15 cigarrillos por día)^{27,70-74}
- Exposición a la cocaína^{75,76}
- Alcoholismo²⁸
- Índice glicémico elevado en la dieta⁷⁷
- Habitar en una zona de altitud > 2000 m sobre el nivel del mar^{29,78}

Obstétricos

- Nuliparidad^{15,21,26,71,73}
- Multiparidad²⁷
- Intento de aborto^{16,27}
- Trauma uterino o abdominal⁷⁹
- Útero bicorne^{76,77}
- Fibroides uterinos^{80,81}
- Embarazo ectópico en las trompas de Falopio^{80,81}
- Hemorragia en el primer trimestre de gestación²⁹
- Infección intrauterina⁵¹
- Oligohidramnios⁸²
- Retiro de dispositivos intrauterinos^{55,58,80,83-85}
- Biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis^{55,58,80,83-85}
- Cerclaje^{55,58,80,83-85}
- Cirugía fetoscópica láser para la transfusión feto-feto^{55,58,80,83-85}
- Parto pretérmino^{27,86}
- Bajo peso para la edad gestacional^{27,86}

Sistémicos

- Fiebre en el primer trimestre de gestación²⁹
- Diabetes⁸⁷
- Obesidad⁸⁷
- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (OMIM #130050)³
- Osteogénesis imperfecta (OMIM #166200)³
- Epidermolisis bullosa (OMIM #131750 y #226600)^{3,88-91}

Fármacos

- Aspirina y/o paracetamol^{21,71,73,92}
- Misoprostol⁹³

Tessier^{118,119} clasificó las hendiduras faciales centrándose en la órbita, con asignación de un número a cada hendidura en sentido contrario a las manecillas del reloj. David y cols.,¹²⁰ incrementaron la descripción de las hendiduras craneofaciales descritas por Tessier¹¹⁸ con el apoyo de estudios reconstructivos en segunda y tercera dimensión mediante tomografía computarizada de alta resolución.

Defectos de la pared corporal y otras anomalías

Los defectos de la pared abdominal anterior (que excluyen gastrosquisis, onfalocelo y hernia umbilical) son lesiones poco comunes, grandes y complejas,¹² aunque también hay bandas que no afectan la pared corporal.¹²¹⁻¹²⁵

DIAGNÓSTICO

El análisis histológico puede mostrar la ausencia de la membrana amniótica sobre la superficie fetal del saco coriónico (que incluye la placenta), remanente de amnios en la base del cordón umbilical y detritus celulares o lamelas amnióticas embebidas en la superficie del corion.^{126,127}

Los estudios de imagen permiten la localización, el tipo y la amplitud de las anomalías. La resonancia magnética evalúa la profundidad de las constricciones, la extensión del linfedema, la integridad muscular y define la anatomía vascular (la cual puede ser anómala) para proponer el abordaje quirúrgico y prevenir el daño vascular durante la cirugía.^{127,128}

Las herramientas citogenéticas y moleculares, además de descartar alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales (estudio citogenético convencional con bandas G, hibridación por fluorescencia *in situ* [*Fluorescence In Situ Hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés]) y desbalances genómicos (hibridación genómica comparativa [*Comparative Genomic Hybridization*; CGH, por sus siglas en inglés]), y el análisis del número de copias mediante microarreglos cromosómicos de polimorfismos de nucleótido sencillo (*Chromosomal Single Nucleotide Polymorphism Microarray*)¹²⁹ permiten la identificación de variantes comunes, raras o nuevas en el ácido desoxirribonucleico (ADN) con riesgo elevado de ABS. Tal es el caso de la secuenciación del exoma; sin embargo, esta ha

Tabla 4. Anomalías identificadas en la secuencia de bandas amnióticas

Extremidades ^{6,8,22,33,101-105}	Deformación	Dislocación de cadera, pie equino varo, pie talo valgo
	Deficiencias	Completas Parciales (terminal, transversal e intercalar)
	Digitales	Sindactilia, seudosindactilia, camptodactilia, polidactilia, braquidactilia, hipoplasia ungueal, dermatoglifos alterados
Cabeza y cuello ^{9,22,28,29,33,106-114}	Cabeza y sistema nervioso central	Encefalocele, exencefalia, acefalia, anencefalia/acrania, holoprosencefalia, microcefalia, ventriculomegalia y/o hidrocefalia, displasia septo/óptica, heterotopia nodular periventricular, polimicrogiria, displasia de la corteza cerebral con giros amplios, hipoplasia de cuerpo calloso, craneosinostosis, mielocelo, meningocele, mielomeningocele
	Cara	Asimetría, agnatia, hendiduras
	Ojos	Hipertelorismo orbitario, coloboma palpebral, anoftalmía/microftalmía, ectropión
	Nariz	Atresia de coanas
	Boca	Microstomía, paladar alto arqueado, aglosia/microglosia, labio y/o paladar hendido
	Orejas	Implantación baja o rotación, pinna mal diferenciada, melotia
	Otras ^{9,10,16,22,28,29,106}	Cardiovascular
Respiratorio		Anomalías pulmonares
Piel		Apéndices dérmicos, pedículos hamartomatosos, pterigium, apéndice sacrococcígeo
Tórax		Toracosquisis, pezones supernumerarios
Abdominal y gastrointestinal		Abdominosquisis, fístula traqueo-esofágica, defecto diafragmático, hepatomegalia, malrotación intestinal, arteria umbilical única, cordón umbilical corto o ectópico, ano imperforado
Genitourinario		Epispadias, extrofia vesical, extrofia de cloaca
Esquelético	Costillas cervicales, defectos de segmentación vertebral, cifoescoliosis, artrogriposis	

sido exitosa en la identificación de mutaciones en fenotipos predominantemente mendelianos con alelos muy penetrantes, mientras que la ABS puede ser causada por una combinación de variantes en el ADN, por lo que se requiere el análisis familiar y la evaluación de las vías funcionales que pueden estar involucradas en el desarrollo de ABS para seleccionar las variantes que deben ser validadas mediante secuenciación de Sanger y, entonces, replicar la secuenciación en la familia o la población control.¹³⁰ El uso de estas herramientas puede permitir el incremento del conocimiento sobre las bases genéticas y ambientales que participan en el desarrollo de esta entidad.¹³⁰

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El ultrasonido de segunda dimensión permite la detección del LBWC en el segundo trimestre de la gestación; sin embargo, a diferencia del ultrasonido de tercera dimensión, tiene algunas limitaciones para desplegar imágenes ortogonales multiplanares, de la cavidad y de la superficie, que permiten visualizar el defecto con las estructuras adyacentes.¹³¹⁻¹³⁴ Un marcador prenatal de ultrasonido sugestivo de ABS es el amnios libre en la cavidad,¹³⁵⁻¹³⁷ por lo que debe realizarse una evaluación estructural fetal para descartar otras anomalías.^{18,19,33,109,131,134,138}

Cuando se identifica una imagen ecográfica sugestiva de banda amniótica, debe hacerse el diagnóstico diferencial con lo siguiente:

a) Lóbulo succenturiado de la placenta: masa separada de vellosidades coriónicas conectadas con el resto de la placenta a través de vasos dentro de las membranas. Al aplicar el ultrasonido doppler, presenta flujo sanguíneo.¹³⁹

b) Adherencias intrauterinas: se observa una doble capa de amnios y corion. Al aplicar el ultrasonido doppler, hay vascularidad con pulso arterial concordante con la frecuencia cardíaca materna.¹⁴⁰⁻¹⁴²

- Sinequia: proceso cicatricial intrauterino secundario a legrados o cirugías.

- Sábana amniótica: sinequia que no tiene relación con las paredes laterales uterinas y está rodeada completamente por el saco amniótico y corion (en la forma incompleta, hay un borde libre flotante ovalado o signo del “espermio”).^{140,143}

c) Tabique uterino: remanente del tabique medio secundario a la alteración mulleriana.¹³⁹

Está localizado en el fondo uterino, con base más ancha que el extremo libre, no tiene contacto con el feto y, en su interior, es posible identificar flujo vascular de origen materno.¹⁴⁰

Cuando las bandas amnióticas se asocian con anomalías fetales, debe descartarse teratogénesis (que incluye infecciones intrauterinas por *Toxoplasma*, virus de la rubéola, citomegalovirus, herpes y otras.) y alteraciones cromosómicas.¹³¹ También deben considerarse, en el diagnóstico diferencial, entidades monogénicas, como el síndrome de Adams-Oliver (OMIM #100300, gen *ARHGAP31*; OMIM #616028, gen *NOTCH1*; OMIM #614219, gen *DOCK6*)³ y el síndrome de Roberts (OMIM #268300).³

Manejo

Requiere un abordaje multidisciplinario. Debe realizarse vigilancia con ultrasonido para determinar si las bandas amnióticas (en caso de estar presentes) presentan lisis espontánea,^{144,145} si el proceso está causando deformación fetal o si es necesario liberar intrauterinamente las bandas de constricción mediante fetoscopia.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

TABLA 5. Clasificación prenatal por estadios de la secuencia de bandas amnióticas que involucra las extremidades^{143,144}

Estadio	Descripción
1	Bandas amnióticas sin signos de constricción.
2	Constricción sin compromiso vascular (ultrasonido doppler normal cuando se compara con la extremidad contralateral); puede tener deformidad distal: <ul style="list-style-type: none"> A. Sin o leve linfedema. B. Con linfedema grave.
3	Constricción grave con compromiso arterial progresivo. El flujo debe medirse proximal y distalmente al sitio de la banda de constricción. <ul style="list-style-type: none"> A. Ultrasonido doppler distal anormal cuando se compara con la extremidad contralateral. B. Sin flujo vascular en la extremidad.
4	Curvatura o fractura de huesos largos en el sitio de constricción.
5	Amputación intrauterina.

En los estadios 2-5, las bandas amnióticas pueden ser o no visualizadas mediante ultrasonido.

Hüsler y cols.,¹⁵⁰ tomando como referencia la clasificación posnatal sugerida por Weinzwieg,¹⁵¹ propusieron la clasificación prenatal de los estadios de la ABS que afectaban las extremidades mediante la evaluación de la velocimetría doppler e índice de pulsatilidad arterial (Tabla 5).¹⁵⁰ Los fetos que pueden beneficiarse de la liberación de bandas amnióticas mediante fetoscopia son los que tienen flujo anormal (al compararlo con la extremidad contralateral o con valores de referencia disponibles) en la porción distal de la extremidad.^{150,152,153} El objetivo del procedimiento es evitar lesiones irreversibles y tener la oportunidad de contar con una extremidad reconstruible y funcional en la vida posnatal.¹⁵³

Cuando el diagnóstico se efectúa posnatalmente, la clasificación propuesta por Hennigan y Kuo¹¹⁵ es utilizada para la elección de la cirugía, es decir, la reparación de tipo estético y electivo en casos con bandas superficiales y sin compromiso del drenaje circulatorio o linfático, y el tratamiento emergente en los casos con bandas profundas que comprometen la integridad anatómica y funcional del sitio afectado.¹⁰⁶ Las anomalías craneofaciales y de la pared corporal deben ser abordadas quirúrgicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica según cada caso.¹⁵⁴

Pronóstico

Depende del momento del diagnóstico (la mayoría se efectúa posnatalmente), del tipo y de la localización de las anomalías, y puede variar desde repercusiones cosméticas hasta incompatibilidad con la vida.²¹ El diagnóstico prenatal de adherencias amnióticas se ha asociado con un pronóstico adverso. La mayoría de los defectos craneofaciales y de la pared corporal son incompatibles con la vida extrauterina.¹²⁷ En cuanto a la presencia de bandas amnióticas, el factor pronóstico fetal más importante es la perfusión de la porción distal de la extremidad involucrada.¹⁵⁰ Se ha reportado la muerte fetal por la estrangulación del cordón umbilical con una banda amniótica,^{2,155,156} aunque también se ha reportado la resolución espontánea de las bandas de constricción.^{145,150}

En casos de diagnóstico posnatal con anomalías limitadas a las extremidades, el pronóstico es bueno después de la reparación quirúrgica.

Asesoramiento genético

Hasta el momento, la ABS es considerada un evento esporádico, probablemente,

multifactorial, con un riesgo de recurrencia similar al de la población general (< 1%), aunque se han reportado casos familiares en los que el riesgo debe ser calculado para cada familia en particular.^{6,28,40-44}

DISCUSIÓN

La mayor prevalencia de ABS en fetos < 20 semanas de gestación y óbitos implica un subdiagnóstico de esta entidad. Se han reportado diversos factores de riesgo y una gran variabilidad de las manifestaciones clínicas, así como en el pronóstico. Actualmente, es posible efectuar el diagnóstico prenatal de esta entidad con los potenciales beneficios que este implica, en particular, ante la presencia de bandas amnióticas que pueden ser liberadas mediante fetoscopia con la finalidad de evitar lesiones irreversibles y tener la oportunidad de efectuar la reconstrucción de la extremidad afectada. ■

REFERENCIAS

- Higginbottom MC, Jones KL, Hall BH, et al. The amniotic band disruption complex: timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* 1979;94(4):544-9.
- Kalousek DK, Bamforth S. Amnion rupture sequence in preivable fetuses. *Am J Med Genet* 1988;31(1):63-73.
- OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. An online catalog of human genes and genetic disorders. [Acceso: 31 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.omim.org>.
- Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2013;161A(11):2726-33.
- Seeds JW, Cefalo RC, Herbert WN. Amniotic band syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(3):243-8.
- Levy R, Lacombe D, Rougier Y, et al. Limb body wall complex and amniotic band sequence in sibs. *Am J Med Genet A* 2007;143A(22):2682-7.
- Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands: associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:65-75.
- Bodamer OA, Popek EJ, Bacino C. Atypical presentation of amniotic band sequence. *Am J Med Genet* 2001;100(2):100-2.
- Cignini P, Giorlandino C, Padula F, et al. Epidemiology and risk factors of amniotic band syndrome, or ADAM sequence. *J Prenat Med* 2012;6(4):59-63.
- Jamsheer A, Materna-Kirylyuk A, Badura-Stronka M, et al. Comparative study of clinical characteristics of amniotic rupture sequence with and without body wall defect: further evidence for separation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(3):211-5.
- Martínez-Frías ML. Epidemiological characteristics of amniotic band sequence (ABS) and body wall complex (BWC): are they two different entities? *Am J Med Genet* 1997;73(2):176-9.
- Martínez-Frías ML. Clinical and epidemiological characteristics of infants with body wall complex with and without limb deficiency. *Am J Med Genet* 1997;73(2):170-5.
- Kruszka P, Uwineza A, Mutesa L, et al. Limb body wall complex, amniotic band sequence, or new syndrome caused by mutation in IQ Motif containing K (IQCK)? *Mol Genet*

- and *Genomic Med* 2015;3(5):424-32.
14. Herrmann J, Opitz JM. Naming and nomenclature of syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974;10(7):69-86.
 15. Garza A, Cordero JF, Mulinare J. Epidemiology of the early amnion rupture spectrum of defects. *Am J Dis Child* 1988;142(5):541-4.
 16. Lowry RB, Bedard T, Sibbald B. The prevalence of amnion rupture sequence, limb body wall defects and body wall defects in Alberta 1980-2012 with a review of risk factors and familial cases. *Am J Med Genet A* 2017;173(2):299-308.
 17. Pagon RA, Stephens TD, McGillivray BC, et al. Body wall defects with limb reduction anomalies: a report of fifteen cases. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979;15(5A):171-85.
 18. Van Allen MI, Curry C, Gallagher L. Limb body wall complex: I Pathogenesis. *Am J Med Genet* 1987;28(3):529-48.
 19. Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K, et al. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: discrete disruption sequences with pathogenic overlap. *Am J Med Genet* 1992;42(4):470-9.
 20. Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, et al. Limb body wall complex: a critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet* 1993;47(6):893-900.
 21. Guzmán-Huerta ME, Muro-Barragán SA, Acevedo-Gallegos S, et al. Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings. *Rev Invest Clin* 2013;65(4):300-6.
 22. Opitz JM, Johnson DR, Gilbert-Barnes EF. ADAM "sequence" part II: hypothesis and speculation. *Am J Med Genet A* 2015;167A(3):478-503.
 23. EUROCAT European surveillance of congenital anomalies. [Acceso: 30 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu>.
 24. Froster UG, Baird PA. Amniotic band sequence and limb defects: data from a population-based study. *Am J Med Genet* 1993;46(5):497-500.
 25. Ossipoff V, Hall BD. Etiologic factors in the amniotic band syndrome: a study of 24 patients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13(3D):117-32.
 26. Bower C, Norwood F, Knowles S, et al. Amniotic band syndrome: a population-based study in two Australian states. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7(4):395-403.
 27. Czeizel AE, Vitéz M, Kodaj I, et al. Study of isolated apparent amniogenic limb deficiency in Hungary, 1975-1984. *Am J Med Genet* 1993;46(4):372-8.
 28. Luehr B, Lipssett J, Quinlivan JA. Limb-body wall complex: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(2):132-7.
 29. Orioli IM, Ribeiro MG, Castilla EE. Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population. *Am J Med Genet A* 2003;118A(2):135-45.
 30. Koskimies E, Syvänen J, Nietosvaara Y, et al. Congenital constriction band syndrome with limb defects. *J Pediatr Orthop* 2015;35(1):100-3.
 31. Luebke HJ, Reiser CA, Pauli RM. Fetal disruptions: assessment of frequency, heterogeneity, and embryologic mechanisms in a population referred to a community-based stillbirth assessment program. *Am J Med Genet* 1990;36(1):56-72.
 32. Streeter GL. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intra-uterine amputation. Washington: Carnegie Institution of Washington;1930.
 33. Hunter AG, Seaver LH, Stevenson RE. Limb-body wall defect. Is there a defensible hypothesis and can it explain all the associated anomalies? *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2045-59.
 34. McKenzie J. Amniotic bands. En: Balls M, Wild E, eds. The early development of mammals, the second symposium of the British Society for Developmental Biology. New York: Cambridge University Press;1975.
 35. Halder A. Amniotic band syndrome and/or limb body wall complex: split or lump. *Appl Clin Genet* 2010;3:7-15.
 36. Smits-Van Prooije AE, Vermeij-Keers C, Poelmann RE, et al. The formation of mesoderm and mesectoderm in 5-to-41 somite rat embryos cultured in vitro, using WGA-Au as a marker. *Anat Embryol (Berl)* 1988;177(3):245-56.
 37. Hartwig NG, Vermeij-Keers C, De Vries HE, et al. Limb body wall malformation complex: an embryologic etiology? *Hum Pathol* 1989;20(11):1071-7.
 38. Wei X, Sulik KK. Pathogenesis of craniofacial and body wall malformations induced by ochrototoxin A in mice. *Am J Med Genet* 1993;47(6):862-71.
 39. Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
 40. Lubinsky M, Sujansky E, Sanger W, et al. Familial amniotic bands. *Am J Med Genet* 1983;14(1):81-7.
 41. Gellis SS. Constrictive bands in the human. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13(1):259-68.
 42. Temtamy SA, McKusick VA. Digital and other malformations associated with congenital ring constrictions. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978;14:547.
 43. Etches PC, Stewart AR, Ives EJ. Familial congenital amputations. *J Pediatr* 1982;101(3):448-9.
 44. Lockwood C, Ghidini A, Romero R. Amniotic band syndrome in monozygotic twins: prenatal diagnosis and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 2):1012-6.
 45. Bhat BV, Pandey KK, Srinivasan S, et al. Intrauterine amputation associated with amniotic band syndrome. *Indian Pediatr* 1991;28(2):188-91.
 46. Jabor MA, Cronin ED. Bilateral cleft lip and palate and limb deformities: a presentation of amniotic band sequence? *J Craniofac Surg* 2000;11(4):388-93.
 47. Davies BR, Giménez-Scherer JA, Hernández-Sierra JF. Fetal amniotic adhesions. Their topographic concordance with regionally clustered malformations. *Arch Med Res* 2001;32(1):48-61.
 48. Romero-Valdovinos M, Galván-Montaño A, Olivo-Díaz A, et al. The amniotic band syndrome in the rat is associated with the activation of transforming growth factor- β . *Am J Pathol* 2015;185(8):2076-82.
 49. Eckes B, Zigrino P, Kessler D, et al. Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis. *Matrix Biol* 2000;19(4):325-32.
 50. Yeh YC, Wei WC, Wang YK, et al. Transforming growth factor- β 1 induces Smad3-dependent β 1 integrin gene expression in epithelial-to-mesenchymal transition during chronic tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2010;177(4):1743-54.
 51. Romero-Valdovinos M, Bobadilla-Sandoval N, Flisser A, et al. The epithelial mesenchymal transition process may contribute to the pathogenesis of amniotic band syndrome. *Med Hypotheses* 2014;83(3):306-11.
 52. Herva R, Karkinen-Jääskeläinen M. Amniotic adhesion malformation syndrome: fetal and placental pathology. *Teratology* 1984;29(1):11-9.
 53. Yang SS, Levine AJ, Sanborn JR, et al. Amniotic rupture, extra-amniotic pregnancy, and vernix granulomata. *Am J Surg Pathol* 1984;8(2):117-22.
 54. Clavert JM, Clavert A, Berlizon A, et al. Abnormalities resulting from intra-adnexal injection of glucose in the rabbit embryo—an experimental model of "amniotic disease". *Prog Pediatr Sur* 1978;12:143-64.
 55. Kino Y. Clinical and experimental studies of the congenital constriction band syndrome with emphasis on its etiology. *J Bone Joint Sur Am* 1975;57(5):636-43.
 56. Kennedy LA, Persaud TV. Pathogenesis of developmental

- defects induced in the rat by amniotic sac puncture. *Acta Anat (Basel)* 1977;97(1):23-35.
57. Daya M, Makakole M. Congenital vascular anomalies in amniotic band syndrome of the limbs. *J Pediatr Surg* 2011;46(3):507-13.
 58. Davies BR, Giménez-Scherer JA. Comparison of the amniotic band disruption complex with acardiac twins does not support its vascular origin. *Fetal Pediatr Pathol* 2007;26(2):87-99.
 59. Hummel KP. The inheritance and expression of disorganization, an unusual mutation in the mouse. *J Exp Zool* 1958;137(3):389-423.
 60. Robin NH, Abbadi N, McCandless SE, et al. Disorganization in mice and humans and its relation to sporadic birth defects. *Am J Med Genet* 1997;73(4):425-36.
 61. Donnai D, Winter RM. Disorganization: a model for 'early amnion rupture'? *J Med Genet* 1989;26(7):421-5.
 62. Crosby JL, Varnum DS, Nadeau JH. Two-hit model for sporadic congenital anomalies in mice with the disorganization mutation. *Am J Hum Genet* 1993;52(5):866-74.
 63. Isidor B, Baujat G, Le Caignec C, et al. Congenital skin pedicles with or without amniotic band sequence: extending the human phenotype resembling mouse disorganization. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1734-9.
 64. Purandare SM, Ernst L, Medne L, et al. Developmental anomalies with features of disorganization (Ds) and amniotic band sequence (ABS): a report of four cases. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1740-8.
 65. Lowry RB, Yong SL. Cleft lip and palate, sensorineural deafness, and sacral lipoma in two brothers: a possible example of the disorganization mutant. *J Med Genet* 1991;28(2):135-7.
 66. Nakamura K, Nanjyo B. Congenital skin tube pedicle associated with the constriction band syndrome. *Plastic Reconstr Surg* 1992;89(4):746-50.
 67. Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Navarro-Ramírez P, et al. Lumbopedal skin pedicle in an infant with amniotic band syndrome: a disorganization-like defect? *Clin Dysmorphol* 2003;12(1):51-4.
 68. Onal EE, Türkylmaz C, Atalay Y, et al. Tubular skin appendage, renal agenesis and popliteal web: a further example of the human homologue of disorganization (Ds). *Clin Dysmorphol* 2005;14(2):89-91.
 69. Robin NH, Franklin J, Prucka S, et al. Clefting, amniotic bands, and polydactyly: a distinct phenotype that supports an intrinsic mechanism for amniotic band sequence. *Am J Med Genet A* 2005;137A(3):298-301.
 70. Heyne TF, Robin NH, Lin AE. Sixteenth-century German woodcut of a male infant with possible disorganization. *Clin Genet* 2016;89(2):269-71.
 71. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(1):68-72.
 72. Grewal J, Carmichael SL, Yang W, et al. Paternal age and congenital malformations in offspring in California, 1989-2002. *Matern Child Health J* 2012;16(2):385-92.
 73. Werler MM, Bosco JL, Shapira SK. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(1):52-7.
 74. Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA, et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):613.e1-11.
 75. Webster WS, Brown-Woodman PD. Cocaine as a cause of congenital malformations of vascular origin: experimental evidence in the rat. *Teratology* 1990;41(6):689-97.
 76. Viscarello RR, Ferguson DD, Nores J, et al. Limb-body wall complex associated with cocaine abuse: further evidence of cocaine's teratogenicity. *Obstet Gynecol* 1992;80(3 Pt 2):523-6.
 77. Yazdy MM, Mitchell AA, Liu S, et al. Maternal dietary glycaemic intake during pregnancy and the risk of birth defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(4):340-6.
 78. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86(1):9-14.
 79. Webster WS, Lipson AH, Brown-Woodman PD. Uterine trauma and limb defects. *Teratology* 1987;35(2):253-60.
 80. Graham JM, Miller ME, Stephan MJ, et al. Limb reduction anomalies and early in utero limb compression. *J Pediatr* 1980;96(6):1052-6.
 81. Matsunaga E, Shiota K. Ectopic pregnancy and myoma uteri: teratogenic effects and maternal characteristics. *Teratology* 1980;21(1):61-9.
 82. Vázquez Rueda F, Ayala Montoro J, Blanco López F, et al. Síndrome de bandas de constricción congénitas. *Rev Cir Infantil* 1999;9(3):163-7.
 83. Yang SS. ADAM sequence and innocent amniotic band: manifestations of early amnion rupture. *Am J Med Genet* 1990;37(4):562-8.
 84. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337(8744):762-3.
 85. Winer N, Salomon LJ, Essaoui M, et al. Pseudoamniotic band syndrome: a rare complication of monochorionic twins with fetofetal transfusion syndrome treated by laser coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):393.e1-5.
 86. Gün I, Muşcu M, Müngen E, et al. Effect of an amniotic sheet on pregnancy outcomes. *J Ultrasound Med* 2013;32(5):807-13.
 87. Durga R, Renukadevi TK. Amniotic band syndrome- a dreaded condition. *J Clin Diagn Res* 2016;10(1):QD04-5.
 88. Young ID, Lindenbaum RH, Thompson EM, et al. Amniotic bands in connective tissue disorders. *Arch Dis Child* 1985;60(11):1061-3.
 89. Marras A, Dessi C, Macciotta A. Epidermolysis bullosa and amniotic bands. *Am J Med Genet* 1984;19(4):815-7.
 90. Katorza E, Weisz B, Sevillia J, et al. Unusual prenatal sonographic findings of epidermolysis bullosa mimicking an amniotic band constriction ring. *J Ultrasound Med* 2009;28(1):73-5.
 91. Snadecki H, Criscione V, Jaquith A, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with amniotic band syndrome. *Pediatr Dermatol* 2014;31(2):212-6.
 92. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):228.e1-8.
 93. González CH, Marques-Días MJ, Kim CA, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998;351(9116):1624-7.
 94. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994;50(1):44-53.
 95. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):51.e1-8.
 96. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81(3):215-28.
 97. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(6):445-52.
 98. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54(2):84-92.
 99. Nilsen NO. Vascular abnormalities due to hyperthermia in chick embryos. *Teratology* 1984;30(2):237-51.

100. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: Fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014;133(3):e674-88.
101. Taub PJ, Bradley JP, Setoguchi Y, et al. Typical facial clefting and constriction band anomalies: an unusual association in three unrelated patients. *Am J Med Genet* 2003;120A(2):256-60.
102. Patterson TJ. Congenital ring-constrictions. *Br J Plast Surg* 1961;14:1-31.
103. Ribeiro MG, Castilla EE, Orioli IM. Can amputated digits point to clues about etiology? *Am J Med Genet A* 2004;128A(1):93-4.
104. Gold NB, Westgate MN, Holmes LB. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. *Am J Med Genet A* 2011;155A(6):1225-35.
105. Little KJ, Cornwall R. Congenital anomalies of the hand—principles of management. *Orthop Clin North Am* 2016;47(1):153-68.
106. Pagon RA, Stephan MJ. Septo-optic dysplasia with digital anomalies. *J Pediatr* 1984;105(6):966-8.
107. Wu YC, Yang ML, Yuan CC. Prenatal diagnosis of anophthalmos with limb-body wall complex. *Prenat Diagn* 2000;20(9):769-70.
108. Pilu G, Nicolaides K, Ximenes R, et al. Diagnosis of fetal abnormalities—the 18-23 weeks scan. London: ISUOG & Fetal Medicine Foundation; 2002.
109. Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, et al. Congenital bilateral perisylvian syndrome associated with congenital constriction band syndrome. *J Child Neurol* 2002;17(6):448-50.
110. Harrison IM, Brosnahan D, Phelan E, et al. Septo-optic dysplasia with digital anomalies— a recurrent pattern syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131A(1):82-5.
111. Stevens CA, Dobyns WB. Septo-optic dysplasia and amniotic bands: further evidence for a vascular pathogenesis. *Am J Med Genet A* 2004;125A(1):12-6.
112. Das G, Gayen S, Bandyopadhyay S, et al. Ethmocephaly with amniotic band syndrome. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19(4):429-31.
113. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuroembryology and brain malformations: an overview. *Handb Clin Neurol* 2013;111:117-28.
114. Jagtap SV, Saini N, Jagtap S, et al. Otocephaly: Agnathia-microstomia-synotia syndrome—a rare congenital anomaly. *J Clin Diagn Res* 2015;9(9):ED03-4.
115. Hennigan S, Kuo KN. Resistant talipes equinovarus associated with congenital constriction band syndrome. *J Pediatr Orthop* 2000;20(2):240-5.
116. Homer LE, Mishra A, McArthur P. Amniotic constriction bands: a case series and proposed new classification system. *Hand Surg* 2015;20(1):121-6.
117. Rowlatt U. Cleft lip and palate associated with amniotic band limb amputations in a 20 week human fetus. *Cleft Palate J* 1979;16(2):206-9.
118. Tessier P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976;4(2):69-92.
119. Winters R. Tessier clefts and hypertelorism. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2016;24(4):545-58.
120. David DJ, Moore MH, Cooter RD. Tessier clefts revisited with a third dimension. *Cleft Palate J* 1989;26(3):163-84.
121. Craven CM, Carey JC, Ward K. Umbilical cord agenesis in limb body wall defect. *Am J Med Genet* 1997;71(1):97-105.
122. Ben-Chaim J, Mathews RI, Gearhart JP. La extrofia de cloaca. Su anatomía, manejo y seguimiento. *Rev Cir Infantil* 1998;8:67-74.
123. Woo LL, Thomas JC, Brock JW. Cloacal exstrophy: a comprehensive review of an uncommon problem. *J Pediatr Urol* 2010;6(2):102-11.
124. Suzuki K, Matsumaru D, Matsushita S, et al. Epispadias and the associated embryopathies: genetic and developmental basis. *Clin Genet* 2017;91(2):247-53.
125. Reinfeldt Engberg G, Mantel Å, Fossum M, et al. Maternal and fetal risk factors for bladder exstrophy: a nationwide Swedish case-control study. *J Pediatr Urol* 2016;12(5): 304.e1-7.
126. Day-Salvatore DL, Guzman E, Weiberger B, et al. Genetics casebook. Amniotic band disruption sequence. *J Perinatol* 1995;15(1):74-7.
127. Chen H. Atlas of Genetic diagnosis and counseling. Heidelberg: Springer; 2012.
128. Laor T, Jaramillo D, Hoffer FA, et al. MR imaging in congenital lower limb deformities. *Pediatr Radiol* 1996;26(6):381-7.
129. De Wit MC, de Coe IF, Schot R, et al. Periventricular nodular heterotopia and distal limb deficiency: a recurrent association. *Am J Med Genet A* 2010;152A(4):954-9.
130. Krupp DR, Soldano KL, Garrett ME, et al. Missing genetic risk in neural tube defects: can exome sequencing yield an insight? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(8):642-6.
131. Liu IF, Yu CH, Chang CH, et al. Prenatal diagnosis of limb body-wall complex in early pregnancy using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn* 2003;23(6):513-4.
132. Chmait R, Pretorius D, Jones M, et al. Prenatal evaluation of facial clefts with two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):946-9.
133. Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;210:201-6.
134. Emanuel PG, Garcia GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. *Radiographics* 1995;15(3):517-30.
135. López Ramón y Cajal C. Diagnóstico prenatal del síndrome de las bandas amnióticas. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43: 354-63.
136. Zimmer EZ, Bronshtein M. Ultrasound observation of amnion dysmorphism at 14.5-16 weeks. *Prenat Diagn* 1995;15(5):447-9.
137. Mahony BS, Filly RA, Callen PW, et al. The amniotic band syndrome: antenatal sonographic diagnosis and potential pitfalls. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(1):63-8.
138. Chen CP. Prenatal diagnosis of limb-body wall complex with craniofacial defects, amniotic bands, adhesions and upper limb deficiency. *Prenat Diagn* 2001;21(5):418-9.
139. Galeana Castillo C, Casas Patiño D, Rodríguez Torres A, et al. Síndrome de bandas amnióticas: correlación ecográfica y pieza anatómica. *Arch Inv Mat Inf* 2013;5(3):146-50.
140. Pons GA, Sáez AR, Sepúlveda LW. Breda amniótica, sinequia intrauterina y tabique mulleriano: Etiopatogenia, diagnóstico diferencial y pronóstico. *Rev Chil Ultrason* 2005;8(2):51-8.
141. Abuhamad AZ, Romero R, Shaffer WK, et al. The value of Doppler flow analysis in the prenatal diagnosis of amniotic sheets. *J Ultrasound Med* 1992;11(11):623-4.
142. Sherer DM, Lysikiewicz AJ. Doppler flow velocimetry assisted diagnosis of an intrauterine synechia during pregnancy. *Am J Perinatol* 2002;19(8):421-6.
143. Zaldivar Pascua Y. Caso interesante de lámina amniótica. *Rev Med Hondur* 2012;80(3):111-3.
144. Nishi T, Nakano R. Amniotic band syndrome: serial ultrasonographic observations in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 1994;22(4):275-8.
145. Pedersen TK, Thomsen SG. Spontaneous resolution of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):673-4.
146. Quintero RA, Morales WJ, Phillips J, et al. In utero lysis of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10(5): 316-20.

147. Keswani SG, Johnson MP, Adzick NS, et al. In utero limb salvage: fetoscopic release of amniotic bands for threatened limb amputation. *J Pediatr Surg* 2003;38(6):848-51.
148. Sentilhes L, Verspyck E, Eurin D, et al. Favourable outcome of a tight constriction band secondary to amniotic band syndrome. *Prenat Diagn* 2004;24(3):198-201.
149. Ronderos-Dumit D, Briceño F, Navarro H, et al. Endoscopic release of limb constriction rings in utero. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(13):255-8.
150. Hüsler MR, Wilson RD, Horii SC, et al. When is fetoscopic release of amniotic bands indicated? Review of outcome of cases treated in utero and selection criteria for fetal surgery. *Prenat Diagn* 2009;29(5):457-63.
151. Weinzweig N. Constriction band-induced vascular compromise of the foot: classification and management of the "intermediate" stage of constriction-ring syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(4):972-7.
152. Wissler J, Kurmanavicius J, Müller C, et al. Pulsatility index in the fetal anterior tibial artery during the second half of normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(3):199-203.
153. Soldado F, Aguirre M, Peiró JL, et al. Fetoscopic release of extremity amniotic bands with risk of amputation. *J Pediatr Orthop* 2009;29(3):290-3.
154. Muraskas JK, McDonnell JF, Chudik RJ, et al. Amniotic band syndrome with significant orofacial clefts and disruptions and distortions of craniofacial structures. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):635-8.
155. Heifetz SA. Strangulation of the umbilical cord by amniotic bands: report of 6 cases and literature review. *Pediatr Pathol* 1984;2(3):285-304.
156. Armand R, Brenner DS, Sun CC. Pathologic quiz case: fetal death at 32 weeks of gestation. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):e317-8.

An update on amniotic bands sequence

Eunice López-Muñoz, M.D.^a and Luis E. Becerra-Solano, M.D.^a

ABSTRACT

Amniotic bands sequence is a congenital disorder characterized by craniofacial, body wall, and limb anomalies that may be associated with fetal-placental fibrous bands. Its prevalence has been reported to range from 0.19 to 8.1 per 10 000 births. Different theories have attempted to explain the etiology of amniotic band sequence; however, none has individually been able to support each and every defect observed, so it has been considered to be a multifactorial condition. The (pre- and post-natal) identification of anomalies suggestive of amniotic band sequence is useful for the diagnostic approach and implementation of timely therapeutic interventions favoring the release of the amniotic bands using fetoscopy with recovery of the involved distal limb perfusion, or else the possibility of performing a post-natal surgical repair. It is also helpful to provide genetic counseling. This article offers an update on the epidemiological aspects, etiological theories, risk factors, clinical characteristics, diagnosis (including antenatal diagnosis), genetic counseling, therapeutic approach, and prognosis of amniotic bands sequence.

Key words: amniotic bands, constriction ring.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e409>

To cite: López-Muñoz E, Becerra-Solano LE. An update on amniotic bands sequence. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e409-e420.

INTRODUCTION

Amniotic bands sequence (ABS) (OMIM #217100)¹⁻³ is a congenital disorder presenting with fetal anomalies associated with fetal-placental fibrous bands that may cause disruptions, deformations or malformations⁴ without a consistent anatomical pattern.^{5,6} Anomalies are limited to external structures with or without body wall disruption or internal malformations that vary in severity and location.⁷⁻⁹ Some authors consider ABS separately from the limb-body wall complex (LBWC), body wall defects (BWD) or the body wall complex (BWC),¹⁰⁻¹² whereas others believe these are all part of the same disease.¹³⁻¹⁶

Classification

Although different classifications have been proposed (*Table 1*), the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) suggests using the terms “congenital constriction bands” or “amniotic bands” together with the specific description of each identified congenital anomaly.^{22,23}

Epidemiology

The prevalence of ABS with or without LBWC or BWD is variable and has been reported to range from 0.1924 to 8.125 per 10 000 births. Such variability lies in the different definitions, terminology, classification, and study population (*Table 2*).

The prevalence is higher among fetuses of 9-20 weeks of gestational age (178.5 per 10 000 cases)² and stillbirths (191 per 10 000 deaths).³¹ Assuming that approximately 20% of identified pregnancies are lost before 20 weeks of gestational age and 1% after 20 weeks, a study estimated that per every 100 ABS cases, approximately 90 underwent a miscarriage, 5 were stillbirths, and 5 were born alive, indicating that the frequency of ABS had been underestimated.³¹

Etiology

Theory of embryonic (endogenous) dysplasia and derived theories

Streeter³² suggested that amniotic bands appeared early during development and were not the primary cause of defects but a consequence of an imperfect histogenesis that caused necrosis, scarring, constrictions, and fusions, and that the deficiency in one or two cells resulted in a larger anomaly of the final structure.^{32,33} McKenzie³⁴ supported this theory and suggested that tissue alterations were an example of an abnormal distribution of cell death areas.³³⁻³⁶

a. Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecoobstetricia N° 4 “Luis Castelazo Ayala”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

E-mail address:
Eunice López-Muñoz, M.D.:
astridkaryme2001@
yahoo.com.mx

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-6-2017
Accepted: 10-3-2017

Hartwig et al.³⁷ suggested that limb and lateral body wall anomalies were caused by defects in ectodermal placodes, which resulted in mesodermal deficiency and, therefore, abdominal wall deficiency, that was substituted by the amnion and, in the case of rupture, it allowed

the abdominal content to fill the extraembryonic celom.^{36,37} Facial and limb anomalies were attributed to a defect in the craniofacial placodes, whereas internal anomalies were explained by the alteration in lateral abdominal placodes that caused an intermediate mesoderm deficiency.^{33,37}

TABLE 1. Classifications proposed for amniotic bands sequence

Reference	Bases for classification	Groups
Pagon et al., 1979 ¹⁷	Location and extent of the body wall defect and associated characteristics	Thoracoschisis and/or abdominoschisis (congenital cleft of the thoracic and/or abdominal wall with a visceral protrusion) with major cranial malformation, facial clefts, and amniotic bands Midline defects with an absent/rudimentary right lower limb, right renal aplasia/hypoplasia, and genital anomalies Lateral abdominal wall defects with central nervous system anomalies, external genitalia, imperforate anus, and short umbilical cord
Seeds et al., 1982 ⁵	Anatomical region where the defect is located	In the limbs In the craniofacial region In the viscera, including omphalocele and gastroschisis
Van Allen et al., 1987 ¹⁸	Type of limb anomaly	Secondary to vascular and underlying tissue disruption Secondary to amniotic bands or adhesions Secondary to deformations versus hemorrhages
Moerman et al., 1992 ¹⁹	Presence of constriction bands and associated defects	Constriction bands Constriction bands and craniofacial defects Complex defects, including body wall defects with thoracic or abdominal organ evisceration (BWD or BWC)
Russo et al., 1993 ²⁰	LBWC and associated anomalies	LBWC with exencephaly/encephalocele, facial clefts and amniotic bands or adhesion between the cranial defect and the placenta LBWC without craniofacial defects but with urogenital anomalies, anal atresia, lumbosacral meningocele, short umbilical cord or persistent extraembryonic celom
Martínez-Frías, 1997 ¹¹ y Martínez-Frías, 2000 ¹²	Presence or absence of BWD	ABS with limb or craniofacial defect or digital constriction BWD of any cause (except omphalocele and gastroschisis), including amniotic bands Severe clefts of the abdominal wall, short/absent umbilical cord or a cord that extends into the placenta
Jamsheer et al., 2009 ¹⁰	Presence or absence of BWD	ABS with BWD ABS without BWD
Guzmán et al., 2013 ²¹	Defect location	Craniofacial and limb defects Craniofacial and limb defects with BWD Limb defects with BWD Isolated craniofacial or limb defects or BWD in the presence of amniotic bands
Lowry et al., 2017 ¹⁶	Presence of amniotic bands and defect location	Amniotic bands/constriction rings with or without limb defect BWD with or without limb defect, with or without amniotic bands/constriction rings Amniotic bands/constriction rings with craniofacial defects Amniotic bands/constriction rings with limb and craniofacial defects Amniotic bands/constriction rings, craniofacial defects and BWD

ABS: amniotic band sequence; BWD: body wall defects; BWC: body wall complex; LBWC: limb-body wall complex.

The objections to this theory are that the mesoderm and the endoderm are established as the epiblasts migrate internally through the primitive streak and are not induced by the ectoderm,^{33,38} limbs originate from the mesoderm with the secondary formation of the apical ectodermal ridge, and internal organs originate in the internal migration of epiblasts through the primitive streak (mesoderm progenitor cells).^{33,39} Hartwig et al.³⁷ also suggested the possibility of familial recurrence, which was considered in other case reports.^{6,19,28,40-44} Kruszka et al.¹³ even reported the case of a patient with clinical characteristics of LBWC for whom a heterozygous de novo and nonsynonymous mutation was

identified in the *IQCK* gene (IQ Motif containing K) (c.667C>G;p.Q223E).

Theory of amnion disruption

Torpin⁷ proposed the amnion rupture or detachment with temporal loss of the amniotic fluid (initial resorption through the chorion) and partial or total emergence of the fetus towards the extraembryonic celom, forming mesodermal fibrous bands between the outer side of the chorion and the amnion, which may cause developmental alterations (constrictions and/or amputations, as well as secondary facial clefts) when coming into contact with the fetus.^{7,35} Higginbottom et al.¹ supported

TABLE 2. Prevalence of amniotic bands sequence among different populations

Reference	Source of information	Study period	Reported rate	Other findings
Garza et al., 1988 ¹⁵	Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, United States of America	1968-1982	1.16 per 10 000 LBs	Ratio 1:1.5 (female/male).
Bower et al., 1993 ²⁶	Western Australia Birth Defects Registry, Australia	1986-1989	2.03 per 10 000 LBs	Both males and females equally affected.
Czeizel et al., 1987 ²⁷	Hungarian Congenital Abnormality Registry, Hungary	1986-1990	1.31 per 10 000 LBs	Both males and females equally affected.
Froster et al., 1993 ²⁴	British Columbia Health Surveillance Registry, Canada	1952-1984	0.19 per 10 000 LBs (limb defect cases were excluded, even if they occurred in the presence of constriction rings)	3 reported cases were considered familial.
Martínez-Frías, 1997 ¹¹	Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), Spain	1976-1996	0.59 per 10 000 LBs	Higher frequency of amniotic bands isolated among females and of other anomalies or BWD among males.
Luehr et al., 2002 ²⁸	Tertiary care referral facility Australia	1996-2001	3.3 per 10 000 LBs and miscarriages/abortions	Cases who met LBWC criteria. 1 reported case was considered familial. The prevalence was not calculated based on a population registry.
Orioli et al., 2003 ²⁹	Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas), South America	1982-1998	0.97 per 10 000 LBs and deaths	8 reported cases were considered familial.
Jamsheer et al., 2009 ¹⁰	Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM), Poland	1998-2006	0.29 per 10 000 LBs and deaths	Higher severity and frequency of anomalies among patients with BWD.
Koskimies et al., 2015 ³⁰	Finnish population registries, Finland	1993-2005	0.9 per 10 000 LBs and stillbirths	Ratio 1:1.46 (female/male).
Lowry et al., 2017 ¹⁶	Alberta Congenital Anomalies Surveillance System, Canada	1980-2012	1.08 per 10 000 LBs, stillbirths and abortions (< 20 weeks of gestation)	Ratio 1:1.15 (female/male). Higher severity of limb defects among patients with BWD.
Guzmán et al., 2013 ²¹	Registry of the Maternal-Fetal Medicine of the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Mexico	1993-2010	5 per 10 000 LBs	Ratio 1:1.15 The prevalence is not estimated based on a population registry.

ABS: amniotic band sequence; LBs: live births; BWD: body wall defects; LBWC: limb-body wall complex.

this theory and proposed that an early damage (before 45 days of gestation) caused craniofacial clefts and severe cranial and brain anomalies frequently but not always with constriction rings and amputations, whereas late damage (after 45 days of gestation) affected the limbs more. They suggested that neural tube defects and facial clefts were caused by band disruption and/or compression, whereas BWD were considered a primary malformation.^{1,35,45,46} Davies et al.⁴⁷ reported an association between fetal amniotic adhesions and multiple malformations, which predominately occurred in the same area and on the same side, thus supporting the theory of amniotic adhesions as the initial factor.

Romero et al.⁴⁸ maintained that ABS was generated by the early rupture of amniotic and chorionic membranes and also proposed that the epithelial-mesenchymal transition was a factor that could contribute to ABS pathogenesis.⁴⁹⁻⁵¹ The objections to the theory of amnion disruption are that there is no evidence of the initial resorption of amniotic fluid through the chorion or of the abrasive nature of the chorion on the fetal skin and the presence of anomalies without evidence of amnion rupture or amniotic bands, so damage should occur very early during gestation to account for some associated anomalies, and the presence of internal malformations (in the kidneys and the heart) cannot be explained by such mechanical phenomenon.^{33,35,52-54}

Theory of vascular disruption

Van Allen et al.¹⁸ proposed that internal or external events caused vascular accidents or had a negative impact on blood flow to the embryo because they interrupted the morphogenesis or destructed structures, whereas amniotic bands were a form of superficial necrosis. This theory was supported by some experiments in animal models that resulted in anomalies following an amniotic puncture^{55,56} and the demonstration of vascular alterations proximal to the band or the amputation.⁵⁷ The objections to this theory are that humans do not undergo such immediate loss of amniotic fluid following the rupture of the amniotic membrane during early pregnancy, so that such vascular changes are not expected to occur that account for the alterations observed in ABS.³⁷ Another objection is that, compared to other cases of ABS, acardiac twins (considered the clearest example of vascular disruption) show a pattern of different anomalies, so the probability of the same causal mechanism is low.⁵⁸

Theory of disorganization

The mouse mutant disorganization (Ds) gene was initially described by Hummel;⁵⁹ however, this gene has not been identified in humans.⁶⁰ It has been proposed that limb anomalies in humans may be equivalent to those reported in Ds⁶¹⁻⁶⁹ although some characteristics observed in ABS are not part of the phenotype described.^{33,70}

Hypothesis of primary ectodermal failure in the early embryonic disc

Hunter et al.³³ proposed that the anomalies observed in LBWC were caused by a primary defect/ectodermal deficiency of the embryonic disc. The affected area and severity may depend on the defect size and location in the ectoderm.

In general, none of the theories individually accounts for each and every anomaly observed in ABS, so it has been proposed that it is a multifactorial pathology with involvement of different processes.³⁵

Risk factors (Table 3)

The increased risk for ABS among young parents has been attributed to the interaction of genetic factors and age-related environmental factors (greater exposure to tobacco, alcohol, and drugs).⁷² Tobacco has a vasoconstrictor effect^{94,95} and carbon monoxide has been associated with fetal hypoxia, the same that causes vascular disruption.^{96,97} Cocaine is a potent vasoconstrictor and may damage the uteroplacental blood flow during the critical periods of development.^{28,76}

Cignini et al.⁹ suggested that even though acetaminophen has been associated with a small increase in the risk for gastroschisis,^{9,94,98} the risk observed for ABS should consider the confounding effect of this drug in the case of fever because it has been associated with vascular disruption, neural tube defects, and oral clefts.^{99,100}

In relation to the increased frequency of ABS in populations living at high altitude, hypoxia has been proposed as a mechanism, although the genetic variants typical of these populations cannot be ruled out.⁹

Clinical description (Table 4)

Limb anomalies

Amniotic bands may or may not be attached to the fetus abnormal portions and be associated with deep constriction rings. Some bands are not connected to the amnion but join two abnormal portions of the fetus; other bands stem from the fetus or the amnion and remain loose without

a distal anchor point.¹⁰² Patterson¹⁰² classified limb congenital anomalies into agenesis and constriction rings, whereas Hennigan and Kuo¹¹⁵ classified constriction bands of the lower limbs by dividing their location into 4 areas and graded their severity. Homer et al.¹¹⁶ classified constriction bands of the upper limbs based on Hennigan and Kuo's proposal.¹¹⁵

Craniofacial defects

Craniofacial clefts are usually asymmetric and do not follow the anatomy of facial clefts; they extend from the lip and/or palate towards

the skull and may or may not be connected to the brain malformation caused by the amniotic bands, although "normal" cleft lip and palate cases have also been reported.^{47,117} Tessier^{118,119} classified facial clefts focusing on the orbit and assigning a number to each cleft counterclockwise. David et al.¹²⁰ broadened the description of craniofacial clefts described by Tessier¹¹⁸ supported by two- and three-dimensional reconstruction studies by high-resolution computed tomography.

Body wall defects and other anomalies

Anterior abdominal wall defects (excluding gastroschisis, omphalocele, and umbilical hernia) are uncommon, large, and complex injuries,¹² although some bands do not affect the body wall.¹²¹⁻¹²⁵

TABLE 3. Risk factors for amniotic bands sequence

Sociodemographic factors

- Maternal age < 20 years^{15,21,26,71}
- Paternal age < 29 years⁷²
- Low socioeconomic and education level^{27,71}
- Black population⁷³
- Unplanned or unintended pregnancy^{16,27}
- Smoking (> 15 cigarettes/day)^{27,70-74}
- Exposure to cocaine^{75,76}
- Alcohol abuse²⁸
- High glycemic index in the diet⁷⁷
- Living in an altitudinal zone > 2000 meters above sea level^{29,78}

Obstetric factors

- Nulliparity^{15,21,26,71,73}
- Multiparity²⁷
- Attempted abortion^{16,27}
- Uterine or abdominal trauma⁷⁹
- Bicornate uterus^{76,77}
- Uterine fibroids^{80,81}
- Ectopic pregnancy in one of the Fallopian tubes^{80,81}
- Hemorrhage during the first trimester of gestation²⁹
- Intrauterine infection⁵¹
- Oligohydramnios⁸²
- Intrauterine device removal^{55,58,80,83-85}
- Chorionic villus sampling or amniocentesis^{55,58,80,83-85}
- Cerclage^{55,58,80,83-85}
- Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome^{55,58,80,83-85}
- Preterm birth^{27,86}
- Low birth weight for gestational age^{27,86}

Systemic factors

- Fever during the first trimester of gestation²⁹
- Diabetes⁸⁷
- Obesity⁸⁷
- Ehlers-Danlos syndrome type IV (OMIM #130050)³
- Osteogenesis imperfecta (OMIM #166200)³
- Epidermolysis bullosa (OMIM #131750 and #226600)^{3,88-91}

Drug-related factors

- Aspirin and/or acetaminophen^{21,71,73,92}
- Misoprostol⁹³

DIAGNOSIS

A histopathological analysis may show the absence of the amniotic membrane on the fetal surface of the chorionic sac (including the placenta), the remaining amnion on the umbilical cord base, and cell detritus or amniotic lamellae embedded on the chorionic surface.^{126,127}

Imaging studies help to establish the location, type, and extent of the anomaly. Magnetic resonance imaging tests study the depth of constrictions, the extent of lymphedema, and muscular integrity, and define vascular anatomy (which may be anomalous) to propose a surgical approach and prevent vascular damage during surgery.^{127,128}

Cytogenetic and molecular tools, in addition to being useful to rule out chromosomal numerical or structural alterations (fluorescence in situ hybridization, FISH) and genomic imbalances (comparative genomic hybridization, CGH) and to analyze the single-nucleotide polymorphism by chromosomal microarray,¹²⁹ allow to identify common, rare or new variants in deoxyribonucleic acid (DNA) with a high risk for ABS. This is the case of exome sequencing; however, it has successfully identified mutations in predominantly Mendelian phenotypes with high penetration alleles, whereas ABS may be caused by a combination of DNA variants, so it is necessary to perform a family-wide analysis and assess functional pathways that may be involved in ABS development to select the variants that should be validated by Sanger sequencing and, therefore, replicate the sequencing method in the family or the control population.¹³⁰

ANTENATAL DIAGNOSIS

A two-dimensional ultrasound allows to detect the LBWC in the second trimester of gestation; however, unlike a three-dimensional ultrasound, it has certain limitations to obtain orthogonal multi-planar images of the cavity and the surface, which help to see the defect and the adjacent structures.¹³¹⁻¹³⁴ A prenatal ultrasound marker suggestive of ABS is the presence of amnion loose in the cavity,¹³⁵⁻¹³⁷ so a fetal structural assessment should be done to rule out other anomalies.^{18,19,33,109,131,134,138}

If an ultrasound image is indicative of amniotic band sequence, a differential diagnosis of the following is required:

- a) Succenturiate lobed placenta: a separate mass of chorionic villi connected to the main part of the placenta by blood vessels inside the membranes. Blood flow is observed in the Doppler ultrasound.¹³⁹
- b) Intrauterine adhesions: the amnion and chorion layers are doubled. A Doppler ultrasound shows vascularity with arterial pulse consistent with the maternal heart rate.¹⁴⁰⁻¹⁴²

- Adhesions: intrauterine scarring secondary to curettage or surgery.
- Amniotic sheet: adhesion not related to the uterine lateral walls and completely surrounded by the chorion and the amniotic sac (in the incomplete presentation, there is a free-floating oval edge or “sperm sign”).^{140,143}

- c) Uterine septum: remaining from the middle septum secondary to a Mullerian alteration.¹³⁹ It is located in the uterine fundus, with a base that is broader than the free end and does not come in contact with the fetus; inside it is possible to identify the maternal vascular flow.¹⁴⁰

When amniotic bands are associated with fetal anomalies, it is necessary to rule out teratogenesis (including *Toxoplasma gondii* infections, rubella, cytomegalovirus, herpes, and other intrauterine infections) as well as chromosomal alterations.¹³¹ The differential diagnosis should also consider monogenic diseases such as Adams-Oliver syndrome (OMIM #100300, *ARHGAP31* gene; OMIM #616028, *NOTCH1* gene; OMIM #614219, *DOCK6* gene)³ and Roberts syndrome (OMIM #268300, *ESCO2* gene).³

TABLE 4. Anomalies identified in amniotic bands sequence

Limbs ^{6,8,22,33,101-105}	Deformation Defects	Hip dislocation, talipes equinovarus, talipes valgus Complete
	Digital	Partial (terminal, transversal, and intercalary) Syndactyly, pseudo-syndactyly, camptodactyly, polydactyly, brachydactyly, nail hypoplasia, altered dermatoglyphics
Head and neck ^{9,22,28,29,33,106-114}	Head and central nervous system	Encephalocele, exencephalia, acephaly, anencephaly/acrania, holoprosencephaly, microcephalus, ventriculomegaly and/or hydrocephalus, septo-optic dysplasia, periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria, cortical dysplasia with pachygyria, hypoplasia of the corpus callosum, craniosynostosis, myelocele, meningocele, myelomeningocele
	Face	Asymmetry, agnathia, clefts
	Eyes	Orbital hypertelorism, eyelid coloboma, anophthalmia/microphthalmia, ectropion
	Nose	Choanal atresia
	Mouth	Microstomia, high-arched palate, aglossia/microglossia, cleft lip and/or palate
	Ears	Low ear implantation or rotation, poorly-differentiated pinna, melotia
	Other ^{9,10,16,22,28,29,106}	Cardiovascular
Respiratory		Lung anomalies
Skin		Skin appendages, hamartomatous pedicles, pterygium, sacrococcygeal appendage
Chest		Thoracoschisis, supernumerary nipples
Abdominal and gastrointestinal		Abdominoschisis, tracheoesophageal fistula, diaphragmatic defect, hepatomegaly, intestinal malrotation, single umbilical artery, short or ectopic umbilical cord, imperforate anus
Genitourinary	Epispadias, bladder exstrophy, cloacal exstrophy	
Skeletal	Cervical ribs, segmentation defects of the vertebrae, kyphoscoliosis, arthrogyposis	

Management

ABS requires a multidisciplinary approach. An ultrasound control should be done to determine whether amniotic bands (if present) show spontaneous lysis,^{144,145} whether the process is causing fetal deformation or if it is necessary to release band constriction in utero by fetoscopy.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

Based on the post-natal classification suggested by Weinzweig,¹⁵¹ Hüsler et al.¹⁵⁰ proposed the prenatal staging of ABS in the limbs by Doppler velocimetry and artery pulsatility index (Table 5).¹⁵⁰ Fetuses that may benefit from amniotic band release by fetoscopy are those with an abnormal flow (compared to the opposite limb or available reference values) in the distal portion of the limb.^{150,152,153} The objective of this procedure is to prevent irreversible injuries and have a potentially reconstructible limb post-natally.¹⁵³

If diagnosis is made post-natally, the classification proposed by Hennigan and Kuo¹¹⁵ is used to select the surgery, i.e., an elective and cosmetic surgery for patients with superficial bands that do not affect the lymphatic or circulatory drainage or an emerging treatment for patients with deep bands affecting the anatomical and functional integrity of the site involved.¹⁰⁶ Craniofacial and body wall anomalies should be approached by surgery based on clinical practice guidelines individually for each case.¹⁵⁴

Prognosis

Prognosis depends on the time of diagnosis (most cases are diagnosed post-natally), type and location of anomalies, and may vary from cosmetic to life-threatening consequences.²¹ The antenatal diagnosis of amniotic adhesions has been associated with an adverse prognosis. Most craniofacial and body wall defects are

incompatible with extrauterine life.¹²⁷ In relation to amniotic bands, the most important fetal prognostic factor is perfusion of the distal portion of the affected limb.¹⁵⁰ There have been reports of fetal death caused by umbilical cord strangulation by an amniotic band,^{2,155,156} although spontaneous resolution of constriction bands has also been reported.^{145,150}

In the case of post-natal diagnosis of anomalies in the limbs, prognosis is good following surgical repair.

Genetic counseling

To date, ABS is considered a sporadic, probably multifactorial event with a risk of recurrence similar to that of the general population (< 1%), although familial cases have been reported for which the risk should be estimated for each family in particular.^{6,28,40-44}

DISCUSSION

The higher prevalence of ABS among fetuses < 20 weeks of gestation and stillbirths implies that this disease has been under-diagnosed. Different risk factors and a great variability of clinical manifestations and prognoses have been reported. At present, ABS may be diagnosed antenatally, which means potential benefits, specifically in the presence of amniotic bands that could be released by fetoscopy to prevent irreversible injuries and have the possibility of reconstructing the affected limb.■

REFERENCES

1. Higginbottom MC, Jones KL, Hall BH, et al. The amniotic band disruption complex: timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* 1979;94(4):544-9.
2. Kalousek DK, Bamforth S. Amnion rupture sequence in preivable fetuses. *Am J Med Genet* 1988;31(1):63-73.

TABLE 5. Antenatal staging of amniotic bands sequence involving the limbs^{143,144}

Stage	Description
1	Amniotic bands without signs of constriction.
2	Constriction without vascular involvement (normal Doppler ultrasound compared to the opposite limb); may present distal deformity with: A. Mild or no lymphedema. B. Severe lymphedema.
3	Severe constriction with progressive arterial involvement. Flow should be measured proximally and distally to the constriction band. A. Normal distal Doppler ultrasound compared to the opposite limb. B. Without vascular flow to the limb.
4	Long bone curvature or fracture at the constriction site.
5	Intrauterine amputation.

During stages 2-5, amniotic bands may or may be seen by ultrasound.

3. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. An online catalog of human genes and genetic disorders. [Accessed on: January 31st, 2017]. Available at: <https://www.omim.org>.
4. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2013;161A(11):2726-33.
5. Seeds JW, Cefalo RC, Herbert WN. Amniotic band syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(3):243-8.
6. Levy R, Lacombe D, Rougier Y, et al. Limb body wall complex and amniotic band sequence in sibs. *Am J Med Genet A* 2007;143A(22):2682-7.
7. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands: associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1965;91:65-75.
8. Bodamer OA, Popek EJ, Bacino C. Atypical presentation of amniotic band sequence. *Am J Med Genet* 2001;100(2):100-2.
9. Cignini P, Giorlandino C, Padula F, et al. Epidemiology and risk factors of amniotic band syndrome, or ADAM sequence. *J Prenat Med* 2012;6(4):59-63.
10. Jamsheer A, Materna-Kirylyuk A, Badura-Stronka M, et al. Comparative study of clinical characteristics of amniotic rupture sequence with and without body wall defect: further evidence for separation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(3):211-5.
11. Martínez-Frías ML. Epidemiological characteristics of amniotic band sequence (ABS) and body wall complex (BWC): are they two different entities? *Am J Med Genet* 1997;73(2):176-9.
12. Martínez-Frías ML. Clinical and epidemiological characteristics of infants with body wall complex with and without limb deficiency. *Am J Med Genet* 1997;73(2):170-5.
13. Kruszka P, Uwineza A, Mutesa L, et al. Limb body wall complex, amniotic band sequence, or new syndrome caused by mutation in IQ Motif containing K (IQCK)? *Mol Genet and Genomic Med* 2015;3(5):424-32.
14. Herrmann J, Opitz JM. Naming and nomenclature of syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974;10(7):69-86.
15. Garza A, Cordero JF, Mulinare J. Epidemiology of the early amnion rupture spectrum of defects. *Am J Dis Child* 1988;142(5):541-4.
16. Lowry RB, Bedard T, Sibbald B. The prevalence of amnion rupture sequence, limb body wall defects and body wall defects in Alberta 1980-2012 with a review of risk factors and familial cases. *Am J Med Genet A* 2017;173(2):299-308.
17. Pagon RA, Stephens TD, McGillivray BC, et al. Body wall defects with limb reduction anomalies: a report of fifteen cases. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979;15(5A):171-85.
18. Van Allen MI, Curry C, Gallagher L. Limb body wall complex: I Pathogenesis. *Am J Med Genet* 1987;28(3):529-48.
19. Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K, et al. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: discrete disruption sequences with pathogenic overlap. *Am J Med Genet* 1992;42(4):470-9.
20. Russo R, D'Armiento M, Angrisani P, et al. Limb body wall complex: a critical review and a nosological proposal. *Am J Med Genet* 1993;47(6):893-900.
21. Guzmán-Huerta ME, Muro-Barragán SA, Acevedo-Gallegos S, et al. Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings. *Rev Invest Clin* 2013;65(4):300-6.
22. Opitz JM, Johnson DR, Gilbert-Barnes EF. ADAM "sequence" part II: hypothesis and speculation. *Am J Med Genet A* 2015;167A(3):478-503.
23. EUROCAT European surveillance of congenital anomalies. [Accessed on: 30 de enero de 2017]. Available at: <http://www.eurocat-network.eu>.
24. Froster UG, Baird PA. Amniotic band sequence and limb defects: data from a population-based study. *Am J Med Genet* 1993;46(5):497-500.
25. Ossipoff V, Hall BD. Etiologic factors in the amniotic band syndrome: a study of 24 patients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13(3D):117-32.
26. Bower C, Norwood F, Knowles S, et al. Amniotic band syndrome: a population-based study in two Australian states. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7(4):395-403.
27. Czeizel AE, Vitéz M, Kodaj I, et al. Study of isolated apparent amniogenic limb deficiency in Hungary, 1975-1984. *Am J Med Genet* 1993;46(4):372-8.
28. Luehr B, Lipsett J, Quinlivan JA. Limb-body wall complex: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12(2):132-7.
29. Orioli M, Ribeiro MG, Castilla EE. Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population. *Am J Med Genet A* 2003;118A(2):135-45.
30. Koskimies E, Syvänen J, Nietosvaara Y, et al. Congenital constriction band syndrome with limb defects. *J Pediatr Orthop* 2015;35(1):100-3.
31. Luebke HJ, Reiser CA, Pauli RM. Fetal disruptions: assessment of frequency, heterogeneity, and embryologic mechanisms in a population referred to a community-based stillbirth assessment program. *Am J Med Genet* 1990;36(1):56-72.
32. Streeter GL. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intra-uterine amputation. Washington: Carnegie Institution of Washington;1930.
33. Hunter AG, Seaver LH, Stevenson RE. Limb-body wall defect. Is there a defensible hypothesis and can it explain all the associated anomalies? *Am J Med Genet A* 2011;155A(9):2045-59.
34. McKenzie J. Amniotic bands. In: Balls M, Wild E, eds. The early development of mammals, the second symposium of the British Society for Developmental Biology. New York: Cambridge University Press;1975.
35. Halder A. Amniotic band syndrome and/or limb body wall complex: split or lump. *Appl Clin Genet* 2010;3:7-15.
36. Smits-Van Prooije AE, Vermeij-Keers C, Poelmann RE, et al. The formation of mesoderm and mesectoderm in 5-to-41 somite rat embryos cultured in vitro, using WGA-Au as a marker. *Anat Embryol (Berl)* 1988;177(3):245-56.
37. Hartwig NG, Vermeij-Keers C, De Vries HE, et al. Limb body wall malformation complex: an embryologic etiology? *Hum Pathol* 1989;20(11):1071-7.
38. Wei X, Sulik KK. Pathogenesis of craniofacial and body wall malformations induced by ochrototoxin A in mice. *Am J Med Genet* 1993;47(6):862-71.
39. Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2012 .
40. Lubinsky M, Sujansky E, Sanger W, et al. Familial amniotic bands. *Am J Med Genet* 1983;14(1):81-7.
41. Gellis SS. Constrictive bands in the human. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1977;13(1):259-68.
42. Temtamy SA, McKusick VA. Digital and other malformations associated with congenital ring constrictions. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978;14:547.
43. Etches PC, Stewart AR, Ives EJ. Familial congenital amputations. *J Pediatr* 1982;101(3):448-9.
44. Lockwood C, Ghidini A, Romero R. Amniotic band syndrome in monozygotic twins: prenatal diagnosis and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 2):1012-6.
45. Bhat BV, Pandey KK, Srinivasan S, et al. Intrauterine amputation associated with amniotic band syndrome.

- Indian Pediatr* 1991;28(2):188-91.
46. Jabor MA, Cronin ED. Bilateral cleft lip and palate and limb deformities: a presentation of amniotic band sequence?. *J Craniofac Surg* 2000;11(4):388-93.
 47. Davies BR, Giménez-Scherer JA, Hernández-Sierra JF. Fetal amniotic adhesions. Their topographic concordance with regionally clustered malformations. *Arch Med Res* 2001;32(1):48-61.
 48. Romero-Valdovinos M, Galván-Montaña A, Olivo-Díaz A, et al. The amniotic band syndrome in the rat is associated with the activation of transforming growth factor-B. *Am J Pathol* 2015;185(8):2076-82.
 49. Eckes B, Zigrino P, Kessler D, et al. Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis. *Matrix Biol* 2000;19(4):325-32.
 50. Yeh YC, Wei WC, Wang YK, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces Smad3-dependent beta 1 integrin gene expression in epithelial-to-mesenchymal transition during chronic tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2010;177(4):1743-54.
 51. Romero-Valdovinos M, Bobadilla-Sandoval N, Flisser A, et al. The epithelial mesenchymal transition process may contribute to the pathogenesis of amniotic band syndrome. *Med Hypotheses* 2014;83(3):306-11.
 52. Herva R, Karkinen-Jääskeläinen M. Amniotic adhesion malformation syndrome: fetal and placental pathology. *Teratology* 1984;29(1):11-9.
 53. Yang SS, Levine AJ, Sanborn JR, et al. Amniotic rupture, extra-amniotic pregnancy, and vernix granulomata. *Am J Surg Pathol* 1984;8(2):117-22.
 54. Clavert JM, Clavert A, Berlizon A, et al. Abnormalities resulting from intra-adnexal injection of glucose in the rabbit embryo-an experimental model of "amniotic disease". *Prog Pediatr Sur* 1978;12:143-64.
 55. Kino Y. Clinical and experimental studies of the congenital constriction band syndrome with emphasis on its etiology. *J Bone Joint Sur Am* 1975;57(5):636-43.
 56. Kennedy LA, Persaud TV. Pathogenesis of developmental defects induced in the rat by amniotic sac puncture. *Acta Anat (Basel)* 1977;97(1):23-35.
 57. Daya M, Makakole M. Congenital vascular anomalies in amniotic band syndrome of the limbs. *J Pediatr Surg* 2011;46(3):507-13.
 58. Davies BR, Giménez-Scherer JA. Comparison of the amniotic band disruption complex with acardiac twins does not support its vascular origin. *Fetal Pediatr Pathol* 2007;26(2):87-99.
 59. Hummel KP. The inheritance and expression of disorganization, an unusual mutation in the mouse. *J Exp Zool* 1958;137(3):389-423.
 60. Robin NH, Abbadi N, McCandless SE, et al. Disorganization in mice and humans and its relation to sporadic birth defects. *Am J Med Genet* 1997;73(4):425-36.
 61. Donnai D, Winter RM. Disorganisation: a model for 'early amnion rupture'? *J Med Genet* 1989;26(7):421-5.
 62. Crosby JL, Varnum DS, Nadeau JH. Two-hit model for sporadic congenital anomalies in mice with the disorganization mutation. *Am J Hum Genet* 1993;52(5):866-74.
 63. Isidor B, Baujat G, Le Caignec C, et al. Congenital skin pedicles with or without amniotic band sequence: extending the human phenotype resembling mouse disorganization. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1734-9.
 64. Purandare SM, Ernst L, Medne L, et al. Developmental anomalies with features of disorganization (Ds) and amniotic band sequence (ABS): a report of four cases. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1740-8.
 65. Lowry RB, Yong SL. Cleft lip and palate, sensorineural deafness, and sacral lipoma in two brothers: a possible example of the disorganization mutant. *J Med Genet* 1991;28(2):135-7.
 66. Nakamura K, Nanjo B. Congenital skin tube pedicle associated with the constriction band syndrome. *Plastic Reconstr Surg* 1992;89(4):746-50.
 67. Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Navarro-Ramírez P, et al. Lumbopedal skin pedicle in an infant with amniotic band syndrome: a disorganization-like defect?. *Clin Dysmorphol* 2003;12(1):51-4.
 68. Onal EE, Türkyılmaz C, Atalay Y, et al. Tubular skin appendage, renal agenesis and popliteal web: a further example of the human homologue of disorganization (Ds). *Clin Dysmorphol* 2005;14(2):89-91.
 69. Robin NH, Franklin J, Prucka S, et al. Clefting, amniotic bands, and polydactyly: a distinct phenotype that supports an intrinsic mechanism for amniotic band sequence. *Am J Med Genet A* 2005;137A(3):298-301.
 70. Heyne TF, Robin NH, Lin AE. Sixteenth-century German woodcut of a male infant with possible disorganization. *Clin Genet* 2016;89(2):269-71.
 71. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(1):68-72.
 72. Grewal J, Carmichael SL, Yang W, et al. Paternal age and congenital malformations in offspring in California, 1989-2002. *Matern Child Health J* 2012;16(2):385-92.
 73. Werler MM, Bosco JL, Shapira SK. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(1):52-7.
 74. Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA, et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):613.e1-11.
 75. Webster WS, Brown-Woodman PD. Cocaine as a cause of congenital malformations of vascular origin: experimental evidence in the rat. *Teratology* 1990;41(6):689-97.
 76. Viscarello RR, Ferguson DD, Nores J, et al. Limb-body wall complex associated with cocaine abuse: further evidence of cocaine's teratogenicity. *Obstet Gynecol* 1992;80(3 Pt 2):523-6.
 77. Yazdy MM, Mitchell AA, Liu S, et al. Maternal dietary glycaemic intake during pregnancy and the risk of birth defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(4):340-6.
 78. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86(1):9-14.
 79. Webster WS, Lipson AH, Brown-Woodman PD. Uterine trauma and limb defects. *Teratology* 1987;35(2):253-60.
 80. Graham JM, Miller ME, Stephan MJ, et al. Limb reduction anomalies and early in utero limb compression. *J Pediatr* 1980;96(6):1052-6.
 81. Matsunaga E, Shiota K. Ectopic pregnancy and myoma uteri: teratogenic effects and maternal characteristics. *Teratology* 1980;21(1):61-9.
 82. Vázquez Rueda F, Ayala Montoro J, Blanco López F, et al. Síndrome de bandas de constricción congénitas. *Rev Cir Infantil* 1999;9(3):163-7.
 83. Yang SS. ADAM sequence and innocent amniotic band: manifestations of early amnion rupture. *Am J Med Genet* 1990;37(4):562-8.
 84. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, et al. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337(8744):762-3.
 85. Winer N, Salomon LJ, Essaoui M, et al. Pseudoamniotic band syndrome: a rare complication of monochorionic twins with fetofetal transfusion syndrome treated by laser coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):393.e1-5.

86. Gün I, Muhçu M, Müngen E, et al. Effect of an amniotic sheet on pregnancy outcomes. *J Ultrasound Med* 2013;32(5): 807-13.
87. Durga R, Renukadevi TK. Amniotic band syndrome- a dreaded condition. *J Clin Diagn Res* 2016;10(1):QD04-5.
88. Young ID, Lindenbaum RH, Thompson EM, et al. Amniotic bands in connective tissue disorders. *Arch Dis Child* 1985;60(11):1061-3.
89. Marras A, Dessì C, Macciotta A. Epidermolysis bullosa and amniotic bands. *Am J Med Genet* 1984;19(4):815-7.
90. Katorza E, Weisz B, Sevilla J, et al. Unusual prenatal sonographic findings of epidermolysis bullosa mimicking an amniotic band constriction ring. *J Ultrasound Med* 2009;28(1):73-5.
91. Snadecki H, Criscione V, Jaquith A, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with amniotic band syndrome. *Pediatr Dermatol* 2014;31(2):212-6.
92. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):228.e1-8.
93. González CH, Marques-Díaz MJ, Kim CA, et al. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998;351(9116):1624-7.
94. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994;50(1):44-53.
95. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):51.e1-8.
96. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81(3):215-28.
97. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(6):445-52.
98. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54(2):84-92.
99. Nilsen NO. Vascular abnormalities due to hyperthermia in chick embryos. *Teratology* 1984;30(2):237-51.
100. Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: Fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics* 2014;133(3):e674-88.
101. Taub PJ, Bradley JP, Setoguchi Y, et al. Typical facial clefting and constriction band anomalies: an unusual association in three unrelated patients. *Am J Med Genet* 2003;120A(2):256-60.
102. Patterson TJ. Congenital ring-constrictions. *Br J Plast Surg* 1961;14:1-31.
103. Ribeiro MG, Castilla EE, Orioli IM. Can amputated digits point to clues about etiology? *Am J Med Genet A* 2004;128A(1):93-4.
104. Gold NB, Westgate MN, Holmes LB. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. *Am J Med Genet A* 2011;155A(6):1225-35.
105. Little KJ, Cornwall R. Congenital anomalies of the hand- principles of management. *Orthop Clin North Am* 2016;47(1):153-68.
106. Pagon RA, Stephan MJ. Septo-optic dysplasia with digital anomalies. *J Pediatr* 1984;105(6):966-8.
107. Wu YC, Yang ML, Yuan CC. Prenatal diagnosis of anophthalmos with limb-body wall complex. *Prenat Diagn* 2000;20(9):769-70.
108. Pilu G, Nicolaidis K, Ximenes R, et al. Diagnosis of fetal abnormalities-the 18-23 weeks scan. London: ISUOG & Fetal Medicine Foundation; 2002.
109. Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, et al. Congenital bilateral perisylvian syndrome associated with congenital constriction band syndrome. *J Child Neurol* 2002;17(6):448-50.
110. Harrison IM, Brosnahan D, Phelan E, et al. Septo-optic dysplasia with digital anomalies- a recurrent pattern syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131A(1):82-5.
111. Stevens CA, Dobyns WB. Septo-optic dysplasia and amniotic bands: further evidence for a vascular pathogenesis. *Am J Med Genet A* 2004;125A(1):12-6.
112. Das G, Gayen S, Bandyopadhyay S, et al. Ethmocephaly with amniotic band syndrome. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19(4):429-31.
113. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuroembryology and brain malformations: an overview. *Handb Clin Neurol* 2013;111:117-28.
114. Jagtap SV, Saini N, Jagtap S, et al. Otocephaly: Agnathia-microstomia-synotia syndrome- a rare congenital anomaly. *J Clin Diagn Res* 2015;9(9):ED03-4.
115. Hennigan S, Kuo KN. Resistant talipes equinovarus associated with congenital constriction band syndrome. *J Pediatr Orthop* 2000;20(2):240-5.
116. Homer LE, Mishra A, McArthur P. Amniotic constriction bands: a case series and proposed new classification system. *Hand Surg* 2015;20(1):121-6.
117. Rowlatt U. Cleft lip and palate associated with amniotic band limb amputations in a 20 week human fetus. *Cleft Palate J* 1979;16(2):206-9.
118. Tessier P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976;4(2):69-92.
119. Winters R. Tessier clefts and hypertelorism. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2016;24(4):545-58.
120. David DJ, Moore MH, Cooter RD. Tessier clefts revisited with a third dimension. *Cleft Palate J* 1989;26(3):163-84.
121. Craven CM, Carey JC, Ward K. Umbilical cord agenesis in limb body wall defect. *Am J Med Genet* 1997;71(1):97-105.
122. Ben-Chaim J, Mathews RI, Gearhart JP. La extrofia de cloaca. Su anatomía, manejo y seguimiento. *Rev Cir Infantil* 1998;8:67-74.
123. Woo LL, Thomas JC, Brock JW. Cloacal exstrophy: a comprehensive review of an uncommon problem. *J Pediatr Urol* 2010;6(2):102-11.
124. Suzuki K, Matsumaru D, Matsushita S, et al. Epispadias and the associated embryopathies: genetic and developmental basis. *Clin Genet* 2017;91(2):247-53.
125. Reinfeldt Engberg G, Mantel Å, Fossum M, et al. Maternal and fetal risk factors for bladder exstrophy: a nationwide Swedish case-control study. *J Pediatr Urol* 2016;12(5): 304. e1-7.
126. Day-Salvatore DL, Guzman E, Weiberger B, et al. Genetics casebook. Amniotic band disruption sequence. *J Perinatol* 1995;15(1):74-7.
127. Chen H. Atlas of Genetic diagnosis and counseling. Heidelberg: Springer; 2012.
128. Laor T, Jaramillo D, Hoffer FA, et al. MR imaging in congenital lower limb deformities. *Pediatr Radiol* 1996;26(6):381-7.
129. De Wit MC, de Coe IF, Schot R, et al. Periventricular nodular heterotopia and distal limb deficiency: a recurrent association. *Am J Med Genet A* 2010;152A(4):954-9.
130. Krupp DR, Soldano KL, Garrett ME, et al. Missing genetic risk in neural tube defects: can exome sequencing yield an insight? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(8):642-6.
131. Liu IF, Yu CH, Chang CH, et al. Prenatal diagnosis of limb body-wall complex in early pregnancy using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn* 2003;23(6):513-4.
132. Chmait R, Pretorius D, Jones M, et al. Prenatal evaluation of facial clefts with two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):946-9.
133. Rossi AC, Prefumo F. Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;210:201-6.

134. Emanuel PG, Garcia GI, Angtuaco TL. Prenatal detection of anterior abdominal wall defects with US. *Radiographics* 1995;15(3):517-30.
135. López Ramón y Cajal C. Diagnóstico prenatal del síndrome de las bandas amnióticas. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43: 354-63.
136. Zimmer EZ, Bronshtein M. Ultrasound observation of amnion dysmorphism at 14.5-16 weeks. *Prenat Diagn* 1995;15(5):447-9.
137. Mahony BS, Filly RA, Callen PW, et al. The amniotic band syndrome: antenatal sonographic diagnosis and potential pitfalls. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152(1):63-8.
138. Chen CP. Prenatal diagnosis of limb-body wall complex with craniofacial defects, amniotic bands, adhesions and upper limb deficiency. *Prenat Diagn* 2001;21(5):418-9.
139. Galeana Castillo C, Casas Patiño D, Rodríguez Torres A, et al. Síndrome de bandas amnióticas: correlación ecográfica y pieza anatómica. *Arch Inv Mat Inf* 2013;5(3):146-50.
140. Pons GA, Sáez AR, Sepúlveda LW. Brida amniótica, sinequia intrauterina y tabique mulleriano: Etiopatogenia, diagnóstico diferencial y pronóstico. *Rev Chil Ultrason* 2005;8(2):51-8.
141. Abuhamad AZ, Romero R, Shaffer WK, et al. The value of Doppler flow analysis in the prenatal diagnosis of amniotic sheets. *J Ultrasund Med* 1992;11(11):623-4.
142. Sherer DM, Lysikiewicz AJ. Doppler flow velocimetry assisted diagnosis of an intrauterine synechia during pregnancy. *Am J Perinatol* 2002;19(8):421-6.
143. Zaldivar Pascua Y. Caso interesante de lámina amniótica. *Rev Med Hondur* 2012;80(3):111-3.
144. Nishi T, Nakano R. Amniotic band syndrome: serial ultrasonographic observations in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 1994;22(4):275-8.
145. Pedersen TK, Thomsen SG. Spontaneous resolution of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):673-4.
146. Quintero RA, Morales WJ, Phillips J, et al. In utero lysis of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10(5): 316-20.
147. Keswani SG, Johnson MP, Adzick NS, et al. In utero limb salvage: fetoscopic release of amniotic bands for threatened limb amputation. *J Pediatr Surg* 2003;38(6):848-51.
148. Sentilhes L, Verspyck E, Eurin D, et al. Favourable outcome of a tight constriction band secondary to amniotic band syndrome. *Prenat Diagn* 2004;24(3):198-201.
149. Ronderos-Dumit D, Briceño F, Navarro H, et al. Endoscopic release of limb constriction rings in utero. *Fetal Diagn Ther* 2006;21(13):255-8.
150. Hüslér MR, Wilson RD, Horii SC, et al. When is fetoscopic release of amniotic bands indicated? Review of outcome of cases treated in utero and selection criteria for fetal surgery. *Prenat Diagn* 2009;2(5)9:457-63.
151. Weinzweig N. Constriction band-induced vascular compromise of the foot: classification and management of the "intermediate" stage of constriction-ring syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(4):972-7.
152. Wissner J, Kurmanavicius J, Müller C, et al. Pulsatility index in the fetal anterior tibial artery during the second half of normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(3):199-203.
153. Soldado F, Aguirre M, Peiró JL, et al. Fetoscopic release of extremity amniotic bands with risk of amputation. *J Pediatr Orthop* 2009;29(3):290-3.
154. Muraskas JK, McDonnell JF, Chudik RJ, et al. Amniotic band syndrome with significant orofacial clefts and disruptions and distortions of craniofacial structures. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):635-8.
155. Heifetz SA. Strangulation of the umbilical cord by amniotic bands: report of 6 cases and literature review. *Pediatr Pathol* 1984;2(3):285-304.
156. Armand R, Brenner DS, Sun CC. Pathologic quiz case: fetal death at 32 weeks of gestation. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(7):e317-8.

Miocardopatía dilatada e insuficiencia cardíaca grave. Puesta al día para el médico pediatra

Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians

Dra. Paola Caviedes Bottner^a, Dra. Tamara Córdova Fernández^a,
Dr. Marcos Larraín Valenzuela^b y Dr. Pablo Cruces Romero^{a,c}

RESUMEN

La miocardopatía dilatada es la principal causa de insuficiencia cardíaca que lleva a trasplante cardíaco. Su pronóstico es variable y depende de la etiología, la edad de presentación y el grado de insuficiencia cardíaca. El manejo está orientado a minimizar los síntomas y evitar la progresión de la enfermedad; se requiere de una evaluación integral en la pesquisa de comorbilidades y prevención de complicaciones que permitan mejorar la condición general de estos niños y atenuar su pronóstico. A continuación, se realiza una revisión orientada al manejo multidisciplinario que el pediatra debería considerar a la hora de enfrentarse a este tipo de pacientes.

Palabras clave: miocardopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, tratamiento, pronóstico, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e421>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e421>

- a. Unidad de Paciente Crítico Pediatría. Hospital El Carmen de Maipú.
- b. Cardiología Infantil. Hospital El Carmen de Maipú.
- c. Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andres Bello. Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dra. Tamara Córdova Fernández: tamara_cor@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 27-3-2017

Accepted: 18-10-2017

Cómo citar: Caviedes Bottner P, Córdova Fernández T, Larraín Valenzuela M, et al. Miocardopatía dilatada e insuficiencia cardíaca grave. Puesta al día para el médico pediatra. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e421-e428.

GLOSARIO

ADH: hormona antidiurética.
ATP: adenosina trifosfato.
FAVI: fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo.
FE: fracción de eyección.
GC: gasto cardíaco.
HLA: antígeno leucocitario humano.
IC: insuficiencia cardíaca.
IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
IL: interleuquina.
KB: kappa beta.
MCD: miocardopatía dilatada.
PA: presión arterial.
PNC: péptido natriurético cerebral.
RNA: ácido ribonucleico.
RRA: renina angiotensina aldosterona.

RVS: resistencia vascular sistémica.

SNC: sistema nervioso central.

TH: linfocitos T helper.

TNF: factor de necrosis tumoral.

VI: ventrículo izquierdo.

INTRODUCCIÓN

La MCD es una enfermedad progresiva y casi siempre irreversible del músculo cardíaco, caracterizada por la dilatación ventricular izquierda y la disminución de su función sistólica, lo cual conduce a IC y, más tardíamente, a falla orgánica múltiple, con una mortalidad de 20% al año y 56% a 4 años, por lo que es la principal indicación de trasplante cardíaco en adultos y niños.^{1,2} Su sintomatología es inespecífica (fatiga, disnea de esfuerzo y edema), lo que dificulta un diagnóstico temprano, y se desconoce su incidencia real, la cual se estima en 0,57 casos por 100 000 personas/año.^{3,4} Existen distintas etapas de esta entidad (latente, establecida y avanzada), cuyo abordaje terapéutico sería diferente. En esta revisión, se enfocará en el manejo multidisciplinario en la MCD avanzada.⁵

ETIOLOGÍA

La MCD tiene distintas etiologías; las principales causas en niños son la miocarditis y las enfermedades neuromusculares. Sin embargo, hasta en un 70% de los casos, no se identifica una causa, por lo que la MCD idiopática es la forma más frecuente, y su diagnóstico es de exclusión.^{6,7} Dentro de las causas identificables, la miocarditis y las arritmias podrían

mostrar una mejoría funcional con un tratamiento oportuno^{9,13} (Tabla 1).

Es más frecuente en lactantes menores, varones (herencia ligada al X y mitocondrial) y en la raza negra.¹⁴

Patogenia y mecanismos de compensación

En la MCD, ocurre una respuesta adaptativa en el corazón con lesión difusa caracterizada por rigidez y fibrosis del cardiomiocito, interposición de células hipertrófica y atrófica, depósito de

TABLA 1. Etiologías de miocardiopatía dilatada en la infancia

Grupos etiológicos	Subgrupos		
Infecciones	Viral	Coxsackie A y B	
		Echovirus Adenovirus Paperas Rubeola	
	Bacteriana	<i>Streptococcus</i> y <i>Staphylococcus</i> <i>Salmonella</i> <i>Neisseria</i> Micobacterias, micoplasma y clamidia	
		Fúngica	Cándida Aspergilosis
	Protozoos	<i>Trypanosoma cruzi</i> Toxoplasmosis	
	Espiroquetas	Enfermedad de Lyme	
Metabólicas	Endócrinas	Hipo-/hipertiroidismo Diabetes <i>mellitus</i> e hijo de madre diabética Feocromocitoma Neuroblastoma Hiperplasia suprarrenal congénita	
		Enfermedades por depósito	Depósito de glucógeno Mucopolisacaridosis Esfingolipidosis Hemocromatosis
	Déficit nutricional		Kwashiorkor Carnitina
	Hipertaurinuria		
	Sistémicas	Sistema conectivo	Lupus eritematoso Artritis reumatoidea juvenil Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki Pseudoxantoma
Infiltraciones y granulomas			Leucemia Sarcoidosis Amiloidosis
		Otras	Síndrome urémico hemolítico Síndrome de Reye Enfermedad mitocondrial
Genéticas	Distrofias musculares y miopatías	Distrofia muscular de Duchenne Distrofia muscular de Steinert y Síndrome de Barth Cardiomiopatía ligada a X Atrofia muscular espinal juvenil progresiva Miopatía miotubular	
	Desórdenes neuromusculares Mutaciones de genes de proteínas estructurales cardíacas	Ataxia Friedreich Sarcomero, citoesqueleto, desmosoma, retículo sarcoplásmico, núcleo, mitocondria, matriz extracelular y canales iónicos	
Tóxicas	Medicamentos	Sulfas Penicilinas Antraciclina	
Taquiarritmias	Taquicardia supraventricular Fibrilación auricular Taquicardia ventricular		

glicógeno, mitocondrias anormales y ausencia o disminución de miosina, actina, troponina y troponina T.¹⁵⁻¹⁷ En etiologías específicas, como posinfecciosa, se encuentra, además, un aumento del infiltrado inflamatorio, en el que las células T_H1 y T_H2 serían las responsables de la perpetuación de la inflamación.¹⁸⁻²⁰ Algunos virus, al incorporar el RNA a la célula miocárdica, serían capaces de provocar una respuesta autoinmunitaria inducida por el reconocimiento de epítopes miocárdicos e inducir apoptosis de cardiomiocitos. Concordantemente, se ha encontrado un aumento de las citoquinas proinflamatorias en plasma (IL-6 y TNF- α), asociado de modo directo con la remodelación del cardiomiocito, la disminución de la contractibilidad miocárdica y la dilatación ventricular.²¹⁻²³

En etapas tempranas de la MCD, la remodelación del VI es una respuesta adaptativa que compensa la reducción de la contractilidad. Sin embargo, con el tiempo, el VI se dilata y se hace disfuncional, lo que lleva a una falla anterógrada, con hipoperfusión periférica, y a una falla retrógrada, con edema pulmonar y congestión venosa, responsables de sus síntomas, y culmina en IC, principal causa de muerte.

Los principales mecanismos de compensación, así como los mecanismos subyacentes y sus efectos tempranos y tardíos, son detallados en la *Tabla 2*. La activación del sistema nervioso

simpático permite mantener un GC adecuado ante la disminución de leve a moderada del volumen eyectivo, por lo que se sugiere el empleo cauteloso de fármacos capaces de suprimir esta respuesta, como anestésicos sistémicos, que, a largo plazo, inducen una disminución en un 60-70% de la expresión de receptores β 1 y disminución de la respuesta a los receptores β 2^{24,25} (*vide infra*). Además, hay una elevación de prostaglandinas que permite preservar el flujo sanguíneo renal y antagoniza localmente los efectos de la hormona antidiurética, por lo que es aconsejable el uso juicioso de antiinflamatorios no esteroideos. Otros mecanismos descritos son el aumento del péptido natriurético atrial, que estimula la diuresis, el aumento del PNC, responsable de la hipertrofia miocárdica, y la activación del sistema de calicreína-quinina, que induce la vasodilatación renal.²⁶

Sospecha diagnóstica

Los síntomas pueden ser inespecíficos, ya que podrían simular una patología respiratoria. La sospecha diagnóstica es mayor cuando se detecta taquicardia, síntomas y signos de IC. La radiografía de tórax pesquiza un aumento de la silueta cardíaca y, en las radiografías evolutivas, se puede apreciar la transición de oligohemia a congestión pulmonar. Se puede solicitar un electrocardiograma y enzimas

Tabla 2. Mecanismos compensatorios en la insuficiencia cardíaca

Mecanismo	Mediadores	Efectos a corto plazo	Efectos a largo plazo
Hipertrofia ventricular	Eje RAA	Retención de agua y sodio	Aumento de la volemia
	ADH Endotelina	Aumento de contractilidad	Aumento de la PA Aumento de la FC Mayor masa miocárdica Mayor consumo de O ₂
Dilatación ventricular	Eje RAA ADH	Retención de agua y sodio	Aumento de la volemia Aumento de la PA
Estimulación adrenérgica	Noradrenalina	Venoconstricción	Volemia
	Dopamina Adrenalina	periférica Aumento de contractilidad	Aumento de la FC Disminución de receptores β 1 Disminución de la respuesta a receptores β 2 Aumento de la PA
		RVS	Arritmias

RAA: renina, angiotensina, aldosterona; ADH: hormona antidiurética; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca;

RVS: resistencia vascular sistémica; O₂: oxígeno.

Referencias: 21-26.

cardíacas, y el ecocardiograma es el estudio confirmatorio. El cardiólogo puede complementar el estudio con una resonancia magnética nuclear, coronariografía u otros.²⁷

Factores pronósticos clínicos y ecocardiográficos

Hay factores clínicos asociados a mayor mortalidad, como diagnóstico en menores de 14,3 años, IC establecida,^{27,28} estado nutricional y déficit de carnitina. Y otros asociados a mayor morbilidad, como el déficit de vitamina D, la anemia, los cuales serán detallados posteriormente.

La ecocardiografía se utiliza para la confirmación diagnóstica, la evaluación de la gravedad y la progresión de la enfermedad. Como factor pronóstico, se utiliza la medición de la FE, la FAVI y las dimensiones del VI de fin de sístole y fin de diástole, con su puntaje z, respectivamente. Un estudio mostro que los niños con una FE <35% presentaban una sobrevida de 50% a 4 años versus un 90% en niños con una FE mayor. Al comparar pacientes con MCD e IC grave, la media de la FAVI en los fallecidos fue 12% versus 21% en los sobrevivientes.²⁸ Otro estudio determinó que una medición de dimensión fin de diástole del VI con puntaje z > 7,7 y velocidad de propagación de flujo VI con puntaje z > -0,28 eran predictores de progresión de la enfermedad.²⁷⁻³⁰

La elevación de biomarcadores, como el péptido natriurético atrial y el PNC, se considera un factor de mal pronóstico en pacientes incluso asintomáticos, y se encuentra una correlación directa con la dimensión ecográfica utilizada en el seguimiento cardiológico de estos pacientes: medición del VI en fin de diástole, tiempo de contracción isovolumétrica izquierda, índice de Tei y evaluación en modo M del diámetro del septum interventricular en sístole y diástole.²⁷

También se ha encontrado, aunque menos específico que la MCD, que el aumento del ácido úrico y de procalcitonina puede correlacionarse con un mal pronóstico, especialmente, en los que presentan hipertensión pulmonar.²⁷

Manejo integral del paciente con miocardiopatía dilatada

La mayoría de las veces, la MCD carece de tratamiento etiológico, por lo que su manejo está orientado a aliviar los síntomas, retrasar la insuficiencia cardíaca y prolongar la sobrevida. Sin embargo, este tiene una tasa de fracaso de

40% a los 2 años y puede llevar a IC refractaria que requiera de trasplante cardíaco.

El soporte farmacológico está basado en IECA, diuréticos, β bloqueo, digital y anticoagulación. Todo esto debe ir acompañado de una completa evaluación multidisciplinaria, que se detallará a continuación.

a) Cuidados nutricionales

La desnutrición es un marcador independiente de mortalidad y morbilidad en niños y adolescente con MCD e IC, y se asocia a hospitalizaciones frecuentes, retraso en el desarrollo y malos resultados postrasplante.³¹ Existe un riesgo de desequilibrio energético y malnutrición, por un alto gasto energético y una baja ingesta de alimentos.

Se pueden encontrar alteraciones gastrointestinales estructurales y funcionales como agentes causantes de desnutrición. En las estructurales, se encuentran cambios en la mucosa gástrica, edema de la pared intestinal y aumento del colágeno en el intestino delgado. Los cambios funcionales son ocasionados por la hipoperfusión intestinal, que genera una alteración en el transporte de proteínas, alto índice de colonización bacteriana y absorción de endotoxinas. A largo plazo, produce la disminución en la absorción intestinal y la pérdida de nutrientes.³²

La desnutrición, además, contribuye a la disfunción miocárdica, disfunción endotelial, atrofia musculoesquelética, resistencia a la insulina y lipólisis. Por lo tanto, para el pediatra, es primordial entender el metabolismo y las formas que más benefician el desarrollo integral del niño.

La restricción de volumen es una barrera importante que deja pocas alternativas nutricionales. La optimización del apoyo nutricional implica no solo satisfacer el gasto energético, sino también los requerimientos de macro- y micronutrientes. Para ello, se utilizan fórmulas concentradas o aditivos de alto contenido calórico, pero proporcionan un menor aporte proteico, que puede resultar en la degradación muscular. Para evitar esto, se recomienda un aporte proteico de 1,5-2,5 g/kg en lactantes y 0,8-1,5 g/kg en niños mayores. Una estrategia temprana destinada a reducir el gasto energético es la instalación de sondas de alimentación enteral. Con frecuencia, se utiliza la alimentación enteral continua nocturna para no intervenir con la rutina habitual del paciente.³³

La evaluación nutricional no es sencilla. La estimación de peso es limitada por cambios de fluidos, incluso durante un mismo día, y el uso o no de diuréticos. La medición de pliegues, como el tríceps, y la medición de la circunferencia del brazo pueden no ser útiles en la estimación de la masa magra, ya que se ven alteradas con la presencia de edema. Por ello, se hace necesaria una evaluación complementaria con marcadores bioquímicos, como albúmina, prealbúmina, transferrina, transferritina, proteína de unión retinal y la proteína C reactiva. Se ha encontrado que pacientes con albúmina menor de 3 g/dl presentan estadías hospitalarias más prolongadas, independientemente de la causa de su hospitalización. Además, los pacientes con mayor albuminemia mostraron menores valores de PNC y menor uso de inotrópicos durante su hospitalización.³⁴⁻³⁶

Los niños con enfermedades crónicas y con aumento de citoquinas inflamatorias presentan resistencia a la hormona del crecimiento, por lo que el estado nutricional y los niveles de citoquinas son los principales determinantes de esta resistencia. Las citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , actúan en el SNC alterando el apetito y el metabolismo energético, y proporcionan una señal que causa la pérdida de masa muscular (factor nuclear κ B y vías proteolíticas ubiquitina dependientes de ATP). La pobre ingesta calórica y proteica puede interferir en el período crítico del crecimiento y es irreversible, en especial si ya se ha iniciado la pubertad. Las citoquinas parecen alterar la secreción de la hormona liberadora de la gonadotropina y su capacidad de respuesta endógena a la testosterona, lo que agrava los efectos de la desnutrición y retrasa el desarrollo puberal.³⁷

En la MCD causada por errores metabólicos, tales como los defectos de β -oxidación y los trastornos mitocondriales, se presenta una acumulación de ácidos orgánicos intermedios, que, al conjugarse con L-carnitina, pueden ser eliminados por la orina. Por tanto, el suplemento con L-carnitina es la piedra angular del tratamiento.^{38,39} Además, su uso en niños con IC mejora el estado nutricional, con aumento de la masa magra, de la FE y del área de superficie del VI, probablemente, como efecto secundario a un mejor rendimiento de los cardiomiocitos no hipertróficos, que compensan con una mayor fuerza contráctil.⁴⁰⁻⁴²

La vitamina D es responsable no solo de la absorción de calcio, sino también del buen

funcionamiento inmune y de la proliferación celular. Existen receptores de vitamina D en el cardiomiocito que intervienen directamente en la contractilidad, sin interacción del calcio. Los niños con cardiopatía tienen más riesgo de presentar déficit de vitamina D. Aunque existen estudios contradictorios, el déficit de vitamina D se ha relacionado con mayores requerimientos de inotrópicos, mayores días de hospitalización, mayor riesgo de infecciones e inestabilidad en el manejo de fluidos.⁴³⁻⁴⁶ El suplemento por 12 meses con 1000 U/día de colecalciferol en niños con IC y MCD u otras patologías con disfunción sistólica del VI disminuye los marcadores de inflamación y mejora las dimensiones del VI y el índice de función sistólica.⁴⁷

b) *Actividad física*

La combinación de un deficiente estado nutricional y la activación inmunológica pueden inducir anormalidades de la musculatura esquelética, con la reducción de la capacidad física y el empeoramiento de la calidad de vida. La inactividad induce la pérdida de masa muscular y el agravamiento de la desnutrición, por lo que se sugiere incentivar la actividad física y mantener rangos de movilidad de acuerdo con las condiciones cardiovasculares en que se encuentre.⁴⁸

c) *Hemoderivados*

Es frecuente encontrar anemia ferropénica, ocasionada por la pobre ingesta, malabsorción, pérdidas a nivel intestinal, hematíes anormales, compromiso renal, inflamación crónica, hemodilución y uso crónico de medicamentos. Esta diversidad de causas hace primordial el suplemento de hierro por vía oral o endovenosa.

En potenciales receptores de trasplante, se sugiere limitar la exposición de transfusiones, ya que se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de anticuerpos anti-HLA, relacionados con el rechazo al aloinjerto.⁴⁹

d) *Consideraciones anestésicas*

Estos pacientes son más propensos a hacer hipotensión grave tras la administración de sedantes y anestésicos, ya sea por su enfermedad de base o por el uso de fármacos de efecto vasodilatador (IECA, β bloqueadores). El uso de anestésicos causa venodilatación y, por tanto, disminución de la precarga, así pueden acentuar la hipovolemia. Por ello, aunque haya registro de signos vitales en el rango de la normalidad,

el uso de inotrópicos previo a un procedimiento que requiera sedación puede disminuir considerablemente la caída del GC. En general, los pacientes hospitalizados presentan mayor riesgo de hipotensión grave que los pacientes ambulatorios.⁵⁰

Los fármacos más utilizados para la sedación/anestesia en pacientes con MCD son el propofol, ketamina, tiopental y etomidato. El propofol y el tiopental tienen un efecto hipotensor dependiente de la dosis y reducen súbitamente la precarga y la poscarga e, incluso, la contractilidad miocárdica. Además, la ketamina aumenta la FC y la PA en un corazón normal, pero también podría inducir la depresión miocárdica en estos pacientes, secundaria a la depleción de catecolaminas. En pacientes con miocardiopatía e IC terminal, se ha visto que disminuye la poscarga y genera hipotensión, junto con un mayor riesgo de isquemia, arritmias y paro cardíaco. El uso de etomidato no ha demostrado que genere disminución de la contractilidad, pero sí disminuye el cortisol y suprime la respuesta adrenal frente al estrés. Aun así, se recomienda en pacientes con IC terminal, ya que el riesgo relativo de generar hipotensión grave es menor al compararlo con el uso de otros anestésicos.⁵¹⁻⁵³

Los opioides en dosis altas presentan alteración de la función cardíaca y menor respuesta al estrés, en especial, en procedimientos quirúrgicos; la morfina es la más reconocida para disminuir la precarga y/o la RVS. Si se combina el uso de opioides con benzodiazepinas, se aumenta al doble el riesgo de depresión circulatoria.^{53,54}

El uso de gases anestésicos deprime la contractilidad y disminuye la RVS, lo que hace que el GC solo dependa de la precarga y el uso de drogas vasoactivas. El óxido nítrico parece tener poco efecto sobre la RVS. Sobre la base del riesgo de complicaciones, se sugiere que los pacientes con IC y FAVI < 25% se hospitalicen antes de un procedimiento anestésico, ya que existe hasta un 38% de riesgo de requerir soporte vasoactivo.⁵⁴⁻⁵⁷

e) Nuevas terapias

En pacientes con evidencia histológica de inflamación crónica activa, el uso de inmunoglobulinas e interferón beta mejoran la FE y la capacidad funcional.^{58,59}

El estudio genético de familiares con MCD o distrofia muscular puede permitir su diagnóstico precoz y el eventual tratamiento para evitar la remodelación y la fibrosis miocárdica.⁵

El alto costo que conlleva un trasplante hace

necesario buscar alternativas. En este sentido, se ha planteado el uso de células madres como enfoque potencial e innovador, que promueve la regeneración cardíaca mediante la sustitución de tejido enfermo. El ensayo más grande incluye a nueve niños con MCD, en el que cinco mejoraron su capacidad funcional, disminuyeron los niveles de PNC y mejoraron su contractilidad. De estos cinco, tres no lograron llegar posteriormente al trasplante.^{60,61} Es necesario profundizar los estudios para establecer su rol.

f) Vacunas

Los pacientes con IC tienen un mayor riesgo de hospitalización, pues presentan descompensaciones desencadenadas por la falta de adherencia al tratamiento, isquemia miocárdica e infecciones respiratorias. Si se considera que la congestión pulmonar predispone a infecciones respiratorias, las sociedades cardiológicas de América del Norte, Sur y Europa recomiendan vacunar a los menores de un año con palivizumab y a todos los niños con MCD contra la influenza y *Streptococcus pneumoniae* para optimizar al máximo la cobertura de inmunizaciones.⁶²

g) Consideraciones psicosociales

Otro aspecto para considerar es el manejo y el reconocimiento de las alteraciones emocionales. Estos pacientes suelen presentar ansiedad y miedos propios de una enfermedad terminal. Se requiere de un acompañamiento psicológico personal y familiar que aborde la progresión de los síntomas, el diagnóstico, su tratamiento y pronóstico. El objetivo es lograr identificar los pensamientos irracionales sobre su enfermedad y normalizar las emociones que vaya expresando. Además, se deben sospechar e identificar los trastornos psicosociales para poder ser derivados en forma oportuna e iniciar su tratamiento. Se deben abordar las etapas posteriores y la aparición de nuevas complicaciones propias de la inmunosupresión postrasplante, para que el paciente y su entorno familiar tengan las herramientas necesarias para enfrentarlas. ■

REFERENCIAS

1. Daubeney P, Nugent A, Chondros P, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006;114(24):2671-8.
2. Naudi D, Rossano JW. Epidemiology and Cost of heart failure in children. *Cardiol Young* 2015;25(8):1460-8.
3. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*

- 2006;296(15):1867-76.
4. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Eng J Med* 2003;348(17):1639-46.
 5. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):2996-3010.
 6. Bostan OM, Cil E. Dilated cardiomyopathy in childhood: prognostic features and outcome. *Acta Cardiol* 2006;61(2):169-74.
 7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2009;29(2):270-6.
 8. Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr* 2014;51(7):583-4.
 9. Ono M, Shimizu J, Miyachi Y, et al. Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein(high), Foxp3-expressing CD25+ and CD25-regulatory T cells. *J Immunol* 2006;176(8):4748-56.
 10. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000;101(5):455-8.
 11. Carlquist J, Menlove R, Murray M, et al. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy: validation study and meta-analysis of published HLA association studies. *Circulation* 1991;83(2):515-22.
 12. Anderson JL, Carlquist JF, Hammond EH. Deficient natural killer cell activity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1982;2(8308):1124-7.
 13. Gerli R, Rambotti P, Spinuzzi F, et al. Immunologic studies of peripheral blood from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1986;112(2):350-5.
 14. Gagliardi MG. Dilated cardiomyopathy in children. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(452):14-6.
 15. Sparks E, Boudoulas K, Raman S, et al. Heritable cardiac conduction and myocardial disease: from the clinic to the basic science laboratory and back to the clinic. *Cardiology* 2011;118(3):179-86.
 16. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, et al. Infantile dilated cardiomyopathy: relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994;90(3):1310-8.
 17. Balestrini L. Miocardiopatía Dilatada en niños. *Cardiología Pediátrica*. [Acceso:10 de noviembre de 2016]. Disponible en: www.fac.org.ar/tcvc/llave/c178/bales.htm.
 18. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360(15):1526-38.
 19. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose N. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev Med Virol* 2005;15(1):17-27.
 20. San Martín M, García A, Rodríguez F. Autoinmunidad y miocardiopatía dilatada: situación actual y perspectivas. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):514-24.
 21. Barranco Ruiz F, Blasco Morilla J, Mérida Morales A, et al eds. *Insuficiencia Cardíaca*. En: *Principios de Urgencias, Emergencia y Cuidados críticos*. Granada: Alhulia, 1999.
 22. Moruno A, García-Angleu F, Coserria F. Miocardiopatías en la infancia. *An Pediatr Contin* 2007;5(2):77-84.
 23. Towbin J, Lowe A, Colan S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296(15):1867-76.
 24. *Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca*. Apuntes de Fisiopatología Cardiovascular (re-edición 2011). [Acceso: 24 de octubre de 2017]. Disponible en: https://www.cardiouc.cl/CardiologiaUC/curso_iii/apuntes%20bro%202011/004FISIOPATOLOGIA%20DE%20LA%20INSUFICIENCIA%20CARDIACA.doc
 25. Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(1):139-44.
 26. Guadalajara Boo J. Entendiendo la Insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(4):431-47.
 27. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2017;4(2):G1-13.
 28. Kaddourah A, Goldstein S, Lipshultz S, et al. Prevalence, Predictors, and Outcome of Cardiorenal Syndrome in Children with Dilated Cardiomyopathy. A report from the pediatric cardiomyopathy registry. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2177-88.
 29. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International society and Federation of Cardiology task force on the Definition an classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841-2.
 30. Molina KM, Shrader P, Colan SD, et al. Predictors of Disease Progression in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1214-22.
 31. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Castier MB, et al. O Impacto da desnutrição na cardiomiopatía dilatada idiopática na infância. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(3):211-6.
 32. Romeiro F, Okoshi K, Zornoff L, et al. Alteraciones gastrointestinales asociadas a Insuficiencia Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(3):273-7.
 33. Wong S, Cheifetz, Ong C, et al. Nutrition Support for Children Undergoing Congenital Heart Surgeries: A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6(3):443-54.
 34. Ong C, Han WM, Wong JJ, et al. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: a critical appraisal of the literature. *Clin Nutr* 2014;33(2):191-7.
 35. Leite HP, Fisberg M, de Carvalho WB, et al. Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition* 2005;21(5):553-8.
 36. Radman M, Mack R, Barnoya J, et al. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):442-50.
 37. Kyle UG, Shekerdemian LS, Coss-Bu JA. Growth Failure and Nutrition Considerations in Chronic Childhood Wasting Diseases. *Nutr Clin Pract* 2015;30(2):227-38.
 38. Helton E, Darragh R, Francis P, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics* 2000;105(6):1260-70.
 39. Winter S, Jue K, Prochazka J, et al. The role of L-carnitine in pediatric cardiomyopathy. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl 2):S45-51.
 40. Azevedo VM, Albanesi Filho M, Castier M, et al. O Impacto da L-carnitina nos parâmetros ecocardiográficos da cardiomiopatía dilatada na infância. *Rev Socerj* 2005;18(Suppl A):S100-4.
 41. Azevedo VM, Albanesi FM, Santos MA, et al. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr* 2005;81(5):368-72.
 42. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 4):S35-43.
 43. Venkatrans S, Chillinuri S, Adrish M, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011;15(6):R292.

44. Braun AB, Gibbons KF, Litonjua AA, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012;40(1):63-72.
45. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enterol Nutr* 2012;36(1):713-20.
46. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(2):135-42.
47. Abou-Zahr R, Kaudil SB. A pediatric critical care perspective on Vitamin D. *Pediatr Res* 2015;77(1-2):164-7.
48. Martinez P, Okoshi K, Zornoff, et al. Chronic heart failure induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and changes in myogenic regulatory factors. *Med Sci Monit* 2010;16(12):BR374-83.
49. Thrush P, Hoffman T. Pediatric heart transplantation-indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1080-96.
50. Rosenthal DN, Hammer GB. Cardiomyopathy and heart failure in children: anesthetic implications. *Pediatr Anaesth* 2011;21(5):577-84.
51. Kudoh A, Matsuki A. Ketamine inhibits inositol 1,4,5-trisphosphate production depending on the extracellular Ca²⁺ concentration in neonatal rat cardiomyocytes. *Anesth Analg* 1999;89(6):1417-22.
52. Williams GD, Philip BM, Chu LF, et al. Ketamine does not increase pulmonary vascular resistance in children with pulmonary hypertension undergoing sevoflurane anesthesia and spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 2007;105(6):1578-84.
53. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, Moravec CS. The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg* 2000;91(1):68-75.
54. Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001;94(2):223-9.
55. Ikemba CM, Su JT, Stayer SA, et al. Myocardial performance index with sevoflurane-pancuronium versus fentanyl-midazolam-pancuronium in infants with a functional single ventricle. *Anesthesiology* 2004;101(6):1298-305.
56. Kipps AK, Ramamoorthy CR, Rosenthal DN, et al. Children with cardiomyopathy: complications after noncardiac procedures with general anesthesia. *Pediatr Anaesth* 2007;17(8):775-81.
57. Wong G, Morton N. Total intravenous anesthesia (TIVA) in pediatric cardiac anesthesia. *Pediatr Anaesth* 2011;21(5):560-6.
58. Frustad A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30(16):1995-2002.
59. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107(22):2793-8.
60. Rupp S, Jux C, Bönig H, et al. Intracoronary bone marrow cell application for terminal heart failure in children. *Cardiol Young* 2012;22(5):558-63.
61. Selem SM, Kaushal S, Hare J. Stem Cell Therapy for Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15(6):369-89.
62. Martins W, Ribeiro M, de Oliveira L, et al. Vacunación contra Influenza y Neumococo en la Insuficiencia Cardíaca – Una recomendación poco aplicada. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):240-5.

Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians

Paola Caviedes Bottner, M.D.,^a Tamara Córdova Fernández, M.D.,^a
Marcos Larraín Valenzuela, M.D.,^b and Pablo Cruces Romero, M.D.^{a,c}

ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy is the main cause of heart failure leading to heart transplant. Its prognosis is variable and depends on the etiology, the patient's age at onset, and the severity. The management of dilated cardiomyopathy is aimed at minimizing symptoms and preventing disease progression; it requires a comprehensive screening for comorbidities and the prevention of complications to improve the overall status of these children and mitigate their prognosis. Here we present a review oriented at the multidisciplinary management that pediatricians should consider when seeing these patients.

Key words: dilated cardiomyopathy, heart failure, treatment, prognosis, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e421>

To cite: Caviedes Bottner P, Córdova Fernández T, Larraín Valenzuela M, et al. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e421-e428.

- a. Pediatric Critical Care Unit. Hospital El Carmen de Maipú.
- b. Department of Pediatric Cardiology. Hospital El Carmen de Maipú.
- c. Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andres Bello. Santiago, Chile.

E-mail address:
Tamara Córdova Fernández, M.D.:
tamara_cor@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-27-2017
Accepted: 10-18-2017

GLOSSARY

ACE: angiotensin-converting enzyme.
ADH: antidiuretic hormone.
ATP: adenosine triphosphate.
BNP: brain natriuretic peptide.
BP: blood pressure.
CNS: central nervous system.
CO: cardiac output.
DCM: dilated cardiomyopathy.
EF: ejection fraction.
HF: heart failure.
HLA: human leukocyte antigen.
IL: interleukin.
NF-κB: Nuclear factor kappa beta.
LV: left ventricle.
LVSF: left ventricle shortening fraction.
RAA: renin-angiotensin-aldosterone.
RNA: ribonucleic acid.
SVR: systemic vascular resistance.
TH: T helper cells.
TNF: tumor necrosis factor.

INTRODUCTION

DCM is a progressive and almost always irreversible disease of the heart muscle, characterized by left ventricle dilation and a reduced systolic function, leading to HF and, later, to multiple organ failure, with a 20% mortality rate at 1 year and a 56% mortality rate at 4 years, so it is the main indication for heart transplant in children and adults.^{1,2} The symptoms of DCM are non-specific (fatigue, dyspnea on exertion, and edema), thus hindering the possibility of making an early diagnosis; the actual incidence of DCM has been estimated at 0.57 cases per 100 000 persons/year.^{3,4} DCM has different stages (latent, established, advanced) and it may be approached with various treatments. This review will focus on the multidisciplinary management of advanced DCM.⁵

ETIOLOGY

The etiology of DCM is varied; in children the main causes are myocarditis and neuromuscular disorders. However, a cause may not be found in up to 70% of cases, so idiopathic DCM is the most common presentation and the diagnosis is one of exclusion.^{6,7} Among the identifiable causes, myocarditis and arrhythmias may show functional improvement with a timely treatment^{9,13} (Table 1).

DCM is more common among younger infants, males (x-linked and mitochondrial inheritance), and black people.¹⁴

Pathogenesis and compensation mechanisms

In DCM, the heart shows an adaptive response with a diffuse lesion characterized by cardiomyocyte stiffness and fibrosis, hypertrophic

and atrophic cell interposition, glycogen storage, abnormal mitochondria, and myosin, actin, troponin, and troponin T reduction or absence.¹⁵⁻¹⁷ In specific etiologies, such as post-infection DCM,

there is also an increase in inflammatory infiltrate where TH1 and TH2 cells may be responsible for the perpetuation of inflammation.¹⁸⁻²⁰ Some viruses that introduce RNA into the myocardial cell may

TABLE 1. Etiology of dilated cardiomyopathy during childhood

Etiological groups	Subgroups	
Infections	Viral	Group A and B coxsackievirus
		Echovirus
	Bacterial	Adenovirus
		Mumps
		Rubella
		<i>Streptococcus</i> and <i>Staphylococcus</i>
Fungal	<i>Salmonella</i>	
	<i>Neisseria</i>	
Protozoan	Mycobacterial, mycoplasma, and <i>Chlamydia</i>	
	<i>Candida</i>	
Spirochete	Aspergillosis	
	<i>Trypanosoma cruzi</i>	
	Toxoplasmosis	
Metabolic	Endocrine	Lyme disease
		Hypo-/hyperthyroidism
		Diabetes <i>mellitus</i> and born to a diabetic mother
		Pheochromocytoma
		Neuroblastoma
	Storage diseases	Congenital adrenal hyperplasia
		Glycogen storage
Nutritional deficiency	Mucopolysaccharidosis	
	Sphingolipidosis	
Hypertaurinuria	Hemochromatosis	
	Kwashiorkor	
Systemic	Connective tissue system	Carnitine
		Lupus erythematosus
		Juvenile rheumatoid arthritis
		Polyarteritis nodosa
		Kawasaki disease
	Infiltrations and granulomas	Pseudoxanthoma
		Leukemia
	Others	Sarcoidosis
		Amyloidosis
Genetic	Muscular dystrophies and myopathies	Hemolytic uremic syndrome
		Reye syndrome
		Mitochondrial disease
		Duchenne muscular dystrophy
	Neuromuscular disorders	Steinert muscular dystrophy and Barth syndrome
		X-linked cardiomyopathy
		Progressive juvenile spinal muscular atrophy
Gene mutations of cardiac structural proteins	Myotubular myopathy	
	Friedreich's ataxia	
Toxic	Drugs	Sarcomere, cytoskeleton, desmosome sarcoplasmic reticulum, nucleus, mitochondrion, extracellular matrix, and ion channels
		Sulfa drugs
		Penicillins
Tachyarrhythmias	Supraventricular tachycardia	Anthracyclines
		Atrial fibrillation
		Ventricular tachycardia

be capable of causing an autoimmune response induced by myocardial epitope recognition and inducing cardiomyocyte apoptosis. At the same time, an increase has been observed in plasma proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α), directly associated with cardiomyocyte remodeling, a reduced myocardial contractility, and ventricular dilation.²¹⁻²³

In the early stages of DCM, LV remodeling is an adaptive response that compensates for reduced contractility. However, over time, the LV becomes dilated and turns dysfunctional, which leads to an antegrade failure with peripheral hypoperfusion and to retrograde failure with lung edema and venous congestion, which are responsible for symptoms, and ends in HF, the main cause of death.

The main compensation and underlying mechanisms, together with early and late symptoms, are detailed in *Table 2*. The activation of the sympathetic nervous system helps to maintain an adequate CO in the case of a mild to moderate reduction in ejection volume; therefore, the recommendation is that any drug capable of suppressing such response should be used cautiously, e.g., systemic anesthetic agents, which in the long term induce a 60-70% decrease in β 1-receptor expression and a reduced response to β 2-receptors^{24,25} (see below). In addition,

prostaglandin levels rise and maintain renal blood flow and locally antagonize the effects of ADH; therefore, it is advisable to use non-steroidal anti-inflammatory drugs with caution. Other mechanisms that have also been described include an increased atrial natriuretic peptide level, which stimulates diuresis, an increased BNP level, which is responsible for myocardial hypertrophy, and kinin-kallikrein system activation, which induces renal vasodilatation.²⁶

Diagnostic suspicion

Symptoms may be non-specific because they may simulate a respiratory disease. The diagnostic suspicion is higher when tachycardia and HF symptoms and signs are detected. A chest X-ray screens for an enlarged cardiac silhouette, and subsequent X-rays may show the transition from oligemia to pulmonary congestion. An electrocardiogram and a cardiac enzyme test may be requested, and an echocardiogram is confirmatory. The cardiologist may complement this procedure with magnetic resonance imaging, coronary catheterization or other tests.²⁷

Clinical and echocardiographic prognostic factors

Some clinical factors are associated with a higher mortality, such as diagnosis in children younger than 14.3 years, established HF,^{27,28}

TABLE 2. Compensation mechanisms of heart failure

Mechanism	Mediators	Short-term effects	Long-term effects
Ventricular hypertrophy	RAA axis	Water and sodium retention	Increased blood volume
	ADH		Increased BP
	Endothelin	Increased contractility	Increased HR Enlarged myocardial mass Increased O ₂ consumption
Ventricular dilation	RAA axis	Water and sodium retention	Increased blood volume
	ADH		Increased BP
Adrenergic stimulation	Noradrenaline	Peripheral venoconstriction	Blood volume
	Dopamine		
	Adrenaline	Increased contractility	Reduced β 1-receptors Reduced β 2-receptor response
		SVR	Increased BP Arrhythmias

RAA: renin-angiotensin-aldosterone; ADH: antidiuretic hormone; BP: blood pressure; HR: heart rate;

SVR: systemic vascular resistance; O₂: oxygen.

References: ²¹⁻²⁶.

nutritional status, and carnitine deficiency. Other factors are associated with a higher morbidity, such as vitamin D deficiency and anemia, which are detailed below.

The echocardiography is used to confirm diagnosis and assess disease severity and progression. EF, LVSF, end-systolic and end-diastolic LV dimensions, and their corresponding Z-scores are used as prognostic factors. A study showed that children with an EF < 35% had a 50% survival rate at 4 years versus 90% in children with a higher EF. When comparing patients with DCM and severe HF, the mean LVSF of deceased patients was 12% versus 21% among survivors.²⁸ Another study determined that an end-diastolic LV dimension with a Z-score > 7.7 and a LV flow propagation velocity with a Z-score > -0.28 were predictors of disease progression.²⁷⁻³⁰

Elevated biomarkers, such as atrial natriuretic peptide and BNP, are considered as poor prognostic factors, even in asymptomatic patients, and a direct correlation has been observed with the echocardiographic dimension used during the cardiological follow-up of these patients: end-diastolic LV measurement, isovolumic contraction time of the LV, Tei index, and M-mode assessment of the interventricular septum diameter in systole and diastole.²⁷

It has also been observed that, although less specific than DCM, an increase in uric acid and procalcitonin levels may correlate with a poor prognosis, especially among patients with pulmonary hypertension.²⁷

Comprehensive management of patients with dilated cardiomyopathy

Most of the times, there is no etiological treatment for DCM, so its management is aimed at relieving symptoms, delaying heart failure, and prolonging survival. However, it has a 40% failure rate at 2 years and may lead to refractory HF requiring heart transplant.

Pharmacological support is based on ACE inhibitors, diuretics, beta-blockers, digitalis, and anticoagulants. These should be accompanied by a complete multidisciplinary assessment, as detailed below.

a) Nutritional care

Malnutrition is an independent marker of mortality and morbidity in children and adolescents with DCM and HF, and has been associated with frequent hospitalizations, growth retardation, and poor post-transplant

outcomes.³¹ There is a risk for energy imbalance and malnutrition given the high energy output and low food intake.

Structural and functional gastrointestinal alterations may be observed as causes of malnutrition. Structural alterations include changes in the gastric mucosa, intestinal wall edema, and increased collagen levels in the small intestine. Functional changes are caused by intestinal hypoperfusion, which leads to an alteration in protein transport, a high rate of bacterial colonization, and endotoxin absorption. In the long term, a reduced intestinal absorption and nutrient loss occur.³²

In addition, malnutrition contributes to myocardial dysfunction, endothelial dysfunction, musculoskeletal atrophy, insulin resistance, and lipolysis. Therefore, it is critical for pediatricians to understand metabolism and the ways in which children may achieve a comprehensive development.

Volume restriction is an important barrier with few nutritional alternatives. An optimal nutritional support means not only meeting energy output but also macro- and micronutrient requirements. To this end, concentrated infant formula or high-calorie additives are used, but they provide a smaller protein intake which may result in muscle breakdown. To avoid this, the recommendation is to provide a protein intake of 1.5-2.5 g/kg for infants and 0.8-1.5 g/kg for older children. An early strategy aimed at reducing energy output is the placement of an enteral feeding tube. Continuous enteral feeding is usually done during the night so as to avoid interference with the patient's routine.³³

Nutritional assessment is not easy. Weight estimation is limited by fluid changes, even during the day, and the use or not of diuretics. The measurement of skinfolds, including the triceps, and arm circumference may not be useful to estimate lean body mass because they are altered in the presence of edema. For this reason, it is necessary to perform a complementary assessment of biochemical markers, such as albumin, prealbumin, transferrin, transferritin, retinal-binding protein, and C-reactive protein. It has been observed that patients with an albumin level below 3 g/dL have a longer length of stay, regardless of the cause of hospitalization. In addition, patients with a higher blood albumin level showed lower BNP values and lower inotrope use during their hospital stay.³⁴⁻³⁶

Children with chronic diseases and an

increased inflammatory cytokine level have growth hormone resistance, so nutritional status and cytokine levels are the main determinants of such resistance. Proinflammatory cytokines, such as TNF- α , act on the CNS by altering appetite and energy metabolism and provide a signal that causes the loss of muscle mass (nuclear factor κ B and ATP-dependent ubiquitin proteolytic pathways). A poor calorie and protein intake may interfere during a critical growth period and is irreversible, especially if it started during puberty. Cytokines seem to alter gonadotropin-releasing hormone secretion and its ability to have an endogenous response to testosterone, thus worsening the effects of malnutrition and delaying pubertal development.³⁷

When DCM is caused by metabolic errors, such as beta-oxidation defects and mitochondrial diseases, intermediate organic acids accumulate and, once they conjugate with L-carnitine, may be excreted in urine. Therefore, L-carnitine supplementation is the cornerstone of treatment.^{38,39} In addition, its use in children with HF improves their nutritional status, with an increased lean body mass, EF, and LV surface area, probably secondary to an enhanced performance of non-hypertrophic cardiomyocytes, which compensate for this by exerting a higher contractile force.⁴⁰⁻⁴²

Vitamin D is not only responsible for calcium absorption but also for an adequate immune performance and cell proliferation. Cardiomyocytes have vitamin D receptors that are directly involved in contractility, without calcium interaction. Children with heart disease are at a higher risk for vitamin D deficiency. Although some studies had contradictory results, vitamin D deficiency has been related to higher inotrope requirements, a longer length of stay, a higher risk for infections, and an unstable fluid management.⁴³⁻⁴⁶ Supplementation for 12 months with 1000 U/day of cholecalciferol in children with HF and DCM or other systolic LV dysfunction reduces inflammation markers and improves LV dimensions and the index of systolic function.⁴⁷

b) Physical activity

The combination of a poor nutritional status and immunological activation may induce skeletal muscle abnormalities, a reduced physical ability, and a worsened quality of life. Lack of physical activity induces a loss of muscle mass and worsens malnutrition, so the recommendation

is to encourage physical activity and maintain a range of motion in accordance with the patient's cardiovascular condition.⁴⁸

c) Blood products

Iron deficiency anemia is frequent due to poor iron intake, malabsorption, intestinal loss, abnormal red blood cells, renal involvement, chronic inflammation, hemodilution, and chronic drug use. Based on such varied causes, it is critical to provide oral or intravenous iron supplementation.

In the case of potential transplant receptors, it is suggested to limit the exposure to transfusions because they are considered a risk factor for the development of anti-HLA antibodies in relation to allograft rejection.⁴⁹

d) Anesthetic considerations

These patients are more prone to have severe hypotension following the administration of sedative and anesthetic agents, either because of their underlying disease or the use of vasodilators (ACE inhibitors, beta-blockers). The use of anesthetic agents causes venodilation and a resulting decrease in preload, which may accentuate hypovolemia. Therefore, even if vital signs are recorded to be in the normal range, using inotropes before a procedure that requires sedation may notably reduce the drop in CO. In general, hospitalized patients have a higher risk for severe hypotension than outpatients.⁵⁰

The most commonly used agents for sedation/anesthesia in patients with DCM are propofol, ketamine, thiopental, and etomidate. Propofol and thiopental have a dose-dependent hypotensive effect and cause a sudden decrease of preload and postload, and even myocardial contractility. Besides, ketamine increases heart rate and BP in the normal heart, but it may also induce myocardial depression in these patients, secondary to catecholamine depletion. Patients with cardiomyopathy and end-stage HF have shown a decrease in postload that results in hypotension, together with a higher risk for ischemia, arrhythmias, and cardiac arrest. It has not been demonstrated that etomidate reduces contractility, but it does reduce cortisol levels and suppresses the adrenal response to stress. Still, it is recommended for patients with end-stage HF because the relative risk for severe hypotension is lower than that of other anesthetic agents.⁵¹⁻⁵³

High-dose opioids alter heart function and have a smaller response to stress, especially

during surgical procedures; morphine is the most widely known drug used to decrease preload and/or SVR. The combined use of opioids and benzodiazepines doubles the risk for circulatory depression.^{53,54}

Anesthetic gases suppress contractility and reduce SVR, which makes CO dependent only on preload and vasoactive drug use. Nitrous oxide seems to have little effect on SVR. Based on the risk for complications, it has been suggested that patients with HF and a LVSF < 25% should be hospitalized before undergoing an anesthetic procedure because there is a 38% risk for vasoactive support requirement.⁵⁴⁻⁵⁷

e) New therapies

In patients with histological evidence of active chronic inflammation, the use of immunoglobulins and interferon-beta improve EF and functional capacity.^{58,59}

Doing genetic tests in family members of patients with DCM or muscular dystrophy may help to make an early diagnosis and eventually administer treatment to prevent myocardial fibrosis and remodeling.⁵

The high cost of a transplant makes it necessary to look for other alternatives. In this regard, the use of stem cells has been proposed as a potential and innovative approach that promotes cardiac regeneration by replacing injured tissue. The largest clinical trial included 9 children with DCM, where 5 showed an improvement in functional capacity, reduced BNP levels, and a better contractility. Among these 5 patients, 3 did not make it to the transplant.^{60,61} Further studies are necessary to establish their role.

f) Immunizations

Patients with HF have a higher risk for hospitalization because they tend to have decompensations triggered by a lack of treatment adherence, myocardial ischemia, and respiratory infections. Considering that pulmonary congestion is a predisposing factor for respiratory infections, the heart associations of North America, South America, and Europe have recommended to administer the palivizumab vaccine to infants younger than 1 year old and the influenza and *Streptococcus pneumoniae* vaccines to all children with DCM so as to maximize immunization coverage.⁶²

g) Psychosocial considerations

Another aspect to be taken into account is the management and acknowledgement of emotional alterations. These patients usually have anxiety and fears typical of a terminal illness. They and their families require psychological counseling to address symptom progression, diagnosis, treatment, and prognosis. The objective is to identify irrational thoughts about their disease and normalize emotions as they are expressed. In addition, psychosocial disorders should be suspected and identified so that patients are referred for treatment in a timely manner. The subsequent stages and the emergence of new complications typical of immunosuppression after a transplant should be addressed so that patients and their families have the necessary tools to deal with them. ■

REFERENCES

1. Daubeney P, Nugent A, Chondros P, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006;114(24):2671-8.
2. Naudi D, Rossano JW. Epidemiology and Cost of heart failure in children. *Cardiol Young* 2015;25(8):1460-8.
3. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296(15):1867-76.
4. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Eng J Med* 2003;348(17):1639-46.
5. Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(25):2996-3010.
6. Bostan OM, Cil E. Dilated cardiomyopathy in childhood: prognostic features and outcome. *Acta Cardiol* 2006; 61(2):169-74.
7. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2009;29(2):270-6.
8. Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr* 2014;51(7):583-4.
9. Ono M, Shimizu J, Miyachi Y, et al. Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (high), Foxp3-expressing CD25+ and CD25-regulatory T cells. *J Immunol* 2006;176(8):4748-56.
10. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000;101(5):455-8.
11. Carlquist J, Menlove R, Murray M, et al. HLA class II (DR and DQ) antigen associations in idiopathic dilated cardiomyopathy: validation study and meta-analysis of published HLA association studies. *Circulation* 1991;83(2):515-22.
12. Anderson JL, Carlquist JF, Hammond EH. Deficient natural killer cell activity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1982;2(8308):1124-7.

13. Gerli R, Rambotti P, Spinozzi F, et al. Immunologic studies of peripheral blood from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1986;112(2):350-5.
14. Gagliardi MG. Dilated cardiomyopathy in children. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(452):14-6.
15. Sparks E, Boudoulas K, Raman S, et al. Heritable cardiac conduction and myocardial disease: from the clinic to the basic science laboratory and back to the clinic. *Cardiology* 2011;118(3):179-86.
16. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, et al. Infantile dilated cardiomyopathy: relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994;90(3):1310-8.
17. Balestrini L. Miocardiopatía Dilatada en niños. *Cardiología Pediátrica*. [Accessed on: November 10th, 2016]. Available at: www.fac.org.ar/tvcv/llave/c178/bales.htm.
18. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360(15):1526-38.
19. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose N. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev Med Virol* 2005;15(1):17-27.
20. San Martín M, García A, Rodríguez F. Autoinmunidad y miocardiopatía dilatada: situación actual y perspectivas. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):514-24.
21. Barranco Ruiz F, Blasco Morilla J, Mérida Morales A, et al eds. Insuficiencia Cardíaca. In: Principios de Urgencias, Emergencia y Cuidados críticos. Granada: Alhulia, 1999.
22. Moruno A, García-Angleu F, Cosseria F. Miocardiopatías en la infancia. *An Pediatr Contin* 2007;5(2):77-84.
23. Towbin J, Lowe A, Colan S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296(15):1867-76.
24. Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca. Apuntes de Fisiopatología Cardiovascular (re-edición 2011). [Accessed on: October 24th, 2017]. Available at: https://www.cardiouc.cl/CardiologiaUC/curso_iii/apuntes%203ro%2020211/004FISIOPATOLOGIA%20DE%20LA%20INSUFICIENCIA%20CARDIACA.doc
25. Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, et al. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(1):139-44.
26. Guadalajara Boo J. Entendiendo la Insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2006;76(4):431-47.
27. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2017;4(2):G1-13.
28. Kaddourah A, Goldstein S, Lipshultz S, et al. Prevalence, Predictors, and Outcome of Cardiorenal Syndrome in Children with Dilated Cardiomyopathy. A report from the pediatric cardiomyopathy registry. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2177-88.
29. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International society and Federation of Cardiology task force on the Definition an classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841-2.
30. Molina KM, Shrader P, Colan SD, et al. Predictors of Disease Progression in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2013;6(6):1214-22.
31. Azevedo VM, Albanesi Filho FM, Castier MB, et al. O Impacto da desnutrição na cardiomiopatia dilatada idiopática na infância. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(3):211-6.
32. Romeiro F, Okoshi K, Zornoff L, et al. Alteraciones gastrointestinales asociadas a Insuficiencia Cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(3):273-7.
33. Wong S, Cheifetz, Ong C, et al. Nutrition Support for Children Undergoing Congenital Heart Surgeries: A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2015;6(3):443-54.
34. Ong C, Han WM, Wong JJ, et al. Nutrition biomarkers and clinical outcomes in critically ill children: a critical appraisal of the literature. *Clin Nutr* 2014;33(2):191-7.
35. Leite HP, Fisberg M, de Carvalho WB, et al. Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition* 2005;21(5):553-8.
36. Radman M, Mack R, Barnoya J, et al. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):442-50.
37. Kyle UG, Shekerdemian LS, Coss-Bu JA. Growth Failure and Nutrition Considerations in Chronic Childhood Wasting Diseases. *Nutr Clin Pract* 2015;30(2):227-38.
38. Helton E, Darragh R, Francis P, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics* 2000;105(6):1260-70.
39. Winter S, Jue K, Prochazka J, et al. The role of L-carnitine in pediatric cardiomyopathy. *J Child Neurol* 1995;10(Suppl 2):S45-51.
40. Azevedo VM, Albanesi Filho M, Castier M, et al. O Impacto da L-carnitina nos parâmetros ecocardiográficos da cardiomiopatia dilatada na infância. *Rev Socerj* 2005;18(Suppl A):S100-4.
41. Azevedo VM, Albanesi FM, Santos MA, et al. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr* 2005;81(5):368-72.
42. Pauly DF, Pepine CJ. The role of carnitine in myocardial dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 4):S35-43.
43. Venkatrans S, Chillinuri S, Adrish M, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care* 2011;15(6):R292.
44. Braun AB, Gibbons KF, Litonjua AA, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012;40(1):63-72.
45. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(7):713-20.
46. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(2):135-42.
47. Abou-Zahr R, Kaudil SB. A pediatric critical care perspective on Vitamin D. *Pediatr Res* 2015;77(1-2):164-7.
48. Martinez P, Okoshi K, Zornoff, et al. Chronic heart failure induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and changes in myogenic regulatory factors. *Med Sci Monit* 2010;16(12):BR374-83.
49. Thrush P, Hoffman T. Pediatric heart transplantation- indications and outcomes in the current era. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1080-96.
50. Rosenthal DN, Hammer GB. Cardiomyopathy and heart failure in children: anesthetic implications. *Pediatr Anaesth* 2011;21(5):577-84.
51. Kudoh A, Matsuki A. Ketamine inhibits inositol 1,4,5-trisphosphate production depending on the extracellular Ca²⁺ concentration in neonatal rat cardiomyocytes. *Anesth Analg* 1999;89(6):1417-22.
52. Williams GD, Philip BM, Chu LF, et al. Ketamine does not increase pulmonary vascular resistance in children with pulmonary hypertension undergoing sevoflurane anesthesia and spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 2007;105(6):1578-84.
53. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, Moravec CS. The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing

- human heart muscle. *Anesth Analg* 2000;91(1):68-75.
54. Rivenes SM, Lewin MB, Stayer SA, et al. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001;94(2):223-9.
 55. Ikemba CM, Su JT, Stayer SA, et al. Myocardial performance index with sevoflurane-pancuronium versus fentanyl-midazolam-pancuronium in infants with a functional single ventricle. *Anesthesiology* 2004;101(6):1298-305.
 56. Kipps AK, Ramamoorthy CR, Rosenthal DN, et al. Children with cardiomyopathy: complications after noncardiac procedures with general anesthesia. *Pediatr Anaesth* 2007;17(8):775-81.
 57. Wong G, Morton N. Total intravenous anesthesia (TIVA) in pediatric cardiac anesthesia. *Pediatr Anaesth* 2011;21(5): 560- 6.
 58. Frustad A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30(16):1995-2002.
 59. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107(22):2793-8.
 60. Rupp S, Jux C, Bönig H, et al. Intracoronary bone marrow cell application for terminal heart failure in children. *Cardiol Young* 2012;22(5):558-63.
 61. Selem SM, Kaushal S, Hare J. Stem Cell Therapy for Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2013;15(6):369-89.
 62. Martins W, Ribeiro M, de Oliveira L, et al. Vacunación contra Influenza y Neumococo en la Insuficiencia Cardíaca – Una recomendación poco aplicada. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):240-5.

Cianosis en un paciente de 14 años. Presentación de un caso de metahemoglobinemia

Cyanosis in 14-year-old patient. Methemoglobinemia: case report

Dra. Marina Orlandi^a, Dra. María A. Amadi^a, Dr. Pablo X. Goldaracena^a y Dr. Federico E. Pérez^a

RESUMEN

La cianosis es la coloración azulada de la piel y las mucosas debida al aumento de la concentración de hemoglobina reducida en los capilares o a la presencia de metahemoglobina en concentraciones mayores de las normales. Es importante pensar en metahemoglobinemia como diagnóstico diferencial frente a un paciente con cianosis que no responde a la administración de oxígeno cuando no existen causas cardiorrespiratorias que la justifiquen, dado que requiere de otros métodos diagnósticos y de tratamiento específico. Se presenta el caso de un paciente adolescente de 14 años de edad con cianosis secundaria a metahemoglobinemia de probable etiología congénita. Se discuten las causas, forma de presentación, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: cianosis, metahemoglobinemia, intoxicación, pediatría, oximetría de pulso.

ABSTRACT

The bluish coloration of skin and mucous membranes, called as cyanosis, could be explained by high reduced hemoglobin in the capillaries, or the presence of elevated methemoglobin concentration.

It is important to think of methemoglobinemia as a differential diagnosis in a cyanotic patient who does not respond to oxygen administration once cardiorespiratory causes are discarded; since it requires other diagnostic methods and specific treatment. We described a case of cyanosis in a fourteen-year-old adolescent with probable congenital methemoglobinemia. We discussed their probable causes, clinic presentation, diagnosis and treatment.

Key words: cyanosis, methemoglobinemia, intoxication, pediatrics, pulse oximetry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e429>

Cómo citar: Orlandi M, Amadi M, Goldaracena PX, et al. Cianosis en un paciente de 14 años. Presentación de un caso de metahemoglobinemia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e429-e432.

a. Sala 3.^ª de Internación de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Marina Orlandi: marinorlandi@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-7-2017
Aceptado: 22-1-2018

INTRODUCCIÓN

La cianosis es un signo clínico consistente en la coloración azulada de la piel y las mucosas debido a un aumento de la hemoglobina reducida en los capilares o a la presencia de metahemoglobina en cantidades superiores a las normales.^{1,2} Como signo clínico en pediatría, se manifiesta en gran variedad de enfermedades cardiopulmonares, que, una vez descartadas, harían pensar en otras causas sistémicas, entre ellas, la metahemoglobinemia. La hemoglobina tiene una estructura tetramérica formada por 4 cadenas de globina; cada una de ellas contiene un grupo hemo que incluye hierro en forma ferrosa. La hemoglobina que contiene hierro en forma férrica (metahemoglobina) no puede transportar oxígeno.³⁻⁵

La cianosis con falta de respuesta a la administración de oxígeno y el examen cardiopulmonar normal sugieren el transporte anormal de oxígeno por la hemoglobina.^{1,2,4,6}

La metahemoglobina no tiene la capacidad de transportar oxígeno, por lo que los valores mayores de 1% o 2% provocan hipoxia tisular.^{1-3,6} Tiene un coeficiente de absorción de luz similar a la oxihemoglobina y a la hemoglobina reducida (desoxigenada) en las longitudes de onda a las que opera el pulsioxímetro, por lo tanto, sus valores serán confundidos con ambas fracciones y se obtendrán lecturas intermedias.⁶

Se presenta el caso de un paciente adolescente de 14 años de vida con cianosis secundaria a metahemoglobinemia de probable etiología congénita.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 14 años de edad, que ingresó por presentar una crisis continua de risa inmotivada asociada a la pérdida de la conciencia seguida de hipertensión generalizada. No presentaba antecedentes personales ni familiares relevantes.

Examen físico: paciente en buen estado general, lúcido, hemodinámicamente estable, sin signos de dificultad respiratoria. Como datos positivos, presentaba cianosis periorificial y

acrocianosis, saturación de 79% con oxímetro de pulso, que no se revirtió al colocar oxigenoterapia al 100%.

Se realizaron un electroencefalograma y una resonancia nuclear magnética de encéfalo, ambos de características normales, y se interpretó el episodio como crisis gelástica secundariamente generalizada.

El electrocardiograma, el ecocardiograma y la radiografía de tórax fueron normales, como así también la espirometría y el hemograma.

Los gases en sangre mostraron una presión parcial de oxígeno disuelto de 103 y dosaje de metahemoglobina mayor que el normal (15,5%).

En búsqueda de la causa de dicha metahemoglobinemia, se reinterrogó al paciente y surgió el consumo de agua de pozo (en una zona cercana a un basural), la concurrencia del niño a una escuela agraria y el uso de ropa de color oscuro que le manchaba la piel.

Se indicó como tratamiento vitamina C a razón de 50 mg/kg/día intravenosa durante 8 días con descenso de la metahemoglobina a valores de 7,7% (menor que el descenso esperado), por lo que se interpretó el cuadro clínico como de metahemoglobinemia de causa endógena (hemoglobinopatía o enzimopatía), y como medida preventiva realizar la descontaminación y evitar los factores desencadenantes, como aguas ricas en nitratos y medicamentos oxidantes.

Se realizó la electroforesis de la hemoglobina del paciente y sus familiares, que fueron normales, y el dosaje de metahemoglobina en su padre y su hermano.

Se interpretó al paciente como portador de metahemoglobinemia congénita, y no se pudo certificar el diagnóstico por carecer de la analítica para dosar la enzima citocromo b5 reductasa.

Continúa bajo seguimiento por el Servicio de Toxicología del Hospital con buena evolución y asintomático.

DISCUSIÓN

La metahemoglobina se forma a partir de la oxidación del hierro de la hemoglobina, que cambia de estado ferroso a férrico y desvía la curva de la oxihemoglobina a la izquierda con la consiguiente disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Normalmente, de 2% a 3% de la hemoglobina es oxidada diariamente a metahemoglobina. Los valores normales de metahemoglobinemia, expresados como porcentaje de la hemoglobina total, son de 1% en el adulto, de hasta 2% en los

lactantes y de hasta 4% en los prematuros.^{3,4,7,8}

La metahemoglobina reductasa (dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida –*nicotinamide adenine dinucleotide*; NADH, por sus siglas en inglés– citocromo b5 reductasa) y la glutatión reductasa son las enzimas de mayor eficacia para reducir la metahemoglobina.

La forma congénita puede deberse a la presencia de hemoglobinas anormales, como la hemoglobina M, que se hereda de manera autosómica dominante, o a la deficiencia de reductasas, de herencia autosómica recesiva. El gen regulador de la síntesis del citocromo b5 reductasa ha sido localizado en el cromosoma 22q13.

Según la clasificación clínica-bioquímica de Jaffe⁹ la metahemoglobinemia de causa enzimática se considera:

- **Tipo 1:** Es la más común y menos grave. Consiste en la deficiencia de citocromo b5 reductasa limitada a los eritrocitos. Los pacientes están “más azules” que enfermos y sus síntomas aparecen cuando los niveles de metahemoglobina exceden 25% de la hemoglobina total. Los síntomas frecuentes son cefalea, fatiga y disnea.
- **Tipo 2:** La metahemoglobinemia es más grave y se debe a una acentuada deficiencia enzimática de citocromo b5 reductasa, tanto de sus isoformas solubles como las unidas a membrana, que afecta a una multitud de tejidos, especialmente, el sistema nervioso central. La metahemoglobinemia congénita tipo 2 constituye el 10% de todos los casos

TABLA 1. Agentes oxidantes más frecuentes causantes de metahemoglobinemia

Medicamentos:

- Sulfonamidas (sulfametoxazol).
- Dapsona.
- Benzocaína, lidocaína.
- Óxido nítrico.
- Nitroglicerina.
- Antimaláricos.

Otros xenobióticos:

- Anilina y sus derivados.
- Clorobenceno.
- Nitratos de los alimentos (remolacha, espinaca).
- Nitratos: agua de pozo contaminada.
- Nitrato de plata.

Adaptado de Goldfank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. United States. Mac Graw Hill; 2011:1698-1706.

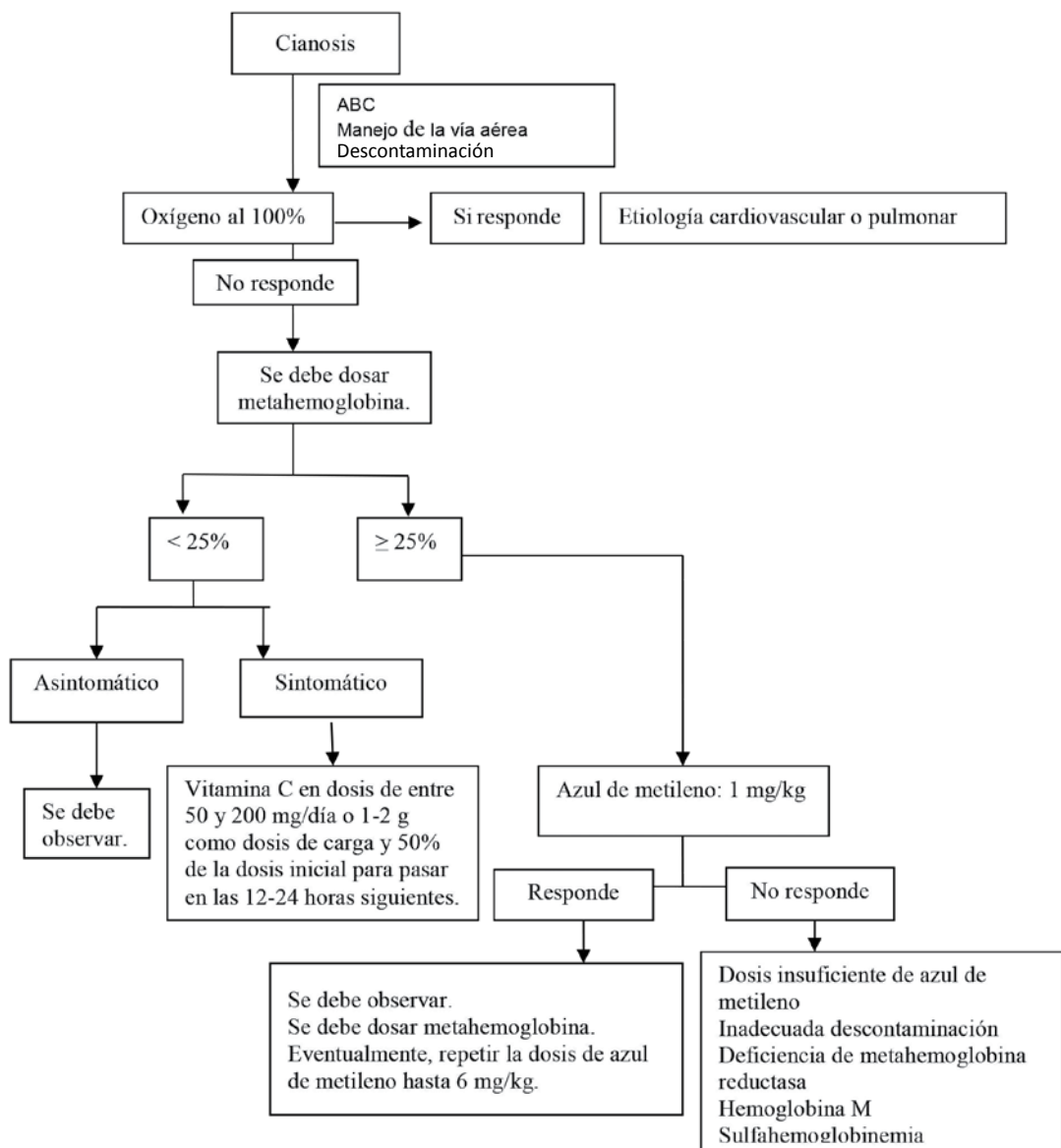
y suele ser fatal en los primeros años de la vida. Se caracteriza, sobre todo, por deterioro neurológico progresivo; se acompaña de retraso mental, microcefalia, opistótonos, movimientos atetósicos e hipertonia generalizada. La cianosis al nacer se asocia a trastorno neurológico y retraso mental.³⁻⁵

La forma adquirida es la más común y puede ser secundaria a procesos infecciosos que condicionan acidosis metabólica con liberación de radicales libres oxidantes y metahemoglobinemia

(diarrea, infección, intolerancia a las proteínas de la leche, infección de vías urinarias, sepsis y acidemias orgánicas) o por ingestión o inhalación de algún agente oxidante. La exposición a medicamentos es la causa más común de metahemoglobinemia exógena en el niño mayor^{2,3} (Tabla 1).

Los recién nacidos y lactantes menores son más sensibles que los adultos a tóxicos que producen metahemoglobinemia, debido a que la hemoglobina fetal (F) es más fácil de oxidar

FIGURA 1. Algoritmo para seguir en el paciente con cianosis



que la hemoglobina A (del adulto), el recién nacido tiene niveles más bajos de actividad de metahemoglobina reductasa, catalasa y glutatión-peroxidasa, el pH gástrico elevado facilita la proliferación bacteriana en el intestino delgado y se incrementa la conversión de nitratos de la dieta a nitritos por bacterias coliformes.^{6,8-13}

Los lactantes menores de 6 meses alimentados con biberones preparados con aguas de pozos contaminadas con nitratos o alimentos de origen vegetal obtenidos de suelos ricos en fertilizantes tienen mayor riesgo de padecer metahemoglobinemia. Hervir el agua no elimina los nitratos; por el contrario, aumenta su concentración.^{8,9,12,13}

La vida media de eliminación de la metahemoglobina es de 15 a 20 horas y los signos clínicos se normalizan en 24-72 horas.

Los pacientes que tienen niveles de metahemoglobina entre 10% y 15% presentan coloración azul violácea y coloración sanguínea "chocolate pardo" (la cual no cambia ante la exposición de oxígeno). Los niveles entre 15% y 40% producen cianosis generalizada, acúfenos, hiporexia, cefalea, irritabilidad, taquipnea, disnea, debilidad, vómitos, diarrea, letargia y síncope. Las cifras entre 40% y 50%, acidosis y obnubilación. Los valores entre 50% y 70% ocasionan alteraciones sensoriales, depresión respiratoria, arritmias cardíacas, crisis convulsivas y coma. Las concentraciones mayores del 70% son letales.⁸

El tratamiento de la metahemoglobinemia consiste en el aporte de oxígeno al 100% y en la administración de un agente reductor (ácido ascórbico o azul de metileno), según la gravedad. Con concentraciones menores del 15%, no se realiza tratamiento; entre 15% y 25% (asintomáticos), se utiliza vitamina C en dosis de entre 50 y 200 mg/día. En las moderadas o graves mayores del 25%, se utiliza azul de metileno a razón de 1 a 2 mg/kg/dosis, diluido en dextrosa al 5%, a pasar en 30 minutos, que puede repetirse 1 o 2 veces, con intervalos de 1 hora, según la evolución clínica y el descenso de las concentraciones de metahemoglobina. En las concentraciones > 30%, sean sintomáticas o no, siempre se utiliza azul de metileno, cuya dosis no debe superar los 6 mg/kg/dosis, a partir de la cual se manifiestan signos de toxicidad, entre

ellos, metahemoglobinemia.⁸ El seguimiento del paciente con cianosis se muestra en la *Figura 1*.

CONCLUSIÓN

En la infancia, la metahemoglobinemia debe ser sospechada en pacientes cianóticos que no responden al tratamiento con oxígeno y que no presentan alteraciones pulmonares o cardíacas. La coloración "achocolatada" de la muestra sanguínea es orientadora, además de la determinación de los niveles de metahemoglobina, saturación de oxígeno y gasometría arterial. Esta entidad debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de un niño con cianosis y se debe estar familiarizado con sus posibles etiologías y tratamiento. ■

REFERENCIAS

1. Zárate-Aspiros R, Rosas-Sumano AB, Sánchez-Ramírez AR, et al. Metahemoglobinemia congénita. Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2013;34(1):39-42.
2. De Rubens-Figueroa J, Jiménez-González ME, Francisco-Revilla EN. Cianosis como manifestación de metahemoglobinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(4):439-44.
3. Salinas JA, Corral H, Guibelalde M, et al. Metahemoglobinemia. Causa de cianosis en el niño. *Acta Pediatr Esp* 2010;68(3):143-5.
4. Ewencyk C, Leroux A, Roubergue A, et al. Recessive hereditary methaemoglobinemia, type II: delineation of the clinical spectrum. *Brain* 2008;131(Pte 3):760-1.
5. Toelle SP, Boltshauser E, Mössner E, et al. Severe neurological impairment in hereditary methaemoglobinemia type 2. *Eur J Pediatr* 2004;163(4-5):207-9.
6. Price D. Methemoglobin Inducers. In: Nelson L, Lewin N, Howland M, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: MacGraw-Hill; 2011. Págs.1698-706.
7. Larios Ortiz L, Cañas Pérez R, Sánchez Carmona A, et al. La contaminación del agua de pozo como causa de metahemoglobinemia en niños. Camagüey 1985-2001. *Rev AMC* 2004;8(2):29-41.
8. Cabrerizo S. Contaminación hídrica. En: Sociedad Argentina de Pediatría PRONAP, 3; 2009. Págs.8-35.
9. Jaffe ER. Enzymopenic Hereditary Methemoglobinemia. *Haematologia* 1985;15(4):389-99.
10. Basulto J, Manera M, Baladía E. Ingesta dietética de nitratos en bebés y niños españoles y riesgo de metahemoglobinemia. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2014;16(61):65-9.
11. Montalvo H, Azparren G, Castrillón S, et al. Methemoglobinemia detected during general anesthesia a case report. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2013;30(Suppl 51):48.
12. Calleros EY, Alarcón MT, Pérez R, et al. Evaluación de riesgo sistémico y niveles de metahemoglobina en niños que consumen agua contaminada por nitratos. *Ingeniería* 2012;16(3):183-94.
13. Greer FR, Shannon M. Infant Methemoglobinemia: The Role of Dietary Nitrate in Food and Water. *Pediatrics* 2005;116(3):784-6.

Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to carbamazepine. Pediatric case

Dra. Rocío del P. Pereira-Ospina,^a Dra. Ana M. Bejarano-Quintero,^b Dr. José M. Suescún-Vargas^c y Dr. Javier Y. Pinzón-Salamanca^c

RESUMEN

Entre las reacciones medicamentosas graves en la piel, se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés), que son poco comunes en la población pediátrica (incidencia: 1/1000-10000 niños), sin embargo, tienen mal pronóstico. El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos consiste en erupciones cutáneas, alteraciones hematológicas, linfadenopatía y afectación de órganos.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 12 años que desarrolló esta patología después de iniciar el tratamiento anticonvulsivo con carbamazepina. Se considera que es importante que el personal de la salud tenga conocimiento de esta enfermedad para que sea incluida entre los diagnósticos diferenciales de pacientes con afecciones similares, ya que este síndrome es potencialmente mortal.

Palabras clave: *síndrome DRESS, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, pediatría, carbamazepina.*

ABSTRACT

Severe skin reactions include Stevens-Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis and Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome, which are uncommon in the pediatric population (incidence 1/1000-10000 children), but they have bad prognosis. Drug-sensitive Syndrome with eosinophilia and systemic symptoms consists in rash, hematological abnormalities, lymphadenopathy and organ involvement.

We report the case of a 12-year-old male patient who developed this pathology after initiating anticonvulsant therapy with carbamazepine. We consider that it is important to be aware of this disease and to include it among the differential diagnoses in patients with similar conditions because this syndrome is life-threatening.

Key words: *DRESS syndrome, drug hypersensitivity syndrome, pediatrics, carbamazepine.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e433>

Cómo citar: Pereira-Ospina RP, Bejarano-Quintero AM, Suescún-Vargas JM, et al. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e433-e436.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés) fue descrito por primera vez en 1996 por Bocquet en pacientes que presentaban una afección inducida por medicamentos, que consistía en *rash*, fiebre, linfadenopatías, anormalidades hematológicas, hepatitis y compromiso de algunos órganos.¹ Se sabe que el síndrome DRESS tiene una mortalidad cercana al 10% y, en ello, radica la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz.²

En el síndrome DRESS, las manifestaciones ocurren por una reacción de hipersensibilidad tipo IV grave a medicamentos. Se ha encontrado una asociación con infecciones virales, en especial, por virus del herpes tipo 6, con el que se ha observado un curso más agresivo de la enfermedad.¹⁻³

La presentación clínica, inicialmente, es inespecífica, con síntomas prodrómicos, como prurito, fiebre y malestar general; luego, aparición de *rash* maculopapular fino diseminado con predominio en la cara, el tronco y las extremidades que afecta más del 50% del área de superficie corporal total. Se acompaña de edema y eritema facial, odinofagia y compromiso multiorgánico.²

En el hemograma, se puede encontrar eosinofilia en más de la mitad de los casos, presencia de linfocitos atípicos, linfoblastos o células mononucleadas. El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados; la función hepática puede estar alterada con aumento de

- Departamento de Educación e Investigación, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia.
- Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- Instituto Roosevelt, Universidad del Rosario, Andes y Salca. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
Dra. Rocío del P. Pereira-Ospina: rpereira@ioir.org.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2017
Aceptado: 13-11-2017

alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) hasta en el 80% de los casos.⁴ El compromiso renal se describe hasta en el 30% de los casos, y, con menor frecuencia, se ha reportado miocarditis, neumonitis, meningoencefalitis y compromiso pancreático. Las alteraciones endocrinológicas surgen a largo plazo (no en el episodio agudo); entre ellas, la tiroides es la glándula más comúnmente afectada. Pese a que el hiper- o hipotiroidismo inducido por fármacos es poco frecuente, se recomienda realizar pruebas de hormona estimulante de tiroides (*thyroid stimulating hormone*; TSH, por sus siglas en inglés) y tetrayodotironina (T4).³⁻⁵

Para el síndrome de DRESS, también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (*drug-induced hypersensitivity syndrome*; DIHS, por sus siglas en inglés), se han descrito criterios diagnósticos, como los RegiSCAR y los establecidos por el Comité Japonés para Reacciones Adversas Cutáneas Graves (J-SCAR) (Tabla 1)^{1,6,7}

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 12 años con diagnóstico de epilepsia focal sintomática, quien fue remitido de consulta externa de Neuropediatría por un cuadro clínico de tres días de evolución

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos^{1,6,7}

RegiSCAR	J-SCAR
Hiperplasia.	Lesión maculopapular que se desarrolla > 3 semanas luego del inicio de un medicamento.
Reacción que se sospecha que está relacionada con un medicamento.	Luego de discontinuar el medicamento, los síntomas se prolongan.
Erupción aguda.	Fiebre > 38 °C.
Fiebre > 38 °C.	Hepatitis (ALT > 100 U/L) o compromiso renal.
Adenopatías, al menos, en dos lugares.	Anormalidades de los leucocitos: a. leucocitosis (> 12 x 10 ⁹ /L) b. linfocitosis atípica (> 5%) c. eosinofilia (1,5 x 10 ⁹ /L)
Compromiso de, al menos, un órgano.	Linfadenopatía.
Anormalidades sanguíneas: a. Linfocitosis o linfopenia. b. Eosinofilia. c. Trombocitopenia.	Reactivación del HHV-6.
Más de 3 criterios son requeridos para el diagnóstico.	La presencia de 7 criterios es indicativa de DIHS; la presencia de 5 criterios es indicativa de DIHS atípico.

ALT: alanina aminotransferasa; HHV-6: virus del herpes humano; DIHS: síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos.

consistente en la aparición de *rash* maculopapular pruriginoso en las superficies extensoras, la cara y las palmas, sin otros síntomas asociados. Cuatro días antes de haber iniciado el cuadro clínico, el paciente presentó un cuadro de rinofaringitis viral con fiebre mayor de 38 °C por dos días. Como antecedentes de importancia, recibía carbamazepina en dosis de 230 mg cada 12 horas (9,3 mg/kg/día) hacía 21 días y ácido valproico en dosis de 250 mg cada 12 horas (10 mg/kg/día) hacía más de un año. Sin otros antecedentes de importancia.

Se lo recibió en el Servicio de Urgencias. En el examen físico, estaba afebril, en buenas condiciones generales. Se observaron, en la piel, máculas y algunas placas descamativas rosadas asalmonadas en las superficies extensoras, la cara y las palmas. El resto del examen físico de ingreso estaba dentro de los límites normales. Por la sospecha de una reacción alérgica medicamentosa, se decidió hospitalizar, se suspendieron ambos anticonvulsivantes y se reemplazaron por 300 mg cada 12 horas (12 mg/kg/día) de levetiracetam. Se inició un antihistamínico y corticoide intravenoso (prednisona: 50 mg/día), y se tomaron exámenes paraclínicos, que mostraron la elevación de las transaminasas (transaminasa glutámico oxalacética –TGO–: 567 UI/L; transaminasa glutámico pirúvica –TGP–: 360 UI/L), hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta (bilirrubina total: 3,82 mg/dl; bilirrubina indirecta: 3,13 mg/dl), hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia, eosinófilos 4% sin presencia de anemia. Creatinina levemente aumentada: 0,77 mg/dl. Se realizó una ecografía de las vías urinarias, sin alteraciones, y una ecografía abdominal, en la que no se observó la dilatación de la vía biliar ni intra- ni extrahepática y se mostró la vesícula de paredes delgadas sin cálculos en su interior.

Se decidió iniciar un ciclo de corticoides por tres días, se suspendió y se continuó con los antihistamínicos. Al quinto día de hospitalización, hubo una reaparición del *rash* macular con mayor extensión en el cuello y el tronco. Se solicitaron nuevamente exámenes paraclínicos, que evidenciaron leucocitosis de 18 200 mm³ con eosinofilia del 9%, transaminasas y bilirrubina todavía elevadas, por lo que se decidió reiniciar el corticoide con la misma dosis. Se consideró que el paciente cumplía con los criterios del síndrome de DRESS, debido a que presentó un exantema luego de tres semanas de la administración del medicamento, requirió hospitalización, presentó

leucocitosis, eosinofilia y compromiso hepático.

Luego de siete días de corticoides, el paciente no presentó una mejoría significativa y aparecieron nuevas lesiones en las extremidades (el manejo con antihistamínicos se mantuvo durante los 16 días de hospitalización). Fue evaluado por Dermatología, quienes consideraron que no había tenido una respuesta adecuada al manejo con corticoides, por lo que se le administró inmunoglobulina G intravenosa en una dosis única de 1 g/kg (bien tolerada). Luego de tres días, el paciente presentó una mejoría clínica (disminución del *rash* generalizado) y paraclínica del cuadro; se dio el egreso con levetiracetam, antihistamínico y una cita de control por el Servicio de Neuropediatría y Dermatología. Cabe resaltar que, durante la hospitalización, no se presentó ningún episodio convulsivo.

DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos son poco frecuentes en niños, en comparación con adultos, pero suelen ser potencialmente fatales.^{8,9} Los medicamentos con que más se ha visto relacionado el síndrome DRESS son los siguientes: carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, alopurinol, sulfasalazina, entre otros.^{10,11} Puede aparecer hasta 2-6 semanas después de la exposición al fármaco.³ Como se evidenció en el caso clínico, la sintomatología se inició luego de 21 días de haber instaurado el tratamiento con carbamazepina.

Varios alelos de antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*; HLA, por sus siglas en inglés) se han visto asociados con la manifestación de este síndrome por carbamazepina, entre los cuales se encuentran 8.1 AH (HLA A*0101, Cw*0701, B*0801, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201) en caucásicos; A*3101 en el norte de Europa, en japoneses y coreanos; A*11 y B*51 en japoneses.¹²

Casi siempre se presenta con una sintomatología de *rash* maculopapular en la cara y el tronco superior, que se generaliza, asociada a fiebre y fatiga. En nuestro paciente, el cuadro clínico consistió en la aparición progresiva de *rash* maculopapular en superficies extensoras, la cara y las palmas, las cuales fueron pruriginosas.^{8,13}

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras reacciones cutáneas a fármacos, como pustulosis exantemática generalizada, necrólisis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson,

enfermedades del tejido conectivo, linfoma, infecciones virales y bacterianas.^{2,8} Nuestro paciente no había viajado en los últimos meses a zonas endémicas de enfermedades tropicales; se descartó la infección por la clínica y los exámenes paraclínicos ordenados.

Para el tratamiento de esta enfermedad, se debe retirar el medicamento que ocasionó la reacción de hipersensibilidad, iniciar la terapia con líquidos, corregir las alteraciones electrolíticas si las hay, manejo de sobreinfecciones, uso de corticoides o inmunoglobulina G intravenosa (1 g/kg). Se ha recomendado el manejo con corticoides sistémicos en pacientes con signos de gravedad, como neumonía, compromiso renal, aumento de las transaminasas (cinco veces por encima de lo normal), compromiso cardíaco o hemofagocitosis. Se recomienda la prednisolona oral (1 mg/kg/día) o la metilprednisolona intravenosa (en pulsos de 30 mg/kg por tres días).^{14,15} Nuestro paciente presentó compromiso hepático y renal, por lo que le fue administrada la prednisolona, a la cual no tuvo una adecuada respuesta clínica y se decidió instaurar el manejo con inmunoglobulina G en una dosis única, con la cual tuvo una mejoría significativa de los síntomas.

Es importante tener en cuenta este síndrome como causa de reacción cutánea adversa a los medicamentos, aunque sea de menor frecuencia en la población pediátrica, ya que presenta un 10% de mortalidad, lo que implica que debe ser diagnosticado y tratado de una manera adecuada y precoz tanto por el médico general como por el pediatra.^{2,8} ■

REFERENCIAS

1. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):403-26.
2. Belver MT, Michavila A, Bobolea I, et al. Severe delayed skin reactions related to drugs in the paediatric age group: A review of the subject by way of three cases (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and DRESS). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(1):83-95.
3. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, et al. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):330-5.
4. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):693.e1-14;quiz 706-8.
5. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, et al. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):219-27.
6. Guleria VS, Dhillon M, Gill S, et al. Ceftriaxone induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *J Res Pharm Pract.* 2014;3(2):72-4.
7. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis.* 2010;10:49.
8. Silva-Feistner M, Ortiz E, Rojas-Lechuga MJ, et al. DRESS syndrome in paediatrics: Clinical case. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(1):158-63.
9. Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, et al. Le DRESS syndrome, une réaction d'hipersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres. *Arch Pediatr.* 2007;14(12):1439-41.
10. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine.* 2014;81(1):15-21.
11. Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(2):118-23.
12. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012;13(11):1285-306.
13. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609-11.
14. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):709.e1-9;quiz 718-20.
15. El Omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) induced by carbamazepine: A case report and literature review. *Pan Afr Med J.* 2014;18:9.

Hipertensión pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría: tratamiento con sildenafil. A propósito de un caso

Pulmonary hypertension associated with the human immunodeficiency virus in children: treatment with sildenafil. A case report

Dra. Carolina Stepffer^a, Dra. Evelyn Gaynor^a, Dra. Mariela López^b, Dra. Norma E. González^b, Dra. Micaela Arri^a y Dra. Ana M. S. De Dios^a

RESUMEN

La hipertensión pulmonar asociada a la infección por virus de inmunodeficiencia humana es una enfermedad sumamente infrecuente en pediatría, por lo que requiere alta sospecha clínica para llegar a su diagnóstico. Su aparición es de pronóstico desfavorable, pero el diagnóstico precoz y el tratamiento específico pueden mejorar su evolución. Se presenta el caso clínico de un paciente de 15 años con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana de transmisión vertical, sin tratamiento antirretroviral, con tos y disnea de esfuerzo progresiva asociadas a signos de falla cardíaca derecha en el cual se diagnosticó hipertensión pulmonar grave. Luego de descartarse otras causas, se asumió la hipertensión pulmonar asociada a la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Se realizó el tratamiento con sildenafil y presentó buena respuesta.

Palabras clave: VIH, hipertensión pulmonar, pediatría, citrato de sildenafil.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection is an extremely rare disease in pediatrics; it requires a high clinical suspicion to reach a diagnosis. Its appearance poses an unfavorable prognostic, but early diagnosis and specific treatment can improve outcomes. We report the clinical case of a fifteen-year-old patient diagnosed with human immunodeficiency virus infection of vertical transmission, without antiretroviral treatment, with cough and progressive exertional dyspnea, associated with signs of right heart failure in which severe pulmonary hypertension was diagnosed. After discarding other causes, it was assumed pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. Treatment was performed with sildenafil with good response.

Key words: HIV, pulmonary hypertension, pediatrics, Sildenafil citrate.

a. División Cardiología.

b. División Neumotisiología.

Hospital de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Mariela López: mariela_lopez11@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2017

Aceptado: 27-11-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e437>

Cómo citar: Stepffer C, Gaynor E, López M, et al. Hipertensión pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría: tratamiento con sildenafil. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e437-e441.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría es una enfermedad infrecuente y requiere alta sospecha clínica para llegar a su diagnóstico.¹

Se considera HTP al aumento de la presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho.² En pediatría, existen múltiples causas; la más frecuente es la idiopática y la asociada a cardiopatías congénitas (Tabla 1).

La prevalencia de HTP asociada a infección por VIH en niños y adolescentes no se conoce. En adultos, es de 1000 a 2500 veces más frecuente que en la población general, y se recomienda realizar un ecocardiograma anualmente como método de detección, en el que se observa una prevalencia de 0,4-0,6%.^{1,2} El diagnóstico precoz puede mejorar la evolución. El pronóstico de la HTP sin tratamiento es ominoso, con una supervivencia media de 6 a 8 meses, sin diferencias significativas entre HTP idiopática e HTP asociada a VIH.¹⁻³

En el manejo de la HTP, se emplean drogas de sostén y drogas específicas que tienen acción sobre el lecho vascular pulmonar. El fármaco más utilizado inicialmente es el sildenafil debido a la mayor disponibilidad, fácil administración y escasos efectos adversos.^{4,5} Algunos autores proponen también iniciar el tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con diagnóstico de HTP asociada a VIH, independientemente de la carga viral.⁶

Se presenta el caso de un adolescente con HTP y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, asociación sumamente infrecuente en pediatría.

CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años con diagnóstico de VIH de transmisión vertical sin TARV, que consultó por tos y disnea progresiva de un mes de evolución. En regular estado general, desnutrido, presentaba ortopnea, vasos yugulares ingurgitados, signo

de Dressler positivo, segundo ruido cardíaco reforzado, soplo diastólico en foco pulmonar. Tensión arterial de 110/80 mmHg, saturación de oxígeno de 97%. Hipoventilación en ambas bases pulmonares con predominio derecho, con matidez de columna. Hepatomegalia y edema en los miembros inferiores.

El padre había tenido tuberculosis pulmonar un año antes, con baciloscopías positivas, sin administración de quimioprofilaxis a los contactos.

Derivado desde un centro de mediana complejidad, para el manejo multidisciplinario especializado, se internó en el Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde" con diagnóstico de VIH, sospecha de HTP, sospecha de tuberculosis y desnutrición crónica.

El examen de laboratorio mostró glóbulos blancos: 3140/mm³ (neutrófilos: 54%; linfocitos: 39%); hemoglobina: 11 g/dl; plaquetas: 250 000/mm³; eritrosedimentación: 133 mm/h; aspartatoaminotransferasa: 84 UI/L; alaninaaminotransferasa: 65 UI/L; albúmina: 3,2 g/dl. Perfil tiroideo y colagenograma normal. Carga viral: 9770 copias/ml; CD4: 38 cel./ml.

Radiografía de tórax: derrame pleural derecho y cardiomegalia (Figura 1). Ecografía pleural: despegamiento de 85 mm en la línea axilar posterior derecha. Ecografía abdominal:

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar en pediatría²⁻¹⁵

- 1. Hipertensión arterial pulmonar**
 - a. Idiopática
 - b. Familiar
 - c. Inducida por drogas y toxinas
 - d. Asociada a las siguientes:
 - Enfermedades del tejido conectivo
 - Infección por virus de inmunodeficiencia humana
 - Hipertensión portal
 - Enfermedades cardíacas congénitas
 - Esquistosomiasis
 - 1° Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1°° Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda**
 - a. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
 - b. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
 - c. Enfermedad valvular
 - d. Obstrucción del tracto de entrada o salida del corazón izquierdo congénito o adquirido y cardiomiopatías congénitas
- 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias o hipoxemia**
 - a. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - b. Enfermedad pulmonar intersticial
 - c. Enfermedades pulmonares con patrón de compromiso mixto restrictivo y obstructivo
 - d. Trastornos respiratorios durante el sueño
 - e. Hipoventilación alveolar
 - f. Exposición crónica a grandes alturas
 - g. Anomalías del desarrollo
- 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica**
- 5. Hipertensión pulmonar con mecanismo multifactorial incierto**
 - a. Desórdenes hematológicos (anemia hemolítica crónica, desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía)
 - b. Desórdenes sistémicos (sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioliomiomatosis)
 - c. Desórdenes metabólicos
 - d. Otros (obstrucción tumoral, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria).

FIGURA 1. Radiografía de tórax de ingreso



Se observa opacidad paracardiaca derecha. Cardiomegalia a expensas de cavidades derechas. Arco medio pulmonar prominente

hepatomegalia homogénea, líquido libre en Douglas, retroperitoneo libre. Punción pleural: líquido claro, con pleocitosis de predominio monomorfo y detección de adenosina deaminasa positivo (ADA > 60 U/L). Examen directo y cultivo para gérmenes comunes, hongos y micobacterias negativos.

Ecocardiograma: HTP grave con presión estimada en la arteria pulmonar de 63 mmHg, medida por insuficiencia tricuspídea de 58 mmHg. Dilatación grave de la arteria pulmonar, dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD), derrame pericárdico. Se descartó cardiopatía estructural (Figura 2. A).

Angiotomografía de tórax con contraste: adenopatías en el espacio retrocavo pretraqueal, pre- y subcarinal, derrame pericárdico, sin defectos de relleno en los troncos de los grandes vasos. Parénquima pulmonar con imágenes nodulillares calcificadas en el lóbulo medio y segmento basal del lóbulo inferior derecho. Derrame pleural derecho. Centellograma de ventilación/perfusión normal, ecodoppler portal y de miembros inferiores normal.

Por la clínica y los hallazgos ecocardiográficos, se estadió al paciente como HTP de alto riesgo debido a que presentaba signos clínicos de falla de VD, disnea de clase funcional IV, ecocardiograma con disfunción de VD y derrame pericárdico. Debido a su estado clínico, no se pudo realizar el cateterismo cardíaco.

Se inició el tratamiento con 1,5 mg/kg/día de sildenafil y 1,5 mg/kg/día de espironolactona. Por presentar contacto con un enfermo bacilífero, poliserositis, imágenes tomográficas pulmonares compatibles y ADA positiva en el líquido pleural, se asumió como serositis tuberculosa y se agregó isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y corticoides. A los 20 días de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, comenzó a recibir TARV (efavirenz-tenofovir-abacavir). Luego de 47 días de internación, con buena evolución clínica, se decidió su egreso hospitalario y continuó su seguimiento multidisciplinario en forma ambulatoria en nuestra Institución.

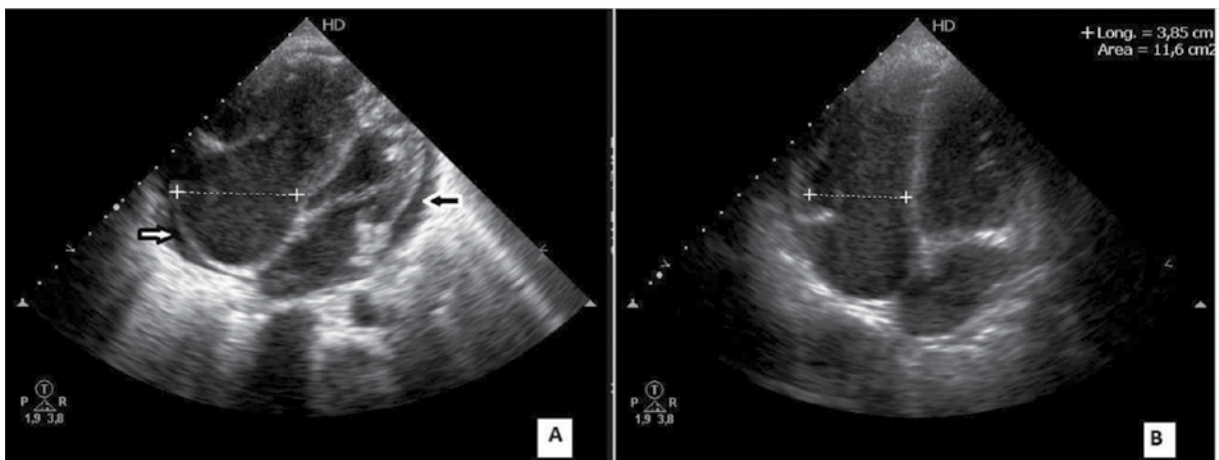
Desde el punto de vista infectológico, evolucionó favorablemente con buena adherencia al TARV y cumplió 9 meses de tratamiento antituberculoso (2 meses de cuatro drogas y 7 meses de isoniazida-rifampicina).

Desde el punto de vista cardiológico, presentó buena respuesta al tratamiento, evaluado mediante ecocardiograma, clase funcional y test de caminata de 6 minutos (TC6m); mejoró e, incluso, normalizó dichos parámetros (Tabla 2, Figura 2. B).

DISCUSIÓN

Si bien la HTP asociada al VIH es infrecuente, su prevalencia en pacientes adultos con VIH/sida es mayor que en la población general.¹⁻⁷ En pediatría, son menos los casos reportados; esto

FIGURA 2. A: Ecocardiograma inicial. Se observa una grave dilatación de cavidades derechas. Abombamiento del septum interventricular hacia el ventrículo izquierdo. Derrame pericárdico tipo III (flechas). B: Ecocardiograma a los 5 meses de tratamiento. Se observa mínima dilatación de cavidades derechas. Sin derrame pericárdico



podría deberse a una menor prevalencia, a un menor tiempo de progresión de la patología y al subdiagnóstico, ya que la detección sistemática de HTP en niños con VIH no se realiza.

La patogenia es desconocida e independiente de la carga viral, el recuento de CD4 o las infecciones oportunistas. Los hallazgos histológicos no difieren de la HTP idiopática, y se encuentra, en el 78% de los casos, arteriopatía plexiforme. La hipótesis sobre su origen es multifactorial. El VIH no infecta directamente las células del endotelio de la vasculatura pulmonar, pero induce una reacción inflamatoria crónica con aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias. También se ha descrito mayor prevalencia de HLA-DR6 y HLA-DR52 en pacientes con HTP asociada a VIH.^{8,9}

La clínica es inespecífica. El síntoma principal es la disnea, generalmente, progresiva. Otros hallazgos frecuentes son fatiga, edemas o síncope. El examen físico puede revelar signos de HTP o de insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia con prominencia del arco medio pulmonar y el electrocardiograma, sobrecarga de cavidades derechas. Cabe señalar que, en los pacientes infectados con VIH, se dificulta aún más la

interpretación de la clínica y los exámenes complementarios, especialmente, si padecen otras comorbilidades, por ejemplo, tuberculosis, como en el caso presentado.

El ecocardiograma es esencial en el diagnóstico y el seguimiento porque descarta cardiopatías congénitas, permite estimar las presiones pulmonares mediante la insuficiencia tricuspídea y pulmonar, evalúa los signos indirectos de HTP, como la dilatación de las cavidades derechas y de la arteria pulmonar, evalúa la disfunción ventricular y permite definir parámetros de mal pronóstico, como el derrame pericárdico.^{10,11} Se recomienda realizar un cateterismo cardíaco derecho luego del ecocardiograma para confirmar el diagnóstico.¹² Sin embargo, cuando el estado crítico del paciente no lo permite, se puede comenzar el tratamiento solo con el diagnóstico clínico y ecocardiográfico,² como en el caso que se presenta. El TC6m y el dosaje de biomarcadores (péptido natriurético tipo B/propéptido natriurético cerebral N-terminal -B-type natriuretic peptide/N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BNP/NT-proBNP, por sus siglas en inglés-) se emplean para la estadificación inicial y la evaluación de la respuesta al tratamiento.² En este paciente, no

TABLA 2. Evolución del aspecto cardiológico del paciente

	Clase funcional	TC6m	Ecocardiograma	Tratamiento
Inicio	IV	240 M	Sin cardiopatía estructural Htp grave IT de 58 mmHg, PEAP de 63 mmHg Grave dilatación de las cavidades derechas Derrame pericárdico abundante	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h + Espironolactona: 1,5 mg/kg/día
2 meses	II	450 M	HTP moderada-grave IT de 43 mmHg, PEAP de 48 mmHg Dilatación de las cavidades derechas Sin derrame pericárdico	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h
5 meses	I	520 M	HTP leve-moderada IT de 27 mmhg, peap de 32 mmHg Mínima dilatación del VD	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h
12 meses	I	No realizado por presentar una fractura de fémur	HTP leve IT de 20 mmhg, PEAP de 25 mmHg Función adecuada del VD	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h

TC6m: test de caminata de 6 minutos; HTP: hipertensión pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea;

PEAP: presión estimada en la arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho.

Clase funcional según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA):

I: sin limitación a la actividad física.

II: escasa limitación a la actividad física.

III: marcada limitación a la actividad física.

IV: incapaz de realizar cualquier actividad física sin malestar.

se realizaron biomarcadores por la falta de disponibilidad en nuestro medio.

El tratamiento de HTP en pediatría está estandarizado según las guías clínicas de manejo, pero no se encuentra una recomendación específica para la asociada al VIH. El fármaco más utilizado es el sildenafil. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que actúa por la vía del óxido nítrico mediante el guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y regula el tono vasomotor pulmonar con efecto vasodilatador y antiproliferativo. En algunos reportes de casos, se atribuye al sildenafil una mejoría de los síntomas, parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos,^{13,14} pero, hasta el momento, no se han publicado estudios controlados, aleatorios, multicéntricos y doble ciego. Debido a esto, el tratamiento y seguimiento se basa, muchas veces, en la opinión de expertos o grupos de trabajo, por lo que se considera fundamental resaltar la buena respuesta de nuestro paciente al tratamiento instaurado con sildenafil.¹³

La HTP asociada al VIH es una rara complicación de la infección por este virus. La fisiopatología es compleja y probablemente multifactorial; en ella, podrían contribuir la inflamación sistémica por VIH y la coinfección con otros microorganismos.⁶⁻⁹ En el manejo de esta patología, son importantes tanto la terapia específica de la HTP como el TARV y el de las infecciones concomitantes. Esta conducta, adoptada en nuestro paciente, demostró buenos resultados.

CONCLUSIÓN

La aparición de síntomas cardiopulmonares no explicados en pacientes con infección por VIH debe sugerir la necesidad de descartar HTP asociada. Se considera que debería recomendarse su detección en la población pediátrica tal como se realiza en los adultos, recordando que el pronóstico de la HTP es desfavorable, pero que, con un tratamiento precoz, se puede modificar su evolución. Sería necesaria la realización de estudios controlados para conocer su frecuencia y definir el tratamiento de la HTP asociada al VIH en pediatría. En el caso presentado, se observó buena respuesta al tratamiento instaurado con sildenafil. ■

REFERENCIAS

1. L'Huillier AG, Posfay-Barbe KM, Pictet H, et al. Pulmonary arterial hypertension among HIV-infected children: Results of a National Survey and review of the literature. *Front Pediatr* 2015;3:25.
2. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-99.
3. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89(4):2722-7.
4. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1149-53.
5. Otero González I, Blanco Aparicio M, Souto Alonso A, et al. Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III. *Arch Bronconeumol* 2007;43(5):272-6.
6. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000;40(3):282-4.
7. Atamañuk N, Martini Novas S. Hipertensión pulmonar asociada al HIV. *Actual SIDA Infectol* 2014;22(84):23-32.
8. Almodovar S, Cicalini S, Petrosillo N, et al. Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137(Suppl 6):S6-12.
9. Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, et al. Human immunodeficiency virus and pulmonary arterial hypertension. *ISRN Cardiol* 2013;903454.
10. Skinner GJ. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension for Pediatricians and Neonatologists. *Front Pediatr* 2017;5:168.
11. Georgescu AM, Moldovan C, Szederjesi J, et al. Echocardiographic characteristics of pulmonary arterial hypertension in children with horizontally transmitted HIV. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(3):475-81.
12. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of pulmonary Hypertension of the European Society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-537.
13. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125(2):324-34.
14. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129(19):1914-23.
15. Ivy D, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl 25):D117-26.

Una nueva mutación de la enfermedad de Dent en un niño de 11 años con nefrolitiasis y nefrocalcinosis

A novel mutation of Dent's disease in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis

Dra. Ozlem Sancakli,^a Dra. Bahar Kulu^a y Dr. Onur Sakallioğlu^a

RESUMEN

La enfermedad de Dent es una tubulopatía recesiva ligada al cromosoma X caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular (bpm), hipercalciuria, nefrocalcinosis o nefrolitiasis, disfunción tubular proximal e insuficiencia renal en la adultez. Las mujeres son portadoras y, en general, padecen una forma leve de la enfermedad. La progresión hacia la insuficiencia renal en estadio terminal se da entre los 30 y los 50 años de edad en el 30-80% de los varones afectados. A falta de un tratamiento dirigido al defecto molecular, en la actualidad, los pacientes con enfermedad de Dent reciben tratamientos complementarios orientados a prevenir la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis. El caso que presentamos es el de un niño de 11 años con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, en quien se detectó una nueva mutación en el gen *CLCN5*.

Palabras clave: Nefrolitiasis, disfunción tubular renal proximal, nefrocalcinosis, enfermedad de Dent, *CLCN5*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e442>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e442>

Cómo citar: Sancakli O, Kulu B, Sakallioğlu O. Una nueva mutación de la enfermedad de Dent en un niño de 11 años con nefrolitiasis y nefrocalcinosis. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e442-e444.

INTRODUCCIÓN

La nefrocalcinosis se caracteriza por el depósito de calcio en el parénquima y los túbulos renales. Se asocia con afecciones que provocan hipercalcemia e hiperfosfatemia, y una mayor excreción de calcio, fosfato y/u oxalato en la orina.¹

a. Departamento de Pediatría, Başkent University Zübeyde Hanım Research Hospital, Izmir, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ozlem Sancakli: sancakliozlem@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-8-2017

Aceptado: 15-11-2017

La enfermedad de Dent es una causa poco frecuente de hipercalciuria sin hipercalcemia. Se caracteriza por presentar proteinuria de bajo peso molecular (bpm), hipercalciuria, nefrocalcinosis o nefrolitiasis, disfunción tubular proximal e insuficiencia renal en la adultez.^{2,3} La fisiopatología de la tubulopatía se debe a la inactivación del intercambiador del *CLCN-5* (canal 5 de cloruro dependiente de voltaje) en los túbulos proximales. Los pacientes con una mutación en el gen *CLCN5* que codifica para el canal *CLCN-5* padecen enfermedad de Dent tipo 1, mientras que aquellos con una mutación en el gen *OCRL* que codifica para inositol polifosfato-5-fosfatasa, padecen enfermedad de Dent tipo 2.⁴ Ambas formas de la enfermedad están vinculadas con el cromosoma X, y los varones, que son hemocigotos, presentan los casos de mayor gravedad. Las mujeres, normalmente afectadas solo levemente, son portadoras.⁵

El caso que presentamos es el de un niño de 11 años con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, en quien se detectó una nueva mutación en el gen *CLCN5*.

A propósito de un caso

Un niño de 11 años de edad fue derivado por nefrolitiasis y nefrocalcinosis detectadas al investigar un dolor abdominal agudo en el departamento de urgencias. Negó toda enfermedad renal, traumatismo, diarrea o estreñimiento en sus antecedentes médicos. Los padres no son consanguíneos y, según los antecedentes médicos familiares, la abuela tuvo insuficiencia renal de origen desconocido. El examen físico, incluidos los parámetros de crecimiento y la presión arterial correspondiente al grupo etario, no reveló patologías. Los resultados de laboratorio fueron normales, con excepción de la hipercalciuria (9 mg/kg/d), la tasa de reabsorción tubular de fósforo (TRP, 88%), la proteinuria de bajo peso molecular (β_2 -microglobulina: 5080 mcg/L, $n < 250$ mcg/L) en la orina de 24 horas, nefrolitiasis bilateral

no obstructiva de 4 mm y nefrocalcinosis observada ecográficamente. También fueron normales los valores de oxalato, citrato, ácido úrico, bicarbonato de sodio y fósforo en orina, vitamina D y hormona paratiroidea. Sobre la base de los criterios clínicos para la enfermedad de Dent, se previó el análisis genético para esta enfermedad. La mutación en el gen *CLCN-5* (c.2010_2010 del G o p.Asp671fs) se detectó con desplazamiento del marco de lectura y se la identificó como un codón de terminación (Figura 1).

En el seguimiento del caso, nuestro paciente recibió citrato de potasio y tiazida durante tres años. Los análisis de laboratorio no arrojaron ningún resultado patológico de progresión a una insuficiencia renal terminal. La familia del paciente recibió asesoramiento genético sobre la enfermedad de Dent.

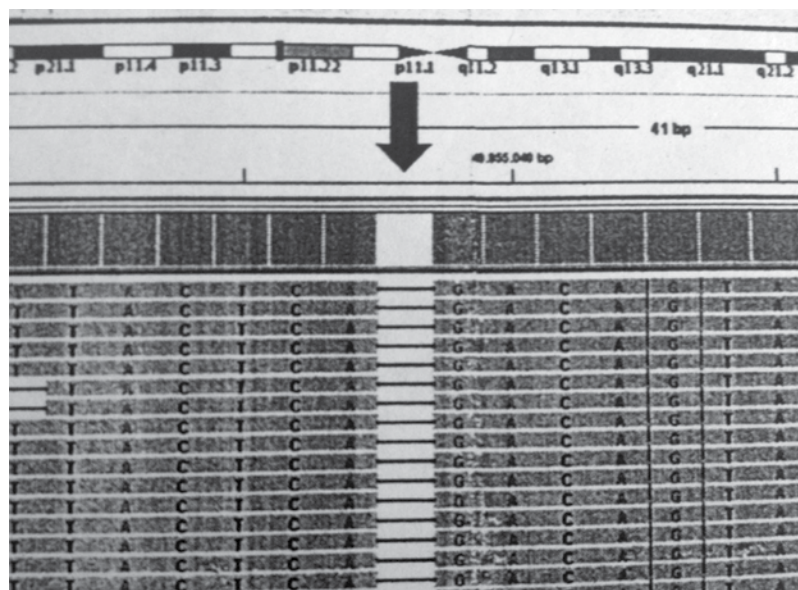
DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados de laboratorio, los pacientes con nefrocalcinosis pueden asignarse a tres grupos de diagnóstico diferencial: hipercalcemia con hipercalcemia, hipercalcemia sin hipercalcemia e hipercalcemia con hipercalcemia. Entre los tres grupos de nefrocalcinosis, nuestro paciente respondía más bien a los criterios del grupo de hipercalcemia sin hipercalcemia, y no a los grupos de hipercalcemia o hipercalcemia con hipercalcemia. La acidosis renal tubular distal,

la poliquistosis renal medular, la nefrocalcinosis neonatal, los diuréticos del asa, las tubulopatías heredadas (enfermedad de Dent, etc.), la hipopotasemia crónica y la talasemia β son enfermedades subyacentes relacionadas con el grupo de nefrocalcinosis de hipercalcemia sin hipercalcemia.¹ El diagnóstico clínico de la enfermedad de Dent se establece sobre la base de todos los criterios siguientes: proteinuria de bajo peso molecular (bpm, aumento de la excreción de β_2 -microglobulina en la orina, proteína secretora de células de Clara y/o proteína ligada al retinol [RBP] al menos 5 veces el límite superior normal, el signo patognomónico de la enfermedad de Dent), hipercalcemia (> 4 mg/kg en la recolección de 24 horas o $> 0,25$ mg Ca^{2+} /mg de creatinina en una muestra puntual) y al menos uno de los siguientes criterios: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hematuria, hipofosfatemia y nefropatía crónica.^{6,7} En nuestro paciente, la enfermedad de Dent fue determinada por nefrocalcinosis, nefrolitiasis, pH sanguíneo normal, proteinuria bpm, hipercalcemia y TRP más baja sin hipercalcemia. El análisis genético también confirmó el diagnóstico con la mutación en el gen *CLCN-5*.

Aunque alrededor del 60% de los pacientes con nefrolitiasis vinculada al cromosoma X presentan mutaciones del gen *CLCN5*, el 15% presenta mutaciones del gen *OCRL*. Ambos genes son normales en el 25% restante de

FIGURA 1. La mutación (c.2010_2010 del G o p.Asp671fs) en el gen *CLCN-5*



los pacientes.^{2,3} La prevalencia exacta de la enfermedad de Dent no está determinada: hasta la fecha, se han identificado más de 250 familias.⁵ En los varones afectados, la prevalencia de hipercalciuria y nefrocalcinosis es del 95% y el 75%, respectivamente. En el 30-80% de los varones afectados, la progresión hacia la insuficiencia renal en estadio terminal se da entre los 30 y los 50 años de edad.^{8,9} Dado que es el primer informe y en un estadio inicial, no pudimos definir las correlaciones entre genotipo y fenotipo para la nueva mutación. La presentación relativamente silenciosa en nuestro paciente puede ser un aspecto específico de esta mutación en la etapa inicial. Es posible que nuestro paciente, con esta nueva mutación, presente el resto de los posibles aspectos (incluida la insuficiencia renal terminal) o aspectos no informados de la enfermedad más adelante. Pero, sin ninguna duda, puede observarse enfermedad de Dent en pacientes con esta mutación en el gen *CLCN5*.

A falta de un tratamiento dirigido al defecto molecular, en la actualidad, los pacientes con enfermedad de Dent reciben tratamientos complementarios orientados a prevenir la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis. Para tratar la hipercalciuria pueden usarse diuréticos tiazídicos.^{10,11}

Aunque es poco frecuente, creemos que la nueva mutación del gen *CLCN-5* echará luz sobre los posibles hallazgos y estudios futuros en relación con la enfermedad de Dent. La

enfermedad de Dent deberá tenerse en cuenta en los casos de pacientes varones con nefrocalcinosis con hipercalciuria, proteinuria bpm y pH sanguíneo normal. ■

REFERENCIAS

1. Wrong O. Nephrocalcinosis. En: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J, et al. eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005:1257-80.
2. Ludwig M, Utsch B, Monnens LA. Recent advances in understanding the clinical and genetic heterogeneity of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2708-17.
3. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2000;57(3):787-93.
4. Böckenhauer D, Bökenkamp A, Nuutinen M, et al. Novel OCRL mutations in patients with Dent-2 disease. *J Pediatr Genet*. 2012;1(1):15-23.
5. Ludwig M, Utsch B, Balluch B, et al. Hypercalciuria in patients with *CLCN5* mutations. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(9):1241-50.
6. Hoopes RR Jr, Raja KM, Koich A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int*. 2004;65(5):1615-20.
7. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):1923-42.
8. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:28.
9. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int*. 1998;53:3-17.
10. Raja KA, Schurman S, D'mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(12):2938-44.
11. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1084-95.

A novel mutation of Dent's disease in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis

Ozlem Sancakli, M.D.^a, Bahar Kulu, M.D.^a and Onur Sakallioğlu, M.D.^a

ABSTRACT

Dent's disease is a rare X-linked recessive tubulopathy characterized by low molecular weight (LMW) proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis or nephrolithiasis, proximal tubular dysfunction and renal failure in adulthood. Females are carriers and usually mildly affected. Progression to end-stage renal failure are at the 3rd-5th decades of life in 30-80% of affected males. In the absence of therapy targeting for the molecular defect, the current care of patients with Dent's disease is supportive, focusing on the prevention of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. We present an 11-year-old child with nephrocalcinosis and nephrolithiasis caused by a new mutation at *CLCN5* gene.

Key words: Nephrolithiasis, proximal renal tubular dysfunction, nephrocalcinosis, Dent's disease, *CLCN5*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e442>

To cite: Sancakli O, Kulu B, Sakallioğlu O. A novel mutation of Dent's disease in an 11-year-old male with nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e442-e444.

INTRODUCTION

Nephrocalcinosis is characterized by the deposition of calcium in the kidney parenchyma and tubules. It is associated with conditions that cause hypercalcemia, hyperphosphatemia, and the increased excretion of calcium, phosphate, and/or oxalate in the urine.¹

Dent's disease is a rare cause of hypercalciuria without hypercalcemia. It is characterized by low molecular-weight (LMW) proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, proximal tubular dysfunction and renal failure in

adulthood.^{2,3} The pathophysiology of tubulopathy is due to the inactivation of the *CLCN-5* exchanger (chloride voltage-gated channel 5) at proximal tubules. Patients with a mutation at *CLCN5* gene encoding CLCN-5 channel are classified as having Dent's disease type 1, while patients with a mutation at *OCRL* gene encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase are classified as Dent's disease type 2.⁴ Both forms of Dent's disease are X-linked, and males, who are hemizygous, are affected more severely. Females, who are usually only mildly affected, are carriers.⁵

We present an 11-year-old child with nephrocalcinosis and nephrolithiasis who detected a new mutation in *CLCN5* gene.

CASE REPORT

An 11-year old boy was referred for nephrolithiasis and nephrocalcinosis detected at investigation of acute abdominal pain in emergency department. He denied any renal disease, trauma, diarrhea or constipation at past medical history. The parents is non-consanguineous and grandmother had renal failure of unknown origine at medical family history. There was no pathological finding on the physical examination, including growth parameters and blood pressure according to age group. Laboratory findings were normal except hypercalciuria (9 mg/kg/d), 88% tubular phosphore reabsorption rate (TPR), low molecular weight proteinuria (Beta-2 microglobulin 5080 mcg/L, n <250 mcg/L) in 24 hour urine, bilateral 4 mm non obstructive nephrolithiasis and nephrocalcinosis at ultrasonography. Urinary oxalate, citrate, uric acid, serum bicarbonate, phosphor, vitamin-D and parathormone values were also normal. Based on the clinical criteria of Dent's disease, genetic analysis was considered for Dent's disease in advance. The mutation in the *CLCN-5* gene (c.2010_2010 del G or p.Asp671fs) was detected in frame shift and identified as a stop codon (Figure 1).

In the follow-up of the case, our patient has been treated with potassium citrate and thiazide for three years. There was no pathological finding to progression of end-stage renal failure in

a. Department of Pediatrics, Başkent University Zübeyde Hanım Research Hospital, Izmir, Turkey.

E-mail address:

Ozlem Sancakli, M.D.:sancakliozlem@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-9-2017

Accepted: 11-15-2017

laboratory tests. Genetic counseling was given to the patient's family for Dent's disease.

DISCUSSION

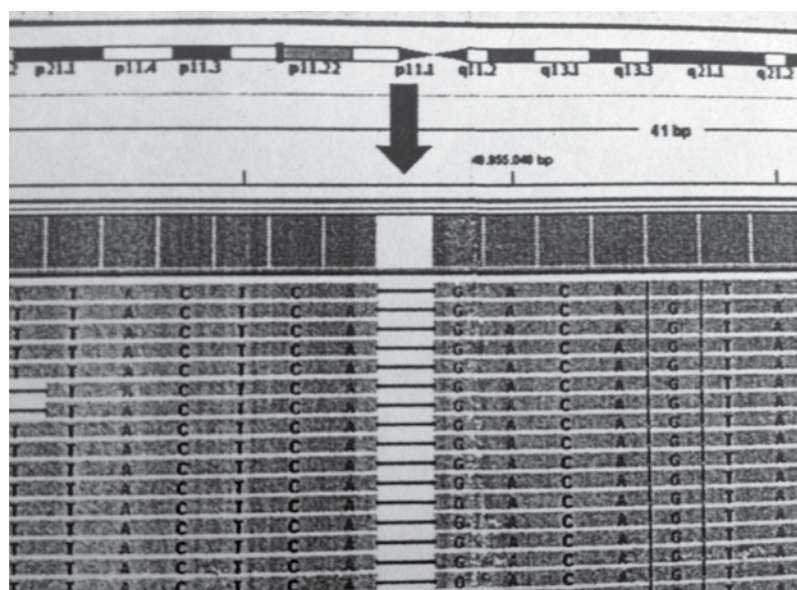
According to the laboratory results, three groups can be formed in patients with nephrocalcinosis to make a differential diagnosis; hypercalciuria with hypercalcemia, hypercalciuria without hypercalcemia and hyperphosphaturia. Our patient fulfilled the criteria of the group of hypercalciuria without hypercalcemia rather than the groups of hypercalciuria with hypercalcemia and hyperphosphaturia among the three groups of nephrocalcinosis. Distal renal tubular acidosis, medullar sponge kidney, neonatal nephrocalcinosis, loop diuretics, inherited tubulopathies (Dent's disease etc.), chronic hypokalemia and beta thalassemia are the underlying diseases in association with the group of hypercalciuria without hypercalcemia at nephrocalcinosis.¹ The clinical diagnosis of Dent's disease is based on the presence of all of criteria: Low Molecular Weight (LMW) proteinuria (elevation of urinary excretion of beta2-microglobulin, Clara cell protein and/or RBP by at least 5-fold above the upper limit of normal-the pathognomonic finding of Dent's disease), hypercalciuria (> 4 mg/kg in a 24 hour collection or > 0.25 mg Ca²⁺/ mg creatinine on a spot sample), and at least one of the following criteria: nephrocalcinosis, nephrolithiasis, hematuria,

hypophosphatemia and chronic renal disease.^{6,7} Nephrocalcinosis, nephrolithiasis, normal blood pH, LMW proteinuria, hypercalciuria and lower TPR without hypercalcemia pointed out Dent's disease in our patient. Genetical analysis also confirmed the diagnosis with the mutation in *CLCN5* gene.

Although *CLCN5* gene mutations are shown in about 60% of patients with X-linked nephrolithiasis, *OCRL* gene mutations are in 15%. The both of gene are normal at remaining 25% patients.^{2,3} The exact prevalence of Dent's disease is undefined; to date, >250 families have been described.⁵ Hypercalciuria and nephrocalcinosis are prevalent at a rate of 95% and 75% in affected males, respectively. Progression to end-stage renal failure are at the 3rd-5th decades of life in 30-80% of affected males.^{8,9} Due to be the initial report and at early-stage, we could not define genotype-phenotype correlations for novel mutation. Comparatively silent presentation of our patient may be specific aspect for this mutation at early stage. The other potential (including end-stage renal failure) or unreported aspects of disease may be met later in our patient with this novel mutation. But it is definite that Dent's disease may be seen in patients with this mutation at *CLCN5* gene.

In the absence of therapy targeting for the molecular defect, the current care of patients with Dent's disease is supportive, focusing

FIGURE 1. The mutation (c.2010_2010 del G or p.Asp671fs) in the *CLCN5* gene



on the prevention of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. Thiazide diuretics can be used to treat hypercalciuria.^{10,11}

Up to rarely seen, we think the new mutation in the *CLCN-5* gene will enlight and contribute the potential findings and studies relevant to Dent's disease in future. Dent's disease should be kept in mind in nephrocalcinosis with hypercalciuria, LMW proteinuria and normal blood pH at male patients. ■

REFERENCES

1. Wrong O. Nephrocalcinosis. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J, et al. eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.P.1257-80.
2. Ludwig M, Utsch B, Monnens LA. Recent advances in understanding the clinical and genetic heterogeneity of Dent's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2708-17.
3. Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;57(3):787-93.
4. Böckenhauer D, Bökenkamp A, Nuutinen M, et al. Novel OCRL mutations in patients with Dent-2 disease. *J Pediatr Genet* 2012;1(1):15-23.
5. Ludwig M, Utsch B, Balluch B, et al. Hypercalciuria in patients with *CLCN5* mutations. *Pediatr Nephrol* 2006;21(9):1241-50.
6. Hoopes RR Jr, Raja KM, Koich A, et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int* 2004;65(5):1615-20.
7. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):1923-42.
8. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:28.
9. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998;53:3-17.
10. Raja KA, Schurman S, D'mello RG, et al. Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(12):2938-44.
11. Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1084-95.

Pseudotumor cerebral asociado a hipovitaminosis A, B6 y D. A propósito de dos casos

Pseudotumor cerebri associated with hypovitaminosis A, B6 and D.

About two cases

Dra. Ana M. Silva^a, Dr. José Méndez^a, Dra. Marisol Toma^b, Dra. Alejandra González^b y Dr. Federico Bois^c

RESUMEN

La hipertensión endocraneana idiopática se asocia infrecuentemente con la hipovitaminosis A y D.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 8 años con visión borrosa de 24 horas y papiledema bilateral. Resonancia magnética nuclear normal. Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo: 260 mmH₂O. Presentó déficit de vitamina A y D, e inició un tratamiento sustitutivo.

El segundo caso corresponde a un paciente masculino de 12 años con fiebre y odinofagia de 3 días. Con antecedente de glomerulonefritis y sobrepeso. Presentaba edema bpalpebral y papiledema. Tomografía axial computada de la órbita: aumento de líquido en la vaina de ambos nervios ópticos. Resonancia magnética nuclear: aracnoidocele intraselar. Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo: 400 mmH₂O. Presentó déficit de vitamina D y B₆, e inició el tratamiento sustitutivo.

La elevación de la presión intracraneal desencadena mecanismos de compensación que, al fallar, pueden comprometer la vida o provocar graves discapacidades neurológicas. Reconocer la causa para un enfoque terapéutico preciso es clave para disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología.

Palabras clave: hipertensión intracraneal idiopática, pseudotumor cerebral, papiledema, hipovitaminosis A, hipovitaminosis D.

ABSTRACT

Idiopathic endocranial hypertension is infrequently associated with hypovitaminosis A and D.

The case of an 8-year-old female with 24-hour blurred vision and bilateral papilledema is presented. Nuclear magnetic resonance was normal. Opening pressure of cerebrospinal fluid: 260 mmH₂O. She presented vitamin A and D deficiency and started replacement therapy.

The second case corresponds to a 12-year-old male with fever and odynophagia of 3 days. History of glomerulonephritis and overweight. He had bpalpebral edema and papilledema.

Computed tomography scan of the orbit: increase of fluid in the sheath of both optic nerves. Nuclear magnetic resonance: intrasellar arachnoidocele. Opening pressure of cerebrospinal fluid: 400 mmH₂O. He presented vitamin D and B6 deficiency and started replacement treatment.

The elevation of intracranial pressure triggers compensation mechanisms that, when they fail, can compromise life or cause serious neurological disabilities. Recognizing the cause for an accurate therapeutic approach is key to reduce the morbidity and mortality associated with this pathology.

Key words: idiopathic intracranial hypertension, pseudotumor cerebri, papilledema, hypovitaminosis A, hypovitaminosis D.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e445>

Cómo citar: Silva AM, Méndez J, Toma M, et al. Pseudotumor cerebral asociado a hipovitaminosis A, B6 y D. A propósito de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e445-e450.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión endocraneana (HTE) idiopática o pseudotumor cerebral constituye un síndrome clínico de creciente interés en pediatría. Presenta una incidencia anual de 0,9 por 100 000 niños y puede ocurrir a cualquier edad: es frecuente entre los 12 y los 15 años, infrecuente en los lactantes y extremadamente rara en los neonatos.¹

Se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal (PIC) > 250 mmH₂O,² recuento celular y de proteínas normal en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y ausencia de anormalidad neurológica focal en la neuroimagen.³

A diferencia del adulto, los factores etiológicos en pediatría pueden ser múltiples y varían según el grupo etario. Aproximadamente en 50% de los casos, no se logra identificar la causa. Se ha relacionado en algunos casos con déficit de vitamina A,^{4,5} vitamina D⁶ y vitamina B12, aunque existen escasos reportes en la literatura.

Se presentan dos casos de niños internados en el Hospital Alemán de Buenos Aires con HTE asociada a hipovitaminosis A, B6 y D que describen distintas formas de presentación, el proceso diagnóstico, plan de tratamiento y su evolución durante el seguimiento.

- a. Departamento de Pediatría.
Hospital Alemán de Buenos Aires.
- b. Departamento de Neurología Pediátrica.
Hospital Alemán de Buenos Aires.
- c. Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica,
Hospital Dr. Raúl F. Larcade, prov. de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Ana M. Silva: ana_maria_silva@live.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2017
Aceptado: 28-11-2017

CASO CLÍNICO 1

Paciente femenina de 8 años de edad que consultó por visión borrosa de 24 horas. Se realizó un fondo de ojo, que evidenció un edema de papila bilateral, sin exudados ni hemorragias.

Al momento del examen físico, mostraba apertura ocular espontánea, pupilas isocóricas reactivas a la luz, reflejo consensual conservado, movilidad ocular adecuada, sin diplopía ni discromatopsias, sin compromiso de pares craneanos, tono y fuerza muscular conservados, reflejos osteotendinosos presentes simétricos, marcha en tándem adecuada, sin dismetría.

Nació de término con peso adecuado para la edad gestacional, alta conjunta. Sin medicación de base, tratamientos con vitaminas, variación del peso corporal, enfermedades infecciosas o fiebre. Padre con epilepsia frontal de la adultez, que recibió ácido valproico, y miopía juvenil.

La resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste y la angiografía con tiempo arterial y venoso de cerebro fueron normales, sin dilatación del sistema ventricular ni signos de sangrado (*Figura 1*).

Por sospecha de HTE, el neurocirujano infantil realizó una punción lumbar con medición de la presión de apertura de 260 mmH₂O; extrajo 15 ml de LCR y quedó con presión final de 140 mmH₂O.

El LCR fue incoloro, límpido; eritrocitos: 5/mm³; crenados: 0%; leucocitos: 3/mm³; glucorraquia: 52 mg/dl; lactato deshidrogenasa (LDH): 8 UI/L; proteinorraquia: 13 mg/dl.

La oftalmoscopia de control informó una mejoría, papilas con borde nasal borroso y borde temporal levemente congestivo. Mácula sin alteraciones.

Fue evaluada por Neurología Infantil, que inició el tratamiento con acetazolamida de 125 mg cada 12 horas por vía oral y dieta hiposódica.

Se solicitó un panel de laboratorio completo con función tiroidea, anticuerpos para celiacía, coagulograma, función renal, hepatograma, perfil lipídico, amilasa, calcio, fósforo y magnesio: todos normales.

Tuvo dosaje de vitamina E normal y déficit de vitamina A < 0,24 mg/L (valor normal: 0,24-0,95 mg/L) y vitamina D total de 29 ng/ml (valor normal: > 30 ng/ml), por lo que inició el tratamiento sustitutivo.

Egresó por buena evolución al cuarto día de internación. Una semana después, persistió con edema de papila en el ojo izquierdo; se aumentó la dosis de acetazolamida a 125 mg a la mañana y 250 mg a la noche.

A las tres semanas de tratamiento, se resolvió completamente la sintomatología, con fondo de ojo normal. Durante los controles subsiguientes, se ajustó la dosis de tratamiento según los niveles séricos de bicarbonato.

Luego de dos meses del alta hospitalaria, permaneció asintomática y sin déficit neurológico ni visual, con oftalmoscopia normal, por lo que se inició un descenso de la medicación diurética y continuó con el suplemento multivitamínico, con normalización de los valores séricos de vitaminas A y D.

CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino de 12 años que ingresó por fiebre, odinofagia y vómitos de 3 días. Se encontraba recibiendo tratamiento con amoxicilina/clavulánico por faringitis estreptocócica.

Con antecedente de nefropatía membranosa crónica corticorresistente en tratamiento con micofenolato y síndrome emético de 1 año de evolución con evaluación psicológica normal.

Al momento del examen de ingreso, estaba en buen estado general, afebril, hidratado, con sobrepeso (índice de masa corporal -IMC- en puntaje z 1-2); presentaba edema facial y bpalpebral, eritema y edema moderado con predominio izquierdo, sin dolor ante la movilización ocular. Amígdalas hipertróficas, eritematosas, con exudado purulento y edema grado I en los miembros inferiores.

Se realizó un análisis de laboratorio, en el que se encontró leucocitosis de 19 370, neutrófilos de 78%, eritrosedimentación de 91 mm/h, orina completa con proteinuria y cilindros, función renal y hepática normales.

Con diagnóstico de faringitis estreptocócica, celulitis preseptal e intolerancia oral, inició el tratamiento antibiótico con ampicilina/sulbactam de 150 mg/kg/día, con la toma previa de 2 hemocultivos. Se realizó un fondo de ojo, que evidenció un edema de la papila bilateral.

La tomografía axial computarizada (TAC) de la órbita reveló un engrosamiento de las partes blandas preseptales en el párpado superior izquierdo y un discreto aumento de líquido en la vaina de ambos nervios ópticos (*Figura 2*).

Se realizaron una TAC y una RMN cerebral, que reportaron signos de HTE y aracnoidocele intraselar. La angiorrsonancia cerebral con tiempo arterial y venoso fue normal (*Figura 3*).

Por sospecha de HTE, el neurocirujano infantil realizó una punción lumbar con presión de

apertura de 400 mmH₂O; extrajo 15 ml de LCR y quedó con presión final de 140 mmH₂O.

El LCR fue incoloro, límpido; eritrocitos: 185/mm³; crenados: 100%; leucocitos: 2/mm³; glucorraquia: 49 mg/dl; LDH: 8 UI/L;

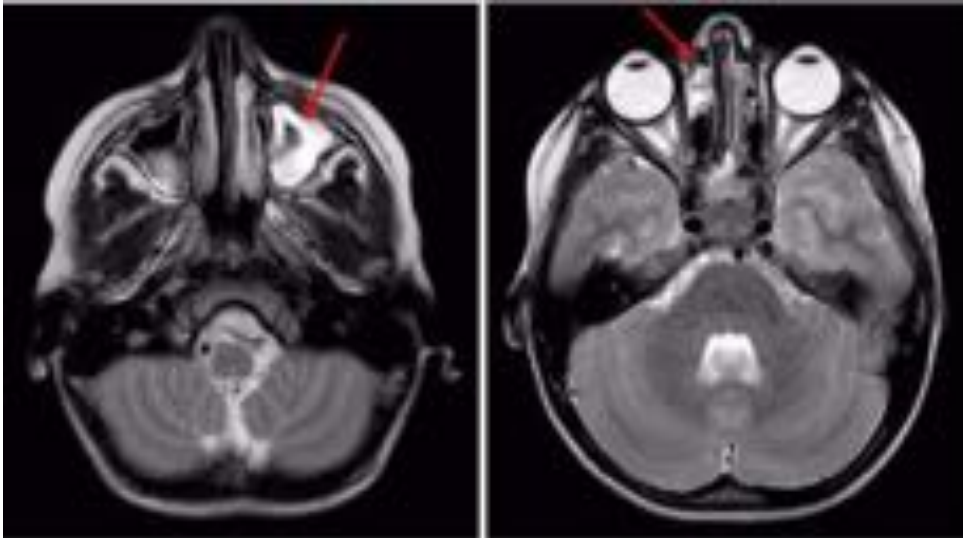
proteíorraquia: 12 mg/dl.

Neurología Pediátrica inició el tratamiento con acetazolamida de 125 mg/día por vía oral y dieta hiposódica.

Los estudios complementarios reportaron

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear cerebral con contraste y angiografía cerebral. Caso 1

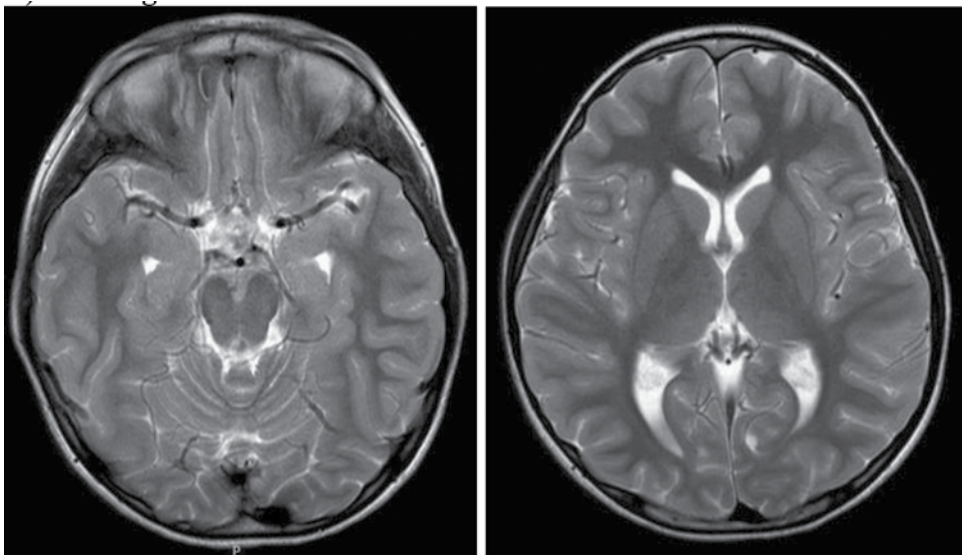
A) Resonancia magnética nuclear cerebral con contraste



Se presentan cortes coronales de RMN cerebral. Secuencias T1, T2, Flair y GRE. Se puede evidenciar el sistema ventricular de tamaño y morfología normal; espacios subaracnoideos corticales y cisternales normales; parénquima cerebral, cerebelo y tronco normales.

Con estructuras orbitarias visibles normales. Se observa un engrosamiento mucoso perimetral en ambos senos maxilares con predominio izquierdo (flecha roja) y ocupación mucosa de aisladas celdillas etmoidales (flecha roja).

B) Angiografía cerebral



Se presenta angiografía cerebral con tiempo arterial y venoso. Circuito anterior y posterior dentro de los límites normales. (Imágenes autorizadas para su publicación por parte de los padres).

función tiroidea, medio interno, función renal, hepatograma y perfil lipídico normales. Por hallazgos de la RMN en la región selar, se analizó el eje hipofisario con dosajes de cortisol, insulina, prolactina, hormona del crecimiento (*growth hormone*; GH, por sus siglas en inglés), hormona luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés), hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*; FSH, por sus siglas en inglés) y testosterona normales.

Los dosajes séricos de vitaminas B1, B12, A y E fueron normales. Se diagnosticó déficit de vitamina B6 < 5,0 ug/L (valor normal: 5-50 ug/L) y vitamina D de 15 ng/ml (valor normal: > 30 ng/ml) con calcio total bajo de 8,4 mg/dl (valor normal: 8,8-10,8 mg/dl), por lo que inició el tratamiento sustitutivo.

Tras dos semanas de internación, egresó con mejoría sintomática y tolerando la vía oral. En los controles ambulatorios por Oftalmología y Neurología, presentó una mejoría del papiledema con resolución completa a las 4 semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

Generalmente, el pseudotumor cerebral en pediatría debuta con síntomas clásicos, entre ellos, cefalea, vómitos y disminución de la agudeza visual, tal como en el caso 1. También puede presentarse de forma asintomática y detectarse con papiledema en los niños estudiados por otra

causa,⁷ como el caso 2.

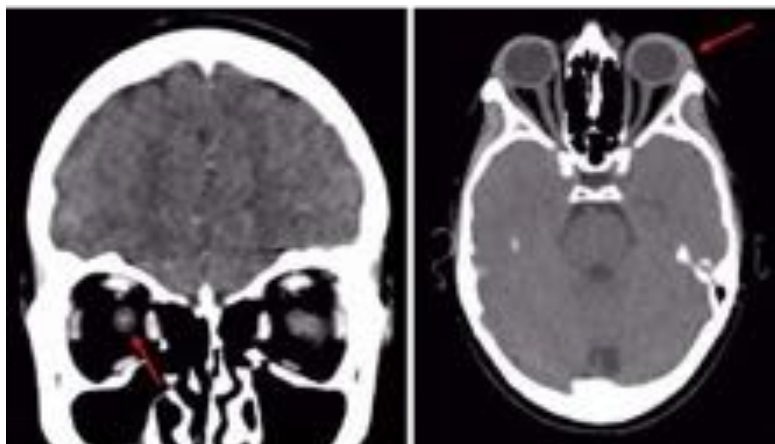
La RMN cerebral con y sin contraste que incluye flebografía es el estudio de elección, ya que es más sensible para detectar la trombosis venosa central, causa frecuente de HTE secundaria, que puede dar presentación clínica similar a la HTE idiopática. Los hallazgos suelen mostrar parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, lesión ocupante o realce meníngeo, aunque pueden encontrarse anomalías sugestivas, como aracnoidocele intraselar o silla vacía, aplastamiento de la esclerótica posterior, distensión del espacio subaracnoideo perióptico con o sin tortuosidad del nervio óptico y estenosis del seno venoso transversos.⁸

La restricción hidrosalina y el control de los factores de riesgo constituyen los pilares del tratamiento médico, junto con acetazolamida como fármaco de elección.⁹

Dentro de las etiologías probables de origen nutricional, se han descrito la hipervitaminosis A y D¹⁰ y la hipovitaminosis en menor frecuencia. El caso 1 asoció déficit de vitamina A y se sugiere que, en estos casos, el aumento de la PIC se debe a una disminución en la absorción de LCR por cambios fibróticos en las vellosidades aracnoideas,¹¹ retraso del crecimiento de la bóveda craneal¹² y espesamiento anormal del hueso esponjoso craneal.¹³

El déficit de cobalamina (vitamina B12) ha sido

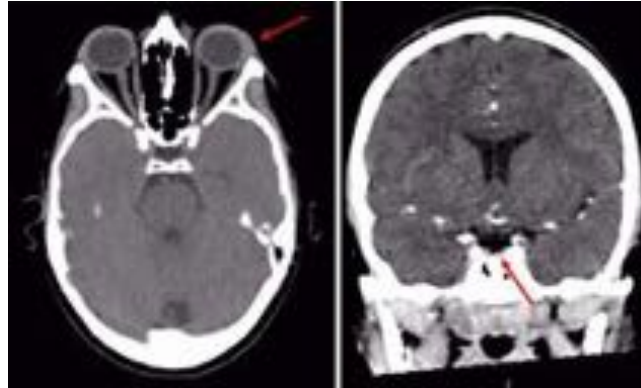
FIGURA 2. Tomografía de la órbita con contraste. Caso 2



Se presenta la TAC de la órbita con contraste. Globos oculares normales. Impresiona discreto aumento de líquido en la vaina de ambos nervios ópticos (flecha roja). Musculatura extrínseca ocular normal; glándula lagrimal normal. Leve realce de partes blandas preseptales en la órbita izquierda (flecha roja). Estructuras óseas dentro de los límites normales.

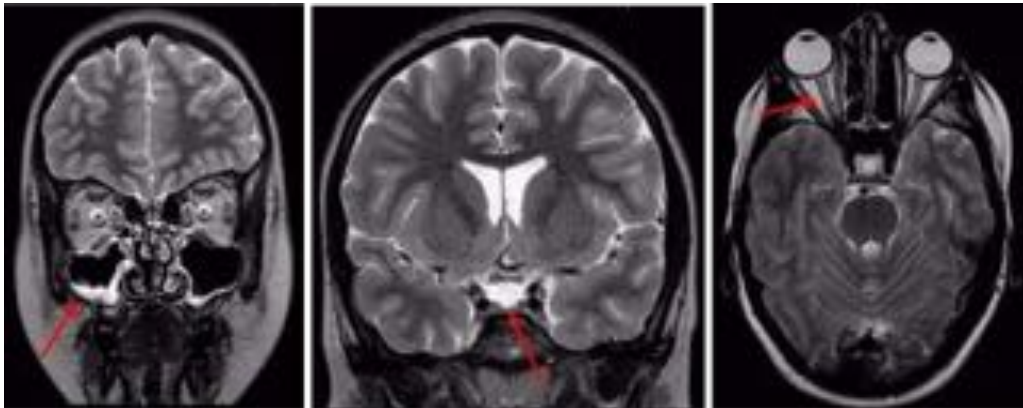
FIGURA 3. Tomografía cerebral con contraste, resonancia magnética nuclear cerebral con contraste y angiorresonancia cerebral. Caso 2

A) Tomografía axial computada cerebral con contraste



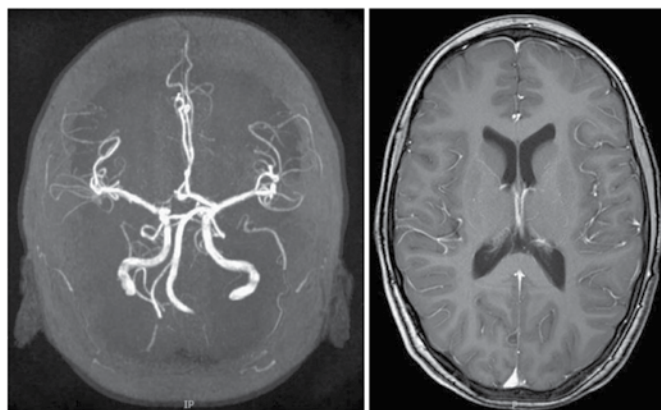
En el párpado superior izquierdo, se muestra un engrosamiento de las partes blandas preseptales (flecha roja). Se presenta el sistema ventricular de tamaño y morfología normal; línea media conservada; espacios subaracnoideos corticales y cisternales normales. Parénquima cerebral, cerebelo y tronco normales. Estructuras orbitarias visibles normales; hipertrofia moderada de cavum. En la silla turca, se observa aracnoidocele intraselar (flecha roja).

B) Resonancia magnética nuclear cerebral con contraste



Se presenta el sistema ventricular de características normales. No se observa alteración focal en la sustancia gris y blanca encefálica. Se observa un leve engrosamiento mucoso del piso del seno maxilar derecho (flecha roja). Aracnoidocele intraselar (flecha roja). Moderada acentuación de líquido en la vaina de los nervios ópticos (flecha roja). Sin refuerzo con contraste.

C) Angiorresonancia cerebral



Se observa hipoplasia del segmento A1 derecho. Adecuada opacificación distal de ambos sistemas carotídeos y del sistema vertebrobasilar sin alteraciones visibles. (Imágenes autorizadas para su publicación por parte de los padres).

previamente relacionado con HTE;¹⁴ sin embargo, no existen reportes relacionados con déficit de vitamina B6.

Se ha establecido la asociación entre hipovitaminosis D, hipocalcemia y pacientes con nefropatía, tal como el caso 2. Un estudio realizado en Rusia demostró que los niños que sufrían de glomerulonefritis presentaban deficiencia de vitamina D y una fuerte reducción en el número de linfocitos T en la sangre periférica, que se resolvían con la terapia de sustitución.¹⁵ El suplemento con vitamina D en altas dosis ha demostrado ser efectivo para elevar los niveles séricos de calcio a expensas de su mayor absorción intestinal.

Además, en el segundo paciente, se consideró que la HTE podría estar relacionada con comorbilidades, como la obesidad, el tratamiento inmunomodulador con micofenolato y el tratamiento prolongado con corticoides por su enfermedad de base.

En ambos casos, se descartaron causas prevalentes de HTE, como la enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca asociada con hipovitaminosis A.

La elevación de la PIC desencadena mecanismos de compensación que, al fallar, pueden comprometer la vida o provocar graves discapacidades neurológicas. Reconocer la causa para un enfoque terapéutico preciso es clave para disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología. ■

REFERENCIAS

- McKiernan SP, DiFazio MP. Index of suspicion. Case 3. Diagnosis: infantile pseudotumor cerebri. *Pediatr Rev* 2001;22(6):211-5.
- Avery RA, Shah SS, Licht DJ, et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med* 2010;363(9):891-3.
- Tasker RC. Elevated intracranial pressure (ICP) in children: Clinical manifestations and diagnosis. *Up To Date* 2017;1-49.
- Obeid M, Price J, Sun L, et al. Facial palsy and idiopathic intracranial hypertension in twins with cystic fibrosis and hypovitaminosis A. *Pediatr Neurol* 2011;44(2):150-2.
- Blattner RJ. Increased intracranial pressure in vitamin A-deficient infants. *J Pediatr* 1962;60:953-5.
- Hochman HI, Mejszenkier JD. Cataracts and pseudotumor cerebri in an infant with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1977;90(2):252-4.
- Weig SG. Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension in young children. *J Child Neurol* 2002;17(3):239-41.
- Hoffmann J, Huppertz HJ, Schmidt C, et al. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2013;33(13):1075-84.
- Distelmaier F, Sengler U, Messing-Juenger M, et al. Pseudotumor cerebri as an important differential diagnosis of papilledema in children. *Brain Dev* 2006;28(3):190-5.
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Tan H. Pseudotumor cerebri due to hypervitaminosis A or hypervitaminosis D or both in Alagille syndrome. *Headache* 2010;50(1):152-3.
- Hayes KC, McCombs HL, Faherty TP. The fine structure of vitamin A deficiency. II. Arachnoid granulations and CSF pressure. *Brain* 1971;94(2):213-24.
- Wolbach SB, Hegsted DM. Vitamin A deficiency in the chick: Skeletal growth and the central nervous system. *AMA Arch Pathol* 1952;54(1):12-39.
- Mellanby E. Skeletal changes affecting the nervous system produced in young dogs by diets deficient in vitamin A. *J Physiol* 1941;99(4):467-86.
- Yetgin S, Derman O, Dogan M. A pediatric patient with recurrent pseudotumor cerebri and vitamin B12 deficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(1):39-43.
- Sergeev IN, Pletsityi KD, Rusnak FI, et al. Development of vitamin D deficiency and immunologic disorders in children with glomerulonephritis. *Vopr Pitan* 1990;4:28-31.

Uso de posaconazol en niños: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad

Use of posaconazole in children: Experience in a tertiary pediatric hospital

Dra. María T. Rosanova^a, Dra. Carla Voto^a, Dra. María S. Mussini^a, Dra. Claudia Sarkis^a, Dra. Sandra Gómez^a, Farmacéutica Norma Sberna^b, Dra. Susana Carnovale^c, Dra. Beatriz Caracciolo^c y Dr. Roberto Ledesma^d

RESUMEN

La información sobre el uso de posaconazol en niños es escasa. Se realizó este estudio descriptivo retrospectivo entre agosto de 2010 y marzo de 2017 para evaluar las características clínicas, microbiológicas y la evolución de los pacientes tratados con posaconazol.

Se incluyeron 16 niños. Mediana de edad: 161 meses (rango intercuartílico –RIC– 69-173 m). Todos tenían enfermedad subyacente y presentaban infección fúngica invasiva probada. Los aislamientos más frecuentes fueron *Mucor* spp. y *Aspergillus* spp. La dosis media de posaconazol fue 600 mg/día (400-800 mg/día) y la mediana de duración del tratamiento, 223 días (RIC 48-632). Diez pacientes presentaron efectos adversos, pero solo uno requirió suspensión del antifúngico debido a alteraciones hidroelectrolíticas.

Palabras clave: posaconazol, tratamiento, infecciones fúngicas invasivas, niño.

ABSTRACT

There is limited information on the use of posaconazole in children.

This retrospective and descriptive study was conducted to evaluate the clinical, microbiological characteristics and evolution of patients treated with posaconazole between August 2010 and March 2017.

We included 16 children. Median age: 161 months (interquartile range–IQR–69-173 m). All had underlying disease and a proven invasive fungal infection. The most frequent isolated were *Mucor* spp. and *Aspergillus* spp. The mean posaconazole dose was 600 mg/day (400-800 mg/day) and the median duration of treatment was 223 days (IQR 48-632). Ten patients had adverse effects, but only one required suspension of the antifungal treatment due to hydroelectrolytic disorders.

Key words: posaconazole, treatment, invasive fungal infections, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e451>

Cómo citar: Rosanova MT, Voto C, Mussini MS, et al. Uso de posaconazol en niños: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e451-e454.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son frecuentes en niños con enfermedades oncohematológicas.¹⁻³ *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. son los hongos más comunes, aunque *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp. o *Zygomycetes* también pueden aislarse.⁴ En este escenario, los azoles, como el fluconazol, carecen de acción frente a hongos filamentosos y algunas especies de *Candida* no *albicans*, y las equinocandinas tienen acción reducida frente a *Zygomycetes*, por lo que ambos tendrían utilidad limitada.⁵

El posaconazol es un triazol con actividad *in vivo* frente a un amplio espectro de especies fúngicas, como *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Zygomycetes* spp. y *Fusarium* spp., que pueden ser una alternativa en estos casos.¹⁻⁵

La agencia sanitaria de los Estados Unidos (*US Food and Drug Administration*; FDA, por sus siglas en inglés) aprueba su uso en niños mayores de 13 años como profilaxis de IFI por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. en pacientes con enfermedad hematológica y trasplantados de médula ósea.² La Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*; EMA, por sus siglas en inglés) lo aprueba como terapia de salvataje en IFI refractarias o en intolerantes a la terapia convencional.²

El objetivo de este estudio es presentar las características clínicas, microbiológicas y de evolución de niños tratados con posaconazol.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años internados en el Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre agosto de 2010 y marzo de 2017 que recibieron posaconazol como tratamiento de IFI.

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

b. Servicio de Farmacia.

c. Servicio de Micología.

Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

d. Universidad Abierta Interamericana (UAI), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra María T. Rosanova: margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-9-2017

Aceptado: 22-1-2018

Definiciones

Las IFI se definieron según los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG).³

En todos los casos, el posaconazol fue indicado como terapia de continuación para completar el tratamiento por vía oral o de salvataje en los pacientes refractarios o intolerantes a las drogas antifúngicas convencionales.

El posaconazol fue administrado como suspensión oral en una dosis de 400-800 mg/día, dividido en dos dosis.

Se evaluaron los efectos adversos relacionados con su administración y, para ello, en todos los pacientes, se realizaron controles de hemograma, función renal, ionograma, calcemia, fosfatemia y hepatograma al inicio, durante y al final del tratamiento.

Su indicación fue aprobada por el Comité de Medicamentos del Hospital.

Análisis estadístico

Se adoptaron la mediana y el rango intercuartílico (RIC) como medidas de posición y dispersión. La significación de las diferencias ($p < 0,05$) entre los valores al ingreso y egreso se

evaluó acorde a las características de las variables, con la prueba exacta de Fisher o con la prueba de *t*, según correspondiera.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes. La mediana de edad fue de 161 meses (RIC 69-173 m.). Todos tenían enfermedad de base: 5/16, leucemia linfocítica aguda (LLA); 4/16, trasplante de médula ósea; 4/16, enfermedad granulomatosa crónica; 1/16, aplasia medular; 1/16, trasplante cardíaco, y 1/16, quemadura.

En todos, la IFI fue probada. Los aislamientos se resumen en la *Tabla 1*. Los sitios de aislamiento fueron los siguientes: senos paranasales y órbitas (3 pacientes), piel (3 pacientes), pulmones (2 pacientes), hígado, tejido óseo y colon (1 paciente).

Todos habían recibido terapia antifúngica previa; en la mayoría de los casos, anfotericina B o complejo lipídico (que eran las drogas de elección en nuestro centro) y 8 pacientes recibieron posaconazol con otro antifúngico.

La dosis de posaconazol tuvo una media de 600 mg/día (400-800 mg/día) y la mediana de duración de tratamiento fue de 223 días (RIC 48-632). El dosaje de posaconazol se obtuvo en 6 pacientes; la mediana fue de 647 ng/ml (RIC 246-826).

Diez pacientes presentaron efectos adversos: trastornos hidroelectrolíticos en 6, aumento de transaminasas en 4 y alteración de la función renal en 3.

Solo 1 paciente debió interrumpir el tratamiento por hipokalemia relacionada con el fármaco.

Ninguna de las diferencias observadas en los parámetros biológicos entre los valores al ingreso y al egreso resultó diferente de cero para el nivel de confianza del 95% ($p > 0,05$) (*Tabla 2*).

Cinco niños fallecieron por progresión de la enfermedad de base, no relacionada con el uso de posaconazol.

Tabla 1. Aislamientos fúngicos

Aislamientos fúngicos	N
<i>Mucor</i> spp.	5/16
<i>Aspergillus</i> spp.	2/16
<i>Scedosporium</i> spp.	1/16
<i>Rhizopus</i> spp.	1/16
<i>Cladosporium</i> spp.	1/16
<i>Aspergillus</i> spp. y <i>Candida</i> spp.	1/16
<i>Aspergillus</i> spp. y <i>Alternaria</i> spp.	1/16
<i>Aspergillus nidulans</i> y <i>Fusarium</i> spp.	1/16
<i>Aspergillus</i> spp. y <i>Mucor</i> spp.	1/16
<i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucor</i> spp. y <i>Fusarium</i> spp.	1/16
<i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucor</i> spp. y <i>Rhizopus</i> spp.	1/16

spp.: especies.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos al inicio y al final del tratamiento

Parámetros bioquímicos	Comienzo del tratamiento: mediana (RIC)	Fin del tratamiento: mediana (RIC)	P
GPT (UI/l)	55 (17-200)	29 (16-125)	ns
Recuento de GB (/mm ³)	6630 (3675-12000)	5120 (3855-7135)	ns
Hemoglobina (g/dl)	9,3 (8,3-10,3)	9,9 (9,3-10,9)	ns
Plaquetas (/mm ³)	119500 (27500-350500)	140000 (40500-245500)	ns
Urea (mg/dl)	26 (16,5-43)	24,5 (15-40,5)	ns

RIC: rango intercuartílico; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GB: glóbulos blancos; ns: no significativo.

DISCUSIÓN

El posaconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro que emerge como opción para la profilaxis y/o tratamiento de IFI.^{1,2}

Estudios clínicos en fase III han evaluado la eficacia de posaconazol como tratamiento de salvataje o mantenimiento en adultos.² Sin embargo, la evidencia disponible de su uso en niños es limitada.

En este estudio, todos los pacientes fueron inmunocomprometidos, como en la bibliografía consultada.^{6,7}

Lehrnbecher et al.⁶ reportaron una serie de 15 niños inmunocomprometidos que recibieron tratamiento de salvataje con posaconazol por IFI probable o probada, con resultados favorables. Segal et al.⁷ evaluaron su uso como terapia de segunda línea en 8 niños con enfermedad granulomatosa crónica y 7/8 alcanzaron una respuesta completa.

En la serie que se presenta, las infecciones por *Mucor* spp. y *Aspergillus* spp. predominaron, al igual que en otras series publicadas.^{6,8} El compromiso sinuorbital y pulmonar fue el más frecuente, en coincidencia con la literatura.⁸

Lehrnbecher et al.⁶ reportaron que la tasa de respuesta con posaconazol fue del 60%, aunque todos los niños habían recibido terapia antimicótica sistémica previa y solo 6 de los 15 pacientes reportados recibieron posaconazol como monoterapia.

Todos los pacientes de esta serie habían recibido tratamiento antifúngico previo y la mitad continuaron recibiendo terapia combinada.

La indicación de posaconazol se relacionó con la falla del tratamiento previo, toxicidad o como terapia de mantenimiento. La evolución favorable fue menos frecuente que en otras series.^{6,7} Esto puede deberse a la gravedad de la enfermedad de base de los pacientes, a que todas las IFI fueron probadas y a que, en la mayoría de los casos, el posaconazol fue un tratamiento de salvataje.

En pediatría, los datos referidos a parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la droga son escasos. El posaconazol se comercializa en comprimidos de liberación retardada, presentación endovenosa y suspensión oral.

En este estudio, todos los pacientes recibieron suspensión oral y, si bien la absorción de la droga no pudo determinarse, ciertos factores inherentes a los pacientes, como la presencia de mucositis o diarrea, pudieron haber contribuido a la variabilidad en la respuesta individual.¹

La EMA recomienda una dosis de 400 mg cada 12 h o 200 mg cada 6 h con la coadministración de comida grasa y con una dosis máxima de 800 mg/día en adultos.⁹ La dosis e intervalo en pediatría es variable.

Krishna et al. compararon los niveles plasmáticos de posaconazol en 12 niños mayores de 8 años y 194 adultos. Encontraron niveles séricos similares luego de una dosis de 800 mg/día en intervalos variables (200 mg cada 6 h o 400 mg cada 12 h). Esto permitió inferir que la eficacia podría ser similar en ambos grupos poblacionales.¹⁰ En menores de 12 años, una dosis > 18 mg/kg/día permitiría alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas.¹¹

En esta serie, la dosis diaria administrada tuvo una media de 600 mg/día en intervalos de 8-12 h. El dosaje plasmático de la droga se realizó en solo 6 pacientes y esto se debió a la falta de estandarización de la práctica teniendo en cuenta el amplio período en estudio. Se recomienda el monitoreo de los niveles séricos de posaconazol, que debe ser mayor de 700 ng/ml en pacientes con IFI. Los pacientes evaluados alcanzaron una mediana de 647 ng/ml, algo menor al límite propuesto. No obstante, el impacto de los niveles plasmáticos de posaconazol en la evolución clínica no se ha determinado fehacientemente.¹²⁻¹⁵

Ensayos clínicos en fase III muestran que el posaconazol puede causar fiebre, diarrea, náuseas, hipokalemia y hepatotoxicidad.¹⁴

Döring y col.¹⁵ reportaron su experiencia en 33 niños, en los que evidenciaron aumento de las transaminasas, pero en ningún caso debió suspenderse el tratamiento.

En nuestra serie, los trastornos electrolíticos, como hiponatremia e hipokalemia, fueron los más frecuentes, pero no obligaron a la discontinuación del tratamiento, a excepción de un paciente.

La mitad de nuestros pacientes recibía antifúngicos concomitantes y, por su enfermedad de base, todos se encontraban recibiendo tratamientos con potencial hepatotoxicidad, nefrotoxicidad o posibilidad de alteraciones hidroelectrolíticas, lo cual dificultaba atribuir un rol al posaconazol en el desarrollo de los efectos adversos observados.

Las limitaciones del estudio son el diseño retrospectivo con obtención de datos sujetos a la información de las historias clínicas.

Es, a nuestro conocimiento, la serie pediátrica más importante en nuestro país que sugeriría un rol del posaconazol como tratamiento de salvataje en IFI por hongos solo sensibles a dicha droga o

en pacientes con mala evolución o intolerancia a otros antifúngicos.

Se requieren más estudios aleatorizados y controlados para confirmar estos hallazgos. ■

REFERENCIAS

1. Zoller E, Valente C, Baker K, et al. Development, clinical utility, and place in therapy of posaconazole for prevention and treatment of invasive fungal infections. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:299-311.
2. Clark N, Grim S, Lynch J 3rd. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(5):767-85.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
4. Fariñas MC, Fernández-Sampedro M, Armiñanzas C. Formas clínicas y tratamiento de las infecciones causadas por otros hongos filamentosos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(7):414-9.
5. Langner S, Staber P, Neumeister P. Posaconazole in the management of refractory invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(4):747-57.
6. Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage Treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(8):1043-5.
7. Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis.* 2005;40(11):1684-8.
8. Huang X, Wang F, Chen Y, et al. A multicenter, open-label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first-line therapy. *Future Microbiol.* 2012;7(2):201-9.
9. Smith W, Drew R, Perfect J. Posaconazol impact on prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(2):165-81.
10. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):812-8.
11. Gwee A, Cranswick N, Curtis N. Posaconazole: Promising but Problematic in Practice in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(6):604-6.
12. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antifungals in Children and their Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(5):429-54.
13. Dolton MJ, Ray JE, Chen S, et al. Multicenter Study of Posaconazole Therapeutic Drug Monitoring: Exposure-Response Relationship and Factors Affecting Concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5503-10.
14. Kersemaekers WM, van Iersel T, Nassander U, et al. Pharmacokinetics and Safety Study of Posaconazole Intravenous Solution Administered Peripherally to Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1246-51.
15. Döring M, Cabanillas Stanchi K, Klinker H, et al. Posaconazole plasma concentrations in pediatric patients receiving antifungal prophylaxis during neutropenia. *Med Mycol.* 2017;55(4):375-84.

Blastoma pleuropulmonar: reporte de un caso

Pleuropulmonary blastoma: case report

Dra. Jenny C. Salazar,^a Dr. Manuel Pardo^b y Dr. Víctor M. Mora-Bautista^c

RESUMEN

El blastoma pleuropulmonar corresponde a una neoplasia primaria de pulmón, exclusiva de la edad pediátrica, poco frecuente y de características agresivas. La edad de diagnóstico varía entre 1 mes y 12 años. No se identifica una distinción de sexos. Se localiza en la pleura o el pulmón. Suele presentarse como dificultad respiratoria, con o sin neumotórax, dolor torácico y fiebre, por lo que es mal diagnosticada como neumonía. Radiológicamente, suele hallarse una masa de gran tamaño cercana a la pleura en la base pulmonar derecha sin broncograma aéreo. Cuenta con tres tipos histológicos: tipo I (quístico), tipo II (mixto), tipo III (sólido). Su tratamiento incluye resección y quimioterapia multimodal. El tipo I tiene un pronóstico favorable, pero los tipos II y III tienen mal pronóstico. Se presenta un caso de blastoma pleuropulmonar en una niña de 2 años, con énfasis en su diagnóstico clínico-radiológico.

Palabras clave: *blastoma pleuropulmonar, pediatría, radiología.*

ABSTRACT

Pleuropulmonary Blastoma corresponds to a malignant primary lung disorder, exclusive of pediatric age, infrequent and of aggressive characteristics. Age on diagnosis is 1 month–12 years. Rates per sex are equal. It can be found inside pleura or lungs. Respiratory distress associated or not with pneumothorax, chest pain and fever are classical clinical signs. These symptoms could be misdiagnosed as pneumonia. Radiologically, a large mass near the pleura at the base of the right lung without air bronchogram is its most common form. It has three histological types: type I (cystic), type II (mixed) and type III (solid). Its treatment requires tumor excision and multimodal chemotherapy. Pleuropulmonary Blastoma type I has good prognosis; type II and III variants have lower survival. We report a 2-year-old girl, pointing to the clinical-radiological diagnosis.

Key words: *pleuropulmonary blastoma, pediatrics, radiology.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e455>

Cómo citar: Salazar JC, Pardo M, Mora-Bautista VM. Blastoma pleuropulmonar: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(3):e455-e458.

INTRODUCCIÓN

El blastoma pleuropulmonar (BPP) (clasificación de la Organización Mundial de la Salud –OMS–: código ICDO 8973/3 y OMIM #601200) es una neoplasia primaria de pulmón poco frecuente, altamente agresiva y con gran tendencia a la recidiva local.^{1,4} Fue descrito por primera vez en 1952 por Barnard y cols.⁵

Suele presentarse como una gran masa solitaria en la periferia del pulmón, hallada incidentalmente en un estudio radiológico realizado con otro objetivo.^{1,6} Existen formas extrapulmonares del BPP, ubicadas en el mediastino, el diafragma y/o la pleura parietal. Hay un 35% de asociación familiar con otras neoplasias, como sarcomas, displasias tiroideas, tumores hematolinfoides, nefromas quísticos, quistes pulmonares o renales y tumores de células germinales.¹

Se describen tres formas histopatológicas: I (quístico), II (mixto) y III (sólido), proporcionales a su agresividad.⁴ Presenta una relación hombre/mujer de 1:1.³ Además, a menor edad, predomina el tipo I.^{6,7}

La infrecuencia de esta patología y la consecuente escasez relativa de literatura científica hacen difícil su identificación y manejo. Se presenta un caso clínico con énfasis en el diagnóstico clínico-radiológico de esta patología.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una niña de 2 años ingresó al Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Universitario de Santander, remitida desde el Hospital de Cimitarra por presentar 15 días de tos productiva con hemoptisis ocasional en escasa cantidad y aumento de la cantidad del sangrado en los últimos días.

Antenatalmente, estuvo expuesta al humo de leña y tabaco. En el examen físico de ingreso, se encontró la disminución del murmullo vesicular en la mitad inferior del campo pulmonar derecho, sin ruidos asociados. El resto de la exploración fue normal.

- a. Departamento de Urgencias.
b. Departamento de Radiología.
Hospital Universitario de Santander (HUS), Bucaramanga, Colombia.
c. Departamento de Urgencias, Clínica Materno Infantil San Luis.

Correspondencia:
Dr. Víctor M. Mora Bautista: vmoramd@medicos.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-9-2017
Aceptado: 22-1-2018

La radiografía de tórax anteroposterior del hospital de origen mostró una opacidad en la mitad inferior del pulmón derecho sin broncograma aéreo.

La ecografía de las bases pulmonares mostró una condensación de morfología redondeada en la misma zona, sin broncograma aéreo ni líquido, con escasa captación de flujo en la evaluación doppler, con unas dimensiones de 8,8 x 6,6 x 9,1 cm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y trasverso, y un volumen de 278 cm³. No se identificó derrame pleural asociado en la base pulmonar derecha y la base contralateral no presentaba alteraciones. Con estos hallazgos, se estableció un diagnóstico diferencial que incluía neoplasia pulmonar, quiste broncogénico o neumonía redonda. Ante la posibilidad diagnóstica de tumor pulmonar, se solicitó una tomografía de tórax y la evaluación del caso por Oncología y Cirugía Pediátrica.

Los análisis sanguíneos (hemograma, función renal, electrolitos séricos, función hepática, proteína C reactiva y marcadores tumorales) no presentaron alteraciones.

La tomografía torácica con contraste mostró una masa en el lóbulo inferior derecho, circunscrita, de 7,1 x 7,4 x 8,2 cm en sus ejes craneocaudal, anteroposterior y trasverso, con densidad heterogénea y mayor captación de contraste a nivel periférico e hipodensidad en el resto. No infiltraba estructuras adyacentes, aunque causaba atelectasias pasivas de este lóbulo. Sin afectación de la pleura ni de la pared torácica. La masa se extendía hacia el mediastino medio y desplazaba craneal y anteriormente el bronquio fuente derecho, lo que causaba su colapso parcial. El resto de los campos pulmonares no presentaban alteraciones. No se observaron adenopatías mediastínicas ni derrame pleural. El corazón, los grandes vasos, los ganglios axilares y el abdomen superior no presentaron alteraciones (*Figuras 1 y 2*).

Las características clínicas y radiológicas de la enfermedad sugerían un BPP y tenían como principal diagnóstico diferencial una malformación adenomatoidea. Con esos datos y sin descartar la posibilidad de un neuroblastoma o un ganglioblastoma/ganglioneuroma, Oncología Pediátrica solicitó una biopsia de la lesión y una evaluación virológica, que incluía serología para Epstein-Barr, toxoplasma, citomegalovirus, herpes I y II, sífilis y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con resultados negativos. Neumología Pediátrica indicó considerar la

posibilidad de malformaciones pulmonares. En la junta médica de Cirugía Pediátrica, se decidió realizar una biopsia excisional; por este motivo, se le realizó una lobectomía pulmonar basal derecha mediante toracotomía.

El posoperatorio inmediato fue favorable. El informe definitivo de la pieza quirúrgica reportó una lesión tumoral con un peso de 343 g, con medidas de 9,5 x 8 x 6,2 cm, con una pleura visceral lisa.

El reporte de patología informó que, macroscópicamente, era una masa de 8,6 x 7,5 x 5,5 cm, sólida, heterogénea, con áreas pardo claro y amarillentas; además, presentaba áreas subpleurales de hemorragia en casi todo el lóbulo pulmonar. Microscópicamente, se identificaba una lesión tumoral maligna de origen mesenquimal compuesta por células de ahusadas

FIGURA 1. Tomografía de tórax contrastada, corte coronal

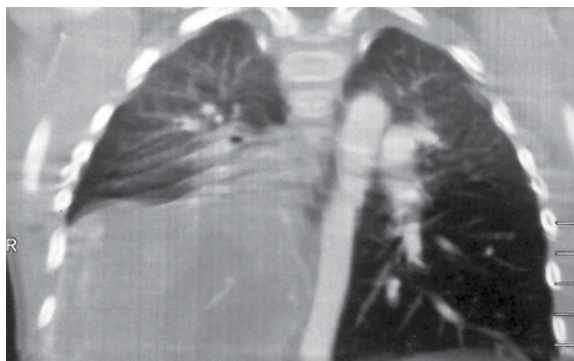


FIGURA 2. Tomografía de tórax contrastada, corte transversal



a redondas, de pequeño a mediano tamaño, con núcleos ovalados, cromatina granular y citoplasma mediano y claro. Estas presentaban patrones nodulares blastematosos, separados por un tejido laxo, con áreas de formación condroide primitiva y áreas quísticas de bordes angulados tapizados por un epitelio aplanado. Se observaron con células similares a rabiomioblastos diseminadas en el tumor y células anaplásicas bizarras de gran tamaño en menor cantidad. Se observó una cápsula de tejido fibroconectivo. La lesión presentaba zonas de microhemorragia y necrosis en un 30% del tejido evaluado. Los hallazgos eran compatibles con BPP tipo II.

Fue dada de alta a los 16 días posoperatorios. Recibió 8 ciclos del protocolo IVA de quimioterapia adyuvante (ifosfamida + mesna, vincristina y actinomicina D), que finalizaron 9 meses luego del diagnóstico. En la actualidad, completa 11 meses de finalizado el tratamiento quimioterapéutico y permanece en remisión total.

DISCUSIÓN

Las neoplasias pulmonares primarias corresponden al 0,27% de las neoplasias pulmonares.⁸ Entre este grupo, el BPP es el más frecuente (0,25% de todos los tumores pulmonares) y corresponde a un tumor maligno primario de origen mesodérmico, casi exclusivo de la edad pediátrica (1 mes–12 años).⁴

Existían informes de cerca de 100 casos en la literatura en 2006.⁹ A nivel mundial, se lleva un registro con publicaciones relacionadas que recolectan datos sobre 500 casos hasta 2017,¹⁰ el cual es accesible a través del sitio web www.ppbregistry.org.

Histopatológicamente, se ha clasificado en tres tipos, como se describió antes. En 2006, se agregó una cuarta variante, en la que solo se observaban lesiones quísticas sin células tumorales identificables, por lo que se llamaba tipo Ir (en regresión) y asociaba un menor riesgo de progresión que el tipo I.^{10,11}

El gen DICER1 es su causa genética principal, y hay mayor riesgo de progresión cuando está alterado.¹²⁻¹⁵

Hay compromiso del hemitórax derecho en un 64-70% de los casos, principalmente, hacia el lóbulo inferior. Hasta en un 20-40%, se compromete la pleura parietal. Solo se ha reportado un caso con afectación bilateral.³

La sintomatología es inespecífica; se presenta con tos, disnea, fatiga y fiebre. Al momento del examen físico, se hallan sonidos respiratorios

disminuidos o ausentes en el área pulmonar afectada.^{3,4,7}

A nivel radiológico, suelen hallarse radioopacidades homogéneas en un hemitórax que puede desplazar el mediastino y confundirse con un proceso respiratorio bajo (ej.: neumonía, neumonía complicada y empiema) o malformaciones congénitas (quistes benignos, malformación adenomatoidea quística pulmonar).^{2,4,9} También es posible hallar neumotórax, el cual es la presentación clínica más frecuente de un BPP tipo I.²

La ultrasonografía permite evidenciar, en primera medida, el compromiso pulmonar y sospechar el compromiso tumoral si no se evidencia broncograma aéreo en una masa sólida.⁸

La tomografía computarizada en los BPP tipo II o III evidencia una masa solitaria de gran tamaño, de localización periférica, que raramente se presenta cavitada, calcificada o múltiple.^{1,4}

Por último, la resonancia nuclear magnética permite una mejor visualización y evita la irradiación, pero tiene mayor costo.

Sobre el pronóstico, se sabe que el tipo I tiene una supervivencia a largo plazo del 80-85%;⁴ sin embargo, cuando recurre, suele progresar frecuentemente al tipo II.⁸ Las variantes tipo II y III son más agresivas, con una tasa de sobrevida de 45-50% y suelen extenderse a la pleura parietal, al mediastino y al diafragma.⁴ Puede progresar en el tiempo desde un tipo I hasta un tipo III.^{4,7} El peor pronóstico de los BPP se ha evidenciado en tumores recidivantes, con tamaño tumoral mayor de 5 cm, con afectación mediastínica y pleural, y los que tienen metástasis en el momento del diagnóstico.^{1,6} De estas características, el caso presentado solo cumplía con el criterio de tamaño tumoral.

El tratamiento requiere resección tumoral (cistectomía, lobectomía o neumonectomía extrapleural, según el grado de compromiso) y quimioterapia multimodal (neoadyuvante y/o convencional), y se recomienda el protocolo IVADo (ivabradina, vincristina, actinomicina D y doxorubicina).^{6,10,12} ■

REFERENCIAS

1. Mut Pons R, Muro Velilla MD, Sangüesa Nebot C, et al. Blastoma pleuropulmonar en niños: Manifestaciones clínicas y radiológicas. *Radiología* 2008;50(6):489-94.
2. Priest JR, Williams GM, Hill DA, et al. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(1):14-30.
3. López Duque JC, Saiz Camín M, Burgos Bretones JJ, et al.

- Blastoma pleuropulmonar: un tumor pediátrico infrecuente. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* 2007;40(4):233-8.
- Torres J, Salas E, Monsante DL, et al. Blastoma pleuropulmonar: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Pediatr* 2011;6(2):88-94.
 - Barnard WG. Embryoma of lungs. *Thorax* 1952;7(4):299-301.
 - Verdecia Cañizares C, Vilorio Barreras P, Silva Aguilar R, et al. Blastoma pleuropulmonar en la infancia. Presentación de un caso de difícil manejo. *Rev Cubana Pediatr* 2004;76(2):4-7.
 - Quero-hernández A, Hernández-Arriola J, Socorro López Z, et al. Blastoma Pleuropulmonar. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2015;61(1):55-9.
 - Cobanoglu N, Alicioglu B, Toker A, et al. Radiologic diagnosis of a type-III pleuropulmonary blastoma. *JBR-BTR* 2014;97(6):353-5.
 - Priest JR, Hill DA, Williams GM, et al. Type I pleuropulmonary blastoma: A report from the international pleuropulmonary blastoma registry. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4492-8.
 - Schultz KAP, Williams GM, Kachanov DY, et al. DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Russian J Pediatr Hematol Oncol* 2017;4:9-19.
 - Khan AAK, El-Borai AK, Alnoaiji M. Pleuropulmonary Blastoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol* 2014;2014:509086.
 - Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1526-31.
 - Boman F, Hill DA, Williams GM, et al. Familial association of pleuropulmonary blastoma with cystic nephroma and other renal tumors: A report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Pediatr* 2006;149(6):850-4.
 - Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2014;14(10):662-72.
 - Higashidate N, Asagiri K, Fukahori S, et al. An infant with pleuropulmonary blastoma type II detected during the prenatal period. *J Pediatr Surg Case Rep* 2014;2(5):264-7.

Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso

Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report

Dra. Burcu Akıncı^a, Dra. Zuhale Ö. Siviş^a, Dra. Akkız Şahin^a, Dra. Deniz Y. Karapınar^a, Dr. Can Balkan^a, Dr. Kaan Kavaklı^a y Dra. Yeşim Aydınok^a

RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son enfermedades mucocutáneas raras que están asociadas a una evolución prolongada y a un desenlace potencialmente mortal. Principalmente están inducidas por fármacos y las tasas de mortalidad son muy elevadas. Aunque la piel es la más comprometida, también pueden estar afectados múltiples aparatos o sistemas como el cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y urinario. En este artículo, describimos el caso de un paciente con síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato, quien desarrolló insuficiencia cardíaca aguda y hemorragia gastrointestinal además de las manifestaciones en la piel. El paciente recibió un tratamiento satisfactorio con metilprednisolona e inmunoglobulina por vía intravenosa y continuó la quimioterapia con metotrexato.

Palabras clave: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, metotrexato, leucemia, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e459>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e459>

Cómo citar: Akıncı B, Siviş ZÖ, Şahin A, et al. Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e459-e462.

INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son enfermedades mucocutáneas raras que están asociadas a una evolución prolongada y a un desenlace potencialmente mortal. Se las considera

como dos variantes del mismo proceso siendo su única diferencia el grado de superficie afectada. Habitualmente están inducidas por fármacos.¹ La tasa de mortalidad por SSJ/NET es muy alta; varía entre el 1% y el 35%. La causa principal de mortalidad es la sepsis.² Se elaboró la escala de gravedad fisiológica, el puntaje SCORTEN (puntaje para pacientes con necrólisis epidérmica tóxica), para predecir el pronóstico y la tasa esperada de mortalidad de estos pacientes. Este sistema de puntaje considera siete factores pronósticos de riesgo. Si es positivo, se asigna un punto a cada factor de riesgo y, si es negativo, se asigna cero puntos; el total representa el puntaje final. En la *Tabla 1* se muestra el riesgo de mortalidad previsto según el puntaje SCORTEN.³ El tratamiento de SSJ/NET incluye interrumpir la administración del fármaco causal, medidas de soporte y tratamiento con un fármaco específico para detener la evolución del cuadro.⁴ En este artículo comunicamos el caso de un paciente

TABLE 1. Riesgo de mortalidad previsto según el puntaje SCORTEN

SCORTEN (puntaje total)	Tasa de mortalidad
0-1	3,2%
2	12,2%
3	35,3%
4	58,3%
≥5	90%
Parametro	Puntaje
Edad >40	No= 0, Sí= 1
Superficie corporal total >10%	No= 0, Sí= 1
Frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto	No= 0, Sí= 1
Nivel de glucosa >252 mg/dl	No= 0, Sí= 1
Nivel sérico de urea >28 mg/dl	No= 0, Sí= 1
Nivel de bicarbonato <20 mEq/L	No= 0, Sí= 1
Presencia de cáncer / enfermedad hematológica maligna	No= 0, Sí= 1

a. Facultad de Medicina de la Ege Üniversitesi, Departamento de Pediatría, División de Hematología, Esmirna, Turquía.

Correspondencia: Dra. Burcu Akıncı: bdeveci@windowslive.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2017

Aceptado: 28-11-2017

con síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato, quien recibió un tratamiento satisfactorio y nuevamente continuó la quimioterapia con metotrexato con la misma dosis.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Al paciente, de 8 años de edad, se le había diagnosticado leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y se lo incluyó en el protocolo ALL-IC BFM 2009, que contiene seis bloques de alto riesgo (high risk, HR). En primer lugar, los pacientes recibieron tres bloques: primer bloque HR1, primer bloque HR2 y primer bloque HR3. Después, recibieron los mismos bloques dos veces, denominados segundo bloque HR1, segundo bloque HR2 y segundo bloque HR3. Los bloques HR1 y HR2 contienen metotrexato con una dosis de 5 g/m². Nuestro paciente había terminado el primer bloque HR1 completo, en el que había estado expuesto al metotrexato por primera vez, sin sufrir complicaciones. Posteriormente se realizó una punción medular y se determinó que la médula ósea morfológicamente estaba en remisión, y se inició el primer bloque HR2. Dos días después de haber finalizado este bloque en el que había sido tratado con metotrexato por segunda vez, presentó múltiples erupciones maculopapulosas en las piernas y en los brazos. Se inició hidratación intravenosa adecuada seis horas antes del tratamiento con metotrexato; la hidratación continuó hasta la última administración de folinato de calcio para asegurar una buena

diuresis. Además, se alcalinizó la orina por vía intravenosa para mantener el pH > 7. Antes de comenzar la infusión intravenosa con metotrexato, las pruebas funcionales hepáticas y renales eran totalmente normales. Se supervisó cuidadosamente la concentración plasmática de metotrexato y se determinó que el nivel estaba dentro de los parámetros normales. Se administró folinato de calcio con una dosis de 15 mg/m² a las 42 horas, 48 horas y 54 horas después de haber iniciado la infusión de metotrexato. Veinticuatro horas antes de la infusión intravenosa se suspendieron todos los medicamentos que eran incompatibles con metotrexato, como trimetoprima-sulfametoxazol. Dos días después de haber terminado la quimioterapia, el paciente presentó neutropenia y fiebre. Con el correr de tres días, lesiones blancas atípicas y máculas purpúricas rojas cubrieron aproximadamente el 10% del cuerpo (*Figura 1*). Las lesiones evolucionaron en ampollas que provocaron la descamación de la piel, y el signo de Nikolsky fue positivo (*Figura 2*). El tratamiento consistió en reemplazar la pérdida de líquidos, corregir el desequilibrio electrolítico, administrar medicamentos tópicos y antibióticos empíricos de amplio espectro. Debido a la persistencia de la fiebre, el día 5 se realizaron una tomografía computada de tórax y una ecografía abdominal. Aunque no hubo evidencia de infección micótica, se agregó anfotericina B liposomal. Durante el transcurso de varios días, el estado clínico del paciente continuó deteriorándose. Estaba taquicárdico con una frecuencia cardíaca de 170 latidos por minuto, y desarrolló ortopena. El

FIGURE 1. Lesiones blancas atípicas y máculas purpúricas rojas



FIGURE 2. Descamación de la piel



ecocardiograma transtorácico reveló una disfunción ventricular izquierda con una fracción de eyección ventricular izquierda estimada del 45%, lo que demuestra la presencia de insuficiencia cardíaca. Se agregaron digoxina, enalapril, carnitina y aldactazida para reforzar el tratamiento cardiológico. El paciente también desarrolló melena. Tenía labios edematosos y úlceras bucales y anales (Figura 3). Se administraron concentrados de eritrocitos y transfusiones de plaquetas. Se encontró que el cociente internacional normalizado y el tiempo de tromboplastina parcial activado eran de 1,5 sn y 42 sn, respectivamente. Se administró vitamina K y plasma fresco congelado. El examen histopatológico de la biopsia de piel reveló paraqueratosis focal en la superficie, acantosis en la epidermis, degeneración vacuolar y necrosis celular individual en orden basal, exocitosis linfocitaria e infiltración linfocitaria perivascular leve que indicaban cambios en la interfaz que se correlacionan con SSJ/NET. El puntaje SCORTEN fue de cuatro. Se administró inmunoglobulina intravenosa con una dosis de 1 g/kg/día durante tres días. Además se administró metilprednisolona intravenosa con una dosis de 0,5 mg/kg/día, durante siete días, que gradualmente se disminuyó. Al final de la primera semana, las lesiones comenzaron a cicatrizar. Después de varios días de antibióticoterapia y de soporte hemodinámico, la fracción de eyección ventricular izquierda mejoró progresivamente y la fiebre desapareció. El paciente se recuperó completamente durante los dos meses siguientes y fue posible interrumpir la administración de todos los fármacos. Justo antes de la tercera administración de metotrexato, se administró inmunoglobulina intravenosa de manera profiláctica con una dosis de 1 g/kg/día durante tres días. Alrededor de 36 horas después de

haber comenzado el tratamiento con metotrexato, el paciente manifestó hiperemia, erupción y ampollas en las plantas de los pies y las palmas de las manos. Nuevamente administramos inmunoglobulina intravenosa por tres días consecutivos e iniciamos el tratamiento con metilprednisolona con una dosis de 2 mg/kg/día. Las lesiones en la piel no empeoraron y cicatrizaron dentro de una semana. Lentamente se disminuyó la dosis de corticoesteroides. El paciente no tuvo problemas en los tratamientos ulteriores. Recibió un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y no presentó enfermedad injerto contra huésped. Todavía continúa en seguimiento.

DISCUSIÓN

La NET y el SSJ son dos reacciones mucocutáneas raras pero potencialmente mortales que se caracterizan porque los pacientes presentan ampollas en la piel, dermatosis exfoliativas y erosiones en la mucosa.^{5,6} Se consideran dos extremos del mismo espectro en el que el desprendimiento de < 10% de la superficie corporal total define el SSJ mientras que un desprendimiento de > 30% define la NET. Los casos intermedios se clasifican como síndrome de superposición SSJ/NET.² Frecuentemente, la piel duele a la palpación, la presión lateral produce la descamación de la epidermis desde la dermis que se conoce como signo de Nikolsky.^{1,7} Aunque principalmente la piel está comprometida, también pueden estar afectados múltiples aparatos o sistemas como el cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y urinario.⁸⁻¹⁰ En este caso, el paciente desarrolló el espectro completo de la enfermedad, con compromiso de todas las mucosas y de la piel afectando menos del 10% de la superficie corporal. Durante el período de enfermedad aguda, el paciente sufrió insuficiencia cardíaca aguda y hemorragia gastrointestinal. Tuvo cuatro factores positivos en total (frecuencia cardíaca > 120, urea sérica > 28 mg/dl, bicarbonato sérico < 20 mEq/L y cáncer) según el puntaje SCORTEN, lo que corresponde a una tasa de mortalidad del 58,3%.

El mecanismo fisiopatológico no se comprende totalmente, pero se cree que la reacción de hipersensibilidad inmunomediada es predominante. Debido a la muerte por apoptosis de los queratinocitos, el paciente presenta necrosis epidérmica generalizada. La unión de Fas (CD95), un receptor de la membrana presente en los queratinocitos, al

FIGURE 3. *Úlceras orales*



ligando FAS (CD95L) deriva en la apoptosis de los queratinocitos.^{1,11} La exposición a fármacos es la causa de la gran mayoría de los casos. Los fármacos frecuentemente involucrados son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonvulsivos.^{12,13} El metotrexato es un quimioterápico antifolato que comúnmente se usa para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Los efectos adversos más frecuentes del metotrexato son la hepatotoxicidad, la estomatitis ulcerosa, la insuficiencia renal y las reacciones cutáneas.¹⁴ El exantema tipo SSJ en nuestro paciente se relacionó con la administración del metotrexato y se manifestó después de la segunda exposición al fármaco, lo cual apoya el mecanismo de acción inmunitario. El diagnóstico del SSJ se basa en las características clínicas y no hay criterios diagnósticos universalmente aceptados. No es necesario tomar biopsias de piel sistemáticamente pero las características histológicas pueden confirmar el diagnóstico, tal como sucedió en este caso.

El control y el tratamiento del SSJ y la NET son principalmente conservadores.

El tratamiento consiste en tres etapas: interrumpir la administración del fármaco o de los fármacos causal(es), adoptar un tratamiento de apoyo de inmediato y administrar un fármaco específico para detener la evolución del cuadro. El tratamiento de apoyo incluye el monitoreo de líquidos y electrolitos, el aislamiento, el soporte nutricional y el control de la infección. No se han realizado estudios clínicos controlados aleatorizados sobre el tratamiento específico de SSJ/NET porque son enfermedades raras y están asociadas a una tasa alta de mortalidad. La inmunoglobulina intravenosa puede ser un tratamiento eficaz por la inhibición directa de la interacción entre FAS y el ligando FAS.^{2,15} Además, se ha propuesto el uso de corticoesteroides como estrategia terapéutica. El mecanismo principal de la acción que se desea obtener es la modificación de casi todos los componentes de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Todavía no se conoce con certeza en qué momento se debe administrar el corticoesteroide, el tipo, la posología y la duración del tratamiento.^{3,15} En nuestro paciente el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y corticoesteroides fue eficaz. Después del período de cicatrización, debimos administrar metotrexato nuevamente debido al grupo de riesgo del paciente. Posteriormente a la tercera exposición al metotrexato, el paciente tuvo una forma de reacción más leve debido a la

administración de inmunoglobulina intravenosa y de corticoesteroides antes de la infusión profiláctica.

Para concluir, el SSJ y la NET son enfermedades raras con tasas de morbimortalidad altas. El diagnóstico temprano y la administración del tratamiento adecuado pueden mejorar el pronóstico. Aunque no se recomienda la reexposición al fármaco responsable después de presentar SSJ/NET, si su uso es fundamental, tal como en este caso, se puede administrar el tratamiento combinado de inmunoglobulina intravenosa y corticoesteroides. ■

REFERENCIAS

- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):173.e1-13.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53.
- Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med* 2011;39(6):1521-32.
- Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(2):207-18.
- French LE, Prins C. Toxic epidermal necrolysis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. Págs.323-31.
- Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT, et al. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(1):86-92.
- Hung CC, Liu WC, Kuo MC, et al. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009;29(6):633-8.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23(12):1237-44.
- Michel P, Joly P, Ducrotte P, et al. Ileal involvement in toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Digest Dis Sci* 1993;38(10):1938-41.
- Wong A, Malvestiti AA, Silva Hafner MF. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016;62(5):468-73.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35-44.
- Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123(2):e297-304.
- Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol* 2012;3:125.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):187.e1-16.

Stevens-Johnson syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report

Burcu Akıncı, M.D.^a, Zuhal Ö. Siviş, M.D.^a, Akkız Şahin, M.D.^a, Deniz Y. Karapınar, M.D.^a, Can Balkan, M.D.^a, Kaan Kavaklı, M.D.^a and Yeşim Aydınok, M.D.^a

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are rare mucocutaneous diseases which are associated with a prolonged course and potentially lethal outcome. They are mostly drug induced and mortality rates are very high. Although mostly skin is involved, multiple organ systems such as cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, and urinary systems may be affected. Here, we report a case of Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment who developed acute cardiac failure and gastrointestinal hemorrhage beside skin findings. He had been treated with intravenous immunoglobulin and methylprednisolone successfully and continued chemotherapy with methotrexate treatment again.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, methotrexate, leukemia, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e459>

To cite: Akıncı B, Siviş ZO, Şahin A, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e459-e462.

INTRODUCTION

Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) are rare mucocutaneous diseases which are associated with a prolonged course and potentially lethal outcome. They are regarded as being two variants of the same process, differing solely in terms of the degree of surface area affected. They are typically drug induced.¹ Mortality rate of SJS/TEN is very high ranging 1-35%. Sepsis is the major cause of death.² A severity of illness score (SCORTEN [Score of TEN]) has been devised to predict prognosis and expected mortality rate of these patients.

a. Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Hematology, İzmir, Turkey.

E-mail address:

Burcu Akıncı, M.D.: bdeveci@windowslive.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-10-2017

Accepted: 11-28-2017

This scoring system addresses 7 prognostic risk factors. One point is assigned to each risk factor if positive and zero point if negative, with the total representing the final score. *Table 1* shows the mortality risk which was anticipated according to the SCORTEN score.³ Treatment of SJS/TEN includes withdrawal of the offending drug, supportive care and "specific" drug treatment.⁴ Here, we report a case of Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment who had been treated successfully and continued chemotherapy with methotrexate at the same dosage again.

CASE REPORT

The patient was an 8-year-old male who had been diagnosed with high risk acute lymphoblastic leukemia and enrolled on ALL-IC BFM 2009 protocol which contains 6 High Risk (HR) blocks. Firstly, the patients get first HR1, HR2 and HR3 blocks. After that, they get the same blocks twice which are called as second HR1, HR2 and HR3. HR1 and HR2 blocks contain methotrexate at a dose of 5 g/m². Our patient had completed first HR1 block in which he was exposed to methotrexate first

TABLE 1. The mortality risk which was anticipated according to the SCORTEN score

SCORTEN (Total score)	Mortality rate
0-1	3.2%
2	12.2%
3	35.3%
4	58.3%
≥5	90%
Parameter	Score
Age >40	No=0, Yes=1
Total body surface area >10%	No=0, Yes=1
Heart rate >120 beats per minute	No=0, Yes=1
Glucose level >252 mg/dl	No=0, Yes=1
Serum urea level >28 mg/dl	No=0, Yes=1
Bicarbonate level <20 mEq/L	No=0, Yes=1
Presence of cancer/hematologic malignancy	No=0, Yes=1

time without any complication. Then medullar puncture was done and bone marrow was evaluated as in remission morphologically and first HR2 block was started. Two days after the end of block which he got methotrexate treatment second time, multiple maculopapular lesions occurred on his legs and arms. Adequate intravenous hydration was started six hours before methotrexate treatment and continued to the last calcium folinate administration to provide good urine output. Also, intravenous alkalinization was done to maintain urine pH >7. Before starting methotrexate infusion, his liver and renal function tests were completely normal. Plasma concentration of methotrexate was monitored carefully and determined in the normal range. Calcium folinate was administered at a dose of 15 mg/m² at 42 hour, 48 hour and 54 hour after the start of methotrexate infusion. All of the medications which were incompetent with methotrexate such as trimethoprim-sulfamethoxazole were withdrawn 24 hour before the infusion. Two days after the end of chemotherapy, the patient became neutropenic and he developed a fever. Over three days, atypical target lesions and red purpuritic macules covered approximately 10% of the body (Figure 1). The lesions then evolved into blisters resulting in sloughing of skin and positive Nikolsky's sign (Figure 2). Treatment involving replacement of fluid loss, maintaining electrolyte imbalance, topical medications and empiric broad spectrum

FIGURE 1. Atypical target lesions and red purpuritic macules



antibiotics was applied. Due to persistent fever on day 5, computed chest tomography and abdomen ultrasonography were taken. Although there was no evidence of fungal infection, liposomal amphotericin B was added. During the course of several days, the patient's clinical status continued to deteriorate. He was tachycardic with a heart rate of 170/minute and developed orthopnea. A transthoracic echocardiogram showed left ventricular dysfunction with an estimated left ventricular ejection fraction 45% showing cardiac failure. Digoxin, enalapril, carnitine and aldactazide were added for cardiac support. Also, he developed melena. He had edematous lips, oral and anal ulcerations (Figure 3). Packed red cell and platelet transfusions were done. International normalized ratio and

FIGURE 2. Sloughing of skin



FIGURE 3. Oral ulceration



activated partial thromboplastin time was found as 1.5 sn and 42 sn respectively; vitamin K was administered and fresh frozen plasma was given. The histopathologic examination of skin biopsy revealed focal parakeratosis on the surface, acanthosis in epidermis, vacuolar degeneration and individual cell necrosis in basal order, lymphocyte exocytosis and mild perivascular lymphocyte infiltration indicating interface changes which correlates with SJS/TEN. SCORTEN score was found as four. Intravenous immunoglobulin at a dosage of 1 g/kg/per day was given for three days. Also intravenous methylprednisolone at a dosage of 0.5 mg/kg/per day was administered for 7 days and gradually tapered off. Wound healing started at the end of the first week. After several days of antibiotic therapy and hemodynamic support, left ventricular ejection fraction improved progressively and the fever resolved. The patient exhibited a full recovery over the next 2 months and all drugs could be stopped. Just before the third administration of methotrexate, we prophylactically gave intravenous immunoglobulin at a dosage of 1 g/kg/per day for three days. Approximately thirty-six hours later after the start of methotrexate treatment; hyperemia, rash and then bullae occurred at palms and soles of feet. We again gave intravenous immunoglobulin for three consecutive days and started methylprednisolone at a dose of 2 mg/kg/day. Skin lesions did not progress and healing occurred within one week. Then steroid was tapered slowly. He did not have any problem in subsequent treatments. He underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and graft versus host disease did not occurred. The patient's follow-up still continues.

DISCUSSION

TEN and SJS are two rare but life-threatening mucocutaneous reactions characterized by acute skin blisters, scalding of the skin, and mucous membrane erosions.^{5,6} They are considered to be two ends of spectrum that detachment of <10% of the total body surface area defines SJS, whereas >30% defines TEN. Intermediate cases are called SJS/TEN overlap syndrome.² The skin is often tender to the touch, with lateral pressure producing shedding of the epidermis from the dermis which is called as the Nikolsky's sign.^{1,7} Although mostly skin is involved, multiple organ systems such as cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, and urinary systems may be

affected.⁸⁻¹⁰ The patient in this case developed the full spectrum of the disease with involvement of all mucous membranes and skin involving less than 10% of the body surface area. Also acute heart failure and gastrointestinal hemorrhage occurred during the period of acute illness. He had a total of 4 positive factors (heart rate >120/minute, serum urea >28 mg/dl, serum bicarbonate <20 mEq/L and malignancy) according to the SCORTEN score corresponding to 58.3% mortality rate.

The pathophysiological mechanism is not fully understood, but it is believed that immune mediated hypersensitivity reaction is predominant. Due to death by apoptosis of keratinocytes, widespread epidermal necrosis occurs. The binding of Fas(CD95), a membrane receptor present in keratinocytes, with its FAS ligand (CD95L) lead to apoptosis of keratinocytes.^{1,11} Drug exposure is the cause of large majority of cases. The most commonly implicated drugs are antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and anticonvulsants.^{12,13} Methotrexate is an antifolate chemotherapeutic drug which is commonly used for treatment of acute lymphoblastic leukemia. The most common adverse effects of methotrexate are hepatotoxicity, ulcerative stomatitis, renal failure, and skin reactions.¹⁴ SJS-like exanthema in our patient was related to methotrexate administration and it occurred after second exposure of the drug which support immune mechanism of action. Diagnosis of SJS is based on clinical features and there is no universally accepted diagnostic criteria. Skin biopsy is not required routinely but histological features can support the diagnosis as in this case.

The management of SJS and TEN is mostly conservative. Treatment has three stages: withdrawal of the causative drug(s), rapidly initiating supportive care and ultimate "specific" drug therapy. Supportive care includes monitoring of fluids and electrolytes, barrier nursing care, nutritional support and control of infection. Randomized controlled studies have not been performed in specific treatment of SJS/TEN because they are rare and associated with a high rate of mortality. Intravenous immunoglobulin may be an effective treatment by direct inhibition of FAS/FAS ligand interaction.^{2,15} Also, corticosteroids has been proposed as a treatment strategy. The main mechanism of intended action is the modification of almost all components of the inflammatory and immune response. But the timing, corticosteroid type,

dosage and duration remain unclear.^{3,15} Our case was treated with intravenous immunoglobulin and steroid successfully. After healing period, we had to administer methotrexate again because of the risk group of patients. After third exposure to methotrexate, milder form of reaction occurred due to administration of intravenous immunoglobulin and steroid before the infusion prophylactically.

In conclusion, SJS/TEN are rare clinical conditions with high mortality and morbidity rate. Early diagnosis and administering appropriate treatment may improve the prognosis. Although the re-exposure of culprit drug after SJS/TEN is not recommended, if its usage is fundamental as in this case, it can be administered with intravenous immunoglobulin and corticosteroid combination. ■

REFERENCES

- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):173.e1-13.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
- Bastuji-Garin S, Fouchar N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53.
- Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med* 2011;39(6):1521-32.
- Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(2):207-18.
- French LE, Prins C. Toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003.P.323-31.
- Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT, et al. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(1):86-92.
- Hung CC, Liu WC, Kuo MC, et al. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009;29(6):633-8.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23(12):1237-44.
- Michel P, Joly P, Ducrotte P, et al. Ileal involvement in toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Digest Dis Sci* 1993;38(10):1938-41.
- Wong A, Malvestiti AA, Silva Hafner MF. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016;62(5):468-73.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35-44.
- Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123(2):e297-304.
- Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol* 2012;3:125.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(2):187.e1-16.

Tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente. Caso clínico pediátrico

Tuberculosis by multiresistant Mycobacterium africanum. Pediatric clinical case

Dra. Júlía Morata Alba^a, Dra. Paloma Beltrán Catalá^a y Dr. Nelson Orta Sibú^b

RESUMEN

La tuberculosis, considerada desde 2003 por la Organización Mundial de la Salud una emergencia global de salud, provoca una mortalidad anual de alrededor de 2 millones de personas, fundamentalmente, en países en vías de desarrollo. En la población pediátrica española, la incidencia es de 5 casos/100 000 niños de entre 5 y 14 años y 13 casos/100 000 niños de entre 0 y 4 años.

La infección se transmite por vía respiratoria por enfermos bacilíferos. Los niños eliminan escasos bacilos en secreciones respiratorias y no suelen transmitir la infección.

En España, el porcentaje de resistencias a isoniazida en la población general es de 5% y es superior en la población inmigrante, lo cual es importante tener en cuenta para el tratamiento de los casos.

Se presenta un caso de tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente al tratamiento, con evolución satisfactoria posterior a la terapia múltiple.

Palabras clave: tuberculosis, *Mycobacterium africanum*.

ABSTRACT

Tuberculosis, considered since 2003 by the World Health Organization a global health emergency, causes annual mortality of approximately 2 million people, mainly in developing countries. In the Spanish pediatric population, the incidence is 5 cases/100 000 children between 5 and 14 years and 13 cases/100 000 children between 0 and 4 years. The infection is transmitted through the respiratory tract by baciliferous patients. Children eliminate few bacilli in respiratory secretions and do not usually transmit the infection. In Spain, the resistance to isoniazid in the general population is 5%, being higher in the immigrant population, which is important to take into account for the treatment of cases. A case of tuberculosis due to *Mycobacterium africanum* multiresistant to treatment is presented, with satisfactory evolution after multiple therapy.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium africanum*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e463>

- Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia, España.
- Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Correspondencia:

Dra. Júlía Morata Alba: juliamorataalba@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2017

Aceptado: 28-12-2017

Cómo citar: Morata Alba J, Beltrán Catalá P, Orta Sibú N, et al. Tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente. Caso clínico pediátrico. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):e463-e467.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública, sobre todo, en países del tercer mundo,¹⁻³ pero también en países desarrollados, que incluyen España, donde ha aumentado la incidencia y la prevalencia.³ El número de casos de tuberculosis multirresistente a fármacos también ha aumentado, en especial, en los inmigrantes, con tratamientos incorrectos previos, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y socialmente desfavorecidos.⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó, en 2014, en un millón de casos de tuberculosis pediátrica (10% de la cifra global), con mortalidad estimada en 136 000 niños.² El tipo de micobacteria aislada en el presente caso clínico es *Mycobacterium africanum*, que consta de dos linajes filogenéticamente distintos dentro del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, conocidos como *M. africanum West African 1* y *M. africanum West African 2*. Ambos están restringidos a África Occidental, donde causan hasta la mitad de los casos de tuberculosis pulmonar.⁵ La infección por este germen es excepcional en España. Es importante tener en cuenta estos gérmenes en la población migrante y los refugiados.

En pediatría, la tuberculosis supone un reto por lo siguiente: 1) Mayor probabilidad de progresión de infección a enfermedad o evolución tórpida, debido a diagnósticos tardíos por inespecificidad de síntomas; 2) Retraso diagnóstico por dificultad para obtener muestras; 3) Dificultad terapéutica por falta de estudios con medicación de segunda línea, existencia de pocas formulaciones pediátricas y dificultades para el cumplimiento del tratamiento.^{2,3}

OBJETIVO

Presentar un caso de tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 4 años, procedente de Guinea Ecuatorial, residente en España desde 2 semanas antes de la evaluación. Sin antecedentes personales de interés y calendario vacunal desconocido. La madre de la paciente estaba hospitalizada desde 12 días antes con diagnóstico de tuberculosis cavitada, derrame pleural y VIH positivo. El resto de la familia (padre y tres hermanos) residía en el país de origen y refería estar sano.

Medicina preventiva: se realizó la prueba de Mantoux a la paciente, a la tía (cuidadora y representante) y a familiares de segundo grado convivientes en el domicilio. La prueba resultó negativa en todos los casos, excepto en la niña, quien presentó una induración de 20 mm (Figura 1).

La paciente presentaba fiebre y vómitos alimenticios, buen aspecto general, estaba hemodinámicamente estable y con exploración clínica anodina, salvo por una hernia umbilical reductible y una lesión costrosa en el antebrazo derecho de dos centímetros de diámetro, correspondiente al Mantoux.

Estudios paraclínicos: la radiografía de tórax mostró adenopatías mediastínicas hiliares y paratraqueales derechas sin afectación del parénquima pulmonar (Figura 2). La tomografía axial computarizada (Figura 3) identificó un aumento de tamaño en el mediastino superior, adenopatías hiliares bilaterales y calcificación en el espacio prevascular derecho, que podría corresponderse con adenopatías, de 52 por 27 mm de diámetro. Atelectasia en el lóbulo medio. Imágenes nodulares menores de 5 mm en los lóbulos superior e inferior derecho.

Con diagnóstico presuntivo de tuberculosis pulmonar, se ingresó para completar el estudio y el tratamiento.

Estudios analíticos: proteína C reactiva (PCR) de 95,4 mg/L, 16 200 leucocitos, 77% polimorfonucleares, hematocrito de 38,3%, hemoglobina de 12,2 g/dl. Plaquetas, función renal, hepática, gasometría venosa y sedimento urinario normales (excepto por cetonuria). Cultivos de sangre y orina negativos. Estudio de coagulación, velocidad de sedimentación globular (VSG) y metabolismo férrico normales. Serología negativa para hepatitis B, C, A, VIH y no inmune a hepatitis B. Se obtuvieron muestras de líquido gástrico en ayunas, y se inició, posteriormente, un tratamiento con cuatro fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por sospecha de micobacteria resistente (caso índice de VIH positivo y previamente tratado en su país durante meses, con un solo fármaco, con mala evolución).

Evolutivamente, la paciente mantuvo una exploración clínica normal, adecuada tolerancia alimentaria y estable hemodinámicamente, sin dificultad respiratoria. Los primeros días, tuvo ascensos febriles hasta 40 °C y los controles analíticos mostraron niveles de PCR de 258,4 mg/L, procalcitonina de 14,1 ng/ml, trombopenia y anemia microcítica con proceso hemolítico no inmune y reticulocitosis, bilirrubina total de 1,68 mg/dl, lactato deshidrogenasa (LDH) de 470 UI/L y haptoglobina de 8 mg/dl. Estudio eritrocitario con niveles de hemoglobina A2 y fetal normales. El estudio por gota gruesa detectó trofozoítos de *Plasmodium* spp. (*P. falciparum*). Se inició el tratamiento con atovacuona/proguanil, y se normalizaron las cifras de hemoglobina y plaquetas antes del alta hospitalaria.

Cultivo de esputo materno: *Mycobacterium africanum* resistente a rifampicina e isoniazida. Para confirmar dichas resistencias, se realizó el estudio genético (secuenciación completa

FIGURA 1. Imagen de la prueba de tuberculina (Mantoux)



Mantoux positiva con induración de 20 mm.
Lesión necrótica.

del genoma de micobacteria) con resultado positivo para mutaciones genéticas que causaban resistencia a rifampicina y etambutol, y heterorresistencia de bajo nivel a isoniazida

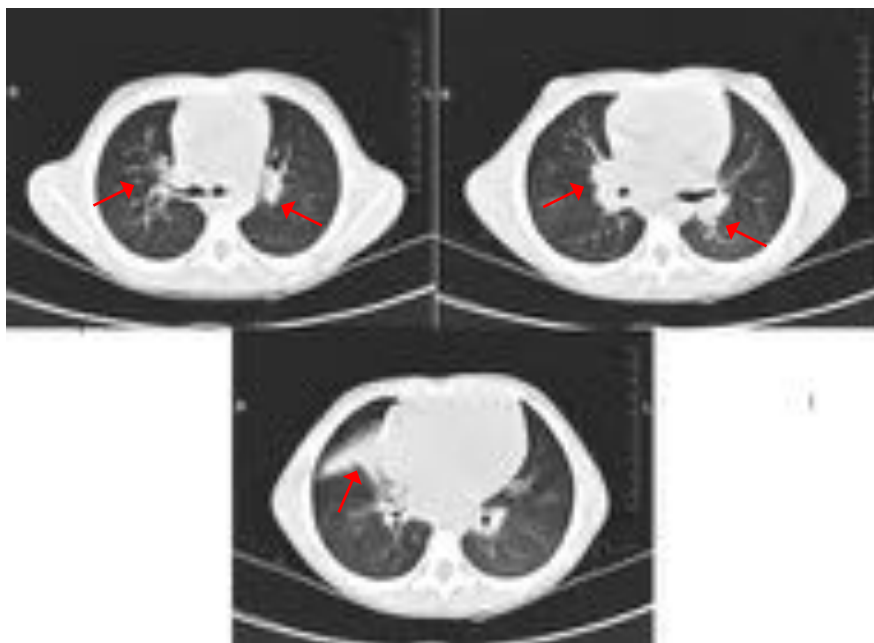
por mutación genética de la región promotora del gen *InhA*. Estando pendientes los resultados definitivos del estudio de sensibilidades, se modificó el tratamiento y se continuó con

FIGURA 2. Radiografía de tórax



Adenopatías mediastínicas hiliares y paratraqueales derechas.

FIGURA 3. Tomografía axial computarizada de tórax



Aumento de tamaño en el mediastino superior, adenopatías hiliares bilaterales y calcificación en el espacio prevascular derecho que podría corresponderse con adenopatías de, aproximadamente, 52 por 27 mm de diámetro. Atelectasia en el lóbulo medio. Imágenes nodulares menores de 5 mm en el lóbulo superior derecho e inferior derecho.

isoniazida en dosis altas y pirazinamida, y se añadieron levofloxacin y amikacina parenteral.

Tras un mes de tratamiento, se recibió el informe definitivo de sensibilidades del *Mycobacterium africanum* aislado en el caso índice: sensible a linezolid, estreptomycin, amikacina y moxifloxacin. Se modificó el tratamiento (isoniazida en dosis altas, levofloxacin, amikacina, linezolid y cicloserina) siguiendo el protocolo de la OMS de 2016 de enfermedad tuberculosa multirresistente.¹⁰

Tras tres meses, uno de los cultivos del líquido gástrico de la paciente fue informado positivo para *Mycobacterium africanum* con igual sensibilidad que el caso índice. Durante 8 meses de seguimiento, la niña mantuvo buena evolución clínica y analíticas irrelevantes, sin signos de toxicidad medicamentosa, ni en controles oftalmológicos ni de audición.

DISCUSIÓN

La infección o enfermedad tuberculosa en niños representa la transmisión reciente de *Mycobacterium* en la comunidad. Por tanto, aunque no se demuestre, debe existir un adulto cercano con enfermedad bacilífera.⁶

Los niños son muy vulnerables debido a la mayor frecuencia de formas graves y dificultad diagnóstica y terapéutica.⁷ Adicionalmente, no suelen presentar cultivos positivos y la guía es la sensibilidad de la cepa del caso índice.^{2,3,7}

África tiene 24% de los casos de tuberculosis en el mundo y se superpone con otras enfermedades infecciosas, como malaria y VIH, muy prevalentes en la región africana.⁸

En los niños, el diagnóstico se basa en el aislamiento de micobacterias en el cultivo del líquido gástrico o esputo,^{1,3} pero existen tres inconvenientes: la dificultad para obtener la muestra, el resultado requiere varias semanas y el cultivo negativo que muestran la mayoría de los niños.^{1,3} Por ello, la guía es la sensibilidad de la cepa del caso índice para instaurar el tratamiento.^{1,3,6} Los métodos de detección de resistencias a fármacos se basan en el antibiograma a partir del cultivo (sistema BACTEC MGIT 960, que no estudia antituberculosos de segunda línea)⁹ y en el estudio genético de la cepa. Este es un método que consiste en buscar en la muestra mutaciones asociadas al desarrollo de resistencias, sobre todo, a rifampicina e isoniazida, mediante el método GENOTYPE MTBDR plus.⁹

En 2016, la OMS publicó un protocolo de tratamiento frente a tuberculosis multirresistente en niños,¹⁰ aunque con poca evidencia científica por escasos estudios pediátricos. Se diferencia la tuberculosis multirresistente (resistencia *in vitro*, al menos, a isoniazida y rifampicina) y polirresistente (resistencia *in vitro* a más de un fármaco de primera línea diferente de la asociación isoniazida y rifampicina). Además, está indicada en niños con posible tuberculosis resistente a fármacos la administración de 4 o 5 fármacos, hasta determinar el patrón de sensibilidad.⁹⁻¹¹

En España, existe un aumento de la tasa de resistencia a isoniazida, estimado en 5,2%; por eso, la terapia inicial en niños es con 4 fármacos de primera línea hasta conocer la sensibilidad.⁹

El tratamiento de inducción recomendado por la OMS es pirazinamida, una quinolona (levofloxacin, moxifloxacin o gatifloxacin), inyectables (amikacina, capreomicina, kanamicina o estreptomycin) y, al menos, dos de los siguientes: etionamida / protionamida, cicloserina / terizidona, linezolid o clofazimina.⁹ Además, en pacientes con enfermedad polirresistente o multirresistente con sensibilidad total o parcial a isoniazida, puede añadirse esta en dosis altas. La duración del tratamiento debe ser 18-20 meses.¹⁰

En niños, los fármacos de segunda línea producen efectos secundarios con menor frecuencia que en adultos y las concentraciones séricas alcanzadas suelen mantenerse por debajo de los niveles tóxicos.¹¹ No obstante, se precisa el seguimiento para vigilar la toxicidad y asegurar el cumplimiento de la terapia.

Son necesarios más estudios sobre la terapia antituberculosa para facilitar el tratamiento de niños y, sobre todo, de la producida por micobacterias multirresistentes. Se debe estar preparado para evaluar y tratar la tuberculosis resistente, conocer las pautas de fármacos en niños y arbitrar los mecanismos para asegurar la terapéutica. Además, se deben optimizar las medidas preventivas y terapéuticas a fin de garantizar el control de esta y evitar la propagación.¹² ■

REFERENCIAS

- Berti E, Galli L, Venturini E, et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis* 2014;14(Suppl 1):S3.
- Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, García MJ. Tuberculosis. En Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *Infectología Pediátrica Básica: manejo práctico*. Madrid: Panamericana; 2012. Págs.293-301.

3. Caminero JA, Scardigli A. Tuberculosis en niños. Retos y oportunidades. *An Pediatr (Barc)* 2016;85(6):281-3.
4. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Pérez D. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)* 2009;71(5):447-58.
5. De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. *Mycobacterium africanum*-Review of an Important Cause of Human Tuberculosis in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4(9):e744.
6. Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, Martínez Fernández MR. Tuberculosis. En Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Rubio Roldán LA, et al, eds. *Pediatría Extrahospitalaria. Aspectos básicos en Atención Primaria*. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2008. Págs.443-50.
7. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(4):283.e1-283.e14.
8. Chukwuanukwu RC, Onyenekwe CC, Martinez-Pomares L, Flynn R et al. Modulation of the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* during malaria/*M. tuberculosis* co-infection. *Clin Exp Immunol* 2017;187(2):259-68.
9. Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Boris A, et al. Tuberculosis. En: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6.ª ed. Madrid: Panamericana; 2017. Págs.1671-82.
10. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. October 2016. [Acceso: 2 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
11. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, et al. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr* 2016;85(6):323.e1-11.
12. González NE, Angueira L. Tuberculosis en niños y adolescentes: estrategias para la intervención de los trabajadores sociales. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e391-6.

Parálisis facial neonatal: identificación del virus del herpes simple 1 en el líquido cefalorraquídeo. Caso clínico

Neonatal facial palsy: identification of herpes simplex virus 1 in cerebrospinal fluid. Case report

Dr. Simón Lubián López^a, Dr. Juan J. Pérez Guerrero^a, Dra. Patricia Salazar Oliva^a y Dra. Isabel Benavente Fernández^a

RESUMEN

En los neonatos, la parálisis facial es muy infrecuente y, por lo general, diagnosticada al nacer. Se presenta el primer caso de parálisis facial neonatal con identificación del virus del herpes simple 1 en el líquido cefalorraquídeo. Un varón de 35 días de vida acudió a Urgencias por la desviación de la comisura bucal hacia la izquierda y la ausencia de cierre del ojo derecho, sin sintomatología infecciosa ni antecedentes relevantes. La exploración física fue compatible con parálisis facial periférica. Las exploraciones complementarias de urgencia (hemograma, bioquímica, coagulación y citoquímica de líquido cefalorraquídeo) fueron normales. Fue ingresado con prednisolona oral y aciclovir intravenoso. La resonancia magnética craneal fue normal. A las 48 horas, se recibió el resultado positivo de la reacción en cadena de la polimerasa para el virus del herpes simple 1 en el líquido cefalorraquídeo. Con evolución favorable, completó 7 días de prednisolona oral y fue dado de alta tras 21 días de aciclovir intravenoso, con exploración neurológica previa normal.

Palabras clave: parálisis facial, herpes simple, recién nacido.

ABSTRACT

Neonatal facial palsy is very uncommon and is generally diagnosed at birth. We present the first published case of neonatal facial palsy with identification of herpes simplex virus 1 in cerebrospinal fluid. A 35-day-old male was presented at the Emergency Department with mouth deviation to the left and impossibility of full closure of the right eye. There were no symptoms of infection or relevant medical history. Physical examination was compatible with peripheral facial palsy. Studies performed at admission were normal (blood count, biochemical analysis and coagulation blood tests and cerebrospinal fluid analysis). The patient was admitted on oral prednisolone and intravenous acyclovir. Cranial magnetic resonance was normal. Polymerase chain reaction test for herpes simplex virus 1 in cerebrospinal fluid was reported positive after 48 hours of admission. Patient followed good evolution and received prednisolone for 7 days and acyclovir for 21 days. At discharge, neurological examination was normal.

Key words: facial paralysis, herpes simplex, newborn.

a. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

Correspondencia:

Dr. Juan J. Pérez Guerrero: jj_perezguerrero@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2017

Aceptado: 11-12-2017

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e468>

Cómo citar: Lubián López S, Pérez Guerrero JJ, Salazar Oliva P, et al. Parálisis facial neonatal: identificación del virus del herpes simple 1 en el líquido cefalorraquídeo. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e468-e470.

INTRODUCCIÓN

La parálisis facial (PF) es una entidad muy poco frecuente en el período neonatal y está asociada, generalmente, a malformaciones congénitas o trauma obstétrico.^{1,2} Aunque, en los adultos, la reactivación del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y/o del virus herpes zóster a partir del ganglio geniculado es la causa más probable,³ este virus se aísla con mucha menos frecuencia en la edad pediátrica⁴ y nunca, hasta ahora, se ha aislado en un neonato. En este artículo, se presenta el primer caso publicado de un paciente neonatal con una PF en el que se identificó el VHS-1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

REPORTE DEL CASO

Se trató de un varón de 35 días de vida que acudió a Urgencias por presentar, desde hacía 10 días, desviación de la comisura bucal hacia la izquierda y ausencia de cierre completo del ojo derecho. Como antecedentes perinatales, los controles obstétricos fueron normales y la serología para agentes infecciosos, negativa. Nació a término mediante parto eutócico con peso adecuado, sin requerir ningún tipo de reanimación, y se constató un Apgar de 9/10. El paciente no presentaba ningún factor de riesgo infeccioso, sintomatología infecciosa ni contacto con un enfermo en los días previos.

Al momento de la exploración física, se apreciaba el aplanamiento del surco nasogeniano derecho y, con el llanto, la ausencia de cierre del ojo derecho sin arrugar la frente del mismo lado, junto con la desviación de la comisura bucal hacia la izquierda (*Figura 1*). No asociaba rasgos dismórficos. El resto de la exploración

neurológica era normal, sin apreciarse afectación de otros pares craneales ni alteración en la interacción con el medio. Presentaba, asimismo, una adecuada respuesta a los estímulos sonoros. Otoscopia bilateral normal. Los demás órganos y sistemas no mostraron hallazgos patológicos en la exploración.

En el Servicio de Urgencias, se realizó hemograma, bioquímica y coagulación, y sus resultados fueron normales, sin elevación de reactantes de fase aguda. Posteriormente, se decidió la realización de la punción lumbar, en la que se extrajo líquido claro a presión normal, cuyos resultados citoquímicos fueron normales. Se realizó un cultivo para bacterias y un análisis para la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para el VHS-1, citomegalovirus, Epstein-Barr y virus varicela zóster. Se solicitó también una resonancia magnética (RMN) craneal.

El paciente fue ingresado, y se instauró un tratamiento con prednisolona oral de 1 mg/kg/día cada 24 horas y con aciclovir intravenoso de 60 mg/kg/día cada 8 horas. A las 48 horas, se recibió el resultado de la PCR para el VHS-1, que resultó positiva, así como el resultado del cultivo para bacterias, que fue negativo. Se mantuvo el tratamiento con prednisolona por un total de 7 días y de aciclovir intravenoso por un total de 21 días. Durante su ingreso, se realizó una RMN craneal, que fue normal, y no presentó ningún tipo de clínica adicional.

La evolución clínica del paciente fue favorable; mejoró progresivamente la expresión facial, y, al momento del alta, su exploración era normal (Figura 2).

FIGURA 1. Ausencia de cierre del ojo derecho y desviación de la comisura bucal hacia la izquierda



DISCUSIÓN

La incidencia de PF neonatal es de 0,8-2,2 casos/1000 partos y está producida, en su gran mayoría, por un trauma en el parto o secundario a síndromes y malformaciones.^{1,2} Se han descrito factores predictores de padecer una PF neonatal, como el parto instrumental con o sin trauma obstétrico asociado, macrosomía, trabajo de parto prolongado y mujer primípara.^{2,5} Ante un paciente neonatal con exploración física sugestiva de PF, es importante hacer el diagnóstico diferencial con la agenesia/hipoplasia del músculo depresor del ángulo de la boca o del labio inferior.⁶ En esta última entidad, se aprecia la asimetría solo durante el llanto. Aunque, en la edad pediátrica, el 40-75% de los casos son de causa desconocida,⁷ los nuevos avances en los diagnósticos microbiológicos han puesto de manifiesto que los agentes infecciosos ocupan un importante lugar en la etiología de la PF en este grupo de edad,^{7,8} cuyos gérmenes más frecuentes dependerán de la ubicación geográfica.^{4,7,8}

En este artículo, se describe el primer caso publicado de PF neonatal con identificación del VHS-1 en el LCR con resolución completa del cuadro tras el tratamiento con prednisolona y aciclovir. Además, el paciente no presentaba sintomatología infecciosa.

Previamente, se había publicado un total de 3 casos⁹⁻¹¹ de PF de Bell en niños de menos de 5 semanas sin antecedentes perinatales de riesgo obstétrico y sin clínica infecciosa, en el que el análisis para virus en el LCR o no se realizó o resultó negativo.

FIGURA 2. Cierre completo de ambos ojos y sonrisa social simétrica. Exploración previa al alta



La realización de la tomografía computarizada es valorable si el paciente presenta historia compatible con otomastoiditis, como fiebre, rechazo de tomas o elevación de reactantes de fase aguda.^{12,13} No obstante, en los casos de PF neonatal, se considera necesaria la realización de la RMN con el objeto de excluir malformaciones congénitas, tumores, absceso cerebral, otomastoiditis silentes o traumatismos obstétricos y posnatales.

Aunque, en los adultos, parece que la combinación de corticoides y antivirales es más eficaz que los corticoides solos, en la parálisis de Bell grave,¹⁴ no existe consenso sobre su uso en los niños y, aún menos, en los neonatos.⁷ En un ensayo clínico en niños con PF de Bell en el que se comparó prednisolona con prednisolona junto con aciclovir, se observó que la recuperación completa sin secuelas era mayor en los niños tratados con la terapia combinada.¹⁵ Debido a la escasa incidencia de esta patología en los neonatos, no existe un protocolo específico sobre su tratamiento, pero dados los resultados en niños mayores, se decidió iniciar el tratamiento con una combinación de corticoides y antivirales, y se obtuvo un excelente resultado. ■

REFERENCIAS

1. Reddy S, Redett R. Facial paralysis in children. *Facial Plast Surg* 2015;31(2):117-22.
2. Falco NA, Eriksson E. Facial nerve palsy in the newborn: incidence and outcome. *Plast Reconstr Surg* 1990;85(1):1-4.
3. Zandian A, Osiro S, Hudson R, et al. The neurologist's dilemma: a comprehensive clinical review of Bell's palsy, with emphasis on current management trends. *Med Sci Monit* 2014;20:83-90.
4. Kanerva M, Nissinen J, Moilanen K, et al. Microbiologic findings in acute facial palsy in children. *Otol Neurotol* 2013;34(7):e82-7.
5. Levine MG, Holroyde J, Woods JR, et al. Birth trauma: incidence and predisposing factors. *Obstet Gynecol* 1984;63(6):792-5.
6. Seyhan T, Borman H, Çağlar B. Neonatal asymmetric crying face. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(11):1403-4.
7. Ciorba A, Corazzi V, Conz V, et al. Facial nerve paralysis in children. *World J Clin Cases* 2015;3(12):973-9.
8. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M, et al. Facial palsy: etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(3):209-13.
9. Saini A, Singhi P, Sodhi KS, et al. Bell palsy in a neonate with rapid response to oral corticosteroids: a case report. *J Child Neurol* 2013;28(4):506-8.
10. McLellan MS, Parrino CS. Bell's palsy at 1 month 4 days of age. *Am J Dis Child* 1969;117(6):727-9.
11. Fishbein JF, Shadravan I, Hebert L, et al. Idiopathic bell palsy in a 2-month-old child. *Am J Dis Child* 1974;128(1):112-3.
12. Swartz JD, Harnsberger HR, Mukherji SK. The temporal bone. Contemporary diagnostic dilemmas. *Radiol Clin North Am* 1998;36(5):819-53.
13. Chen XC, Lu CW, Liu CH, et al. Facial palsy complicated by masked otomastoiditis in a 3-month-old infant. *J Emerg Med* 2014;46(2):e47-50.
14. Gagyori I, Madhok VB, Daly F, et al. Antiviral treatment of Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD001869.
15. Khajeh A, Fayyazi A, Soleimani G, et al. Comparison of the Efficacy of Combination Therapy of Prednisolone - Acyclovir with Prednisolone Alone in Bell's Palsy. *Iran J Child Neurol* 2015;9(2):17-20.

Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos

Laryngeal papillomatosis: A rare cause of dysphonia in the child. Case series

Dra. Giselle Cuestas^a, Dra. Verónica Rodríguez^a, Dra. Flavia Doormann^a, Dr. Patricio Bellia Munzón^a y Dr. Gastón Bellia Munzón^b

RESUMEN

La papilomatosis laríngea juvenil es una enfermedad infrecuente causada por el virus del papiloma humano, principalmente, los tipos 6 y 11. Es el tumor laríngeo benigno más común en los niños.

Debe pensarse, en esta patología, en todo niño con disfonía persistente y progresiva, acompañada o no de estridor y dificultad respiratoria. La laringoscopia flexible con anestesia local permite visualizar las típicas lesiones de características verrugosas. El diagnóstico se confirma mediante la anatomía patológica.

El tratamiento existente es paliativo y consiste, principalmente, en la escisión quirúrgica de los papilomas para mantener la vía aérea sin obstrucción y mejorar la calidad de la voz, pero tiene una alta tasa de recidiva.

Se presentan 20 pacientes con papilomatosis laríngea juvenil. Se describen las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de esta patología.

Palabras clave: disfonía, papilomatosis laríngea, niño.

ABSTRACT

Juvenile laryngeal papillomatosis is an uncommon disease caused by human papilloma virus, mainly types 6 and 11. It is the most common benign laryngeal tumor in children.

This condition should be suspected in any children with persistent and progressive dysphonia with or without stridor and respiratory distress. Flexible laryngoscopy under local anesthesia allows to visualize the typical wart-like lesions. The diagnosis is confirmed by pathological anatomy.

Existing treatment is palliative and consists mainly of the surgical excision of the papillomas to maintain the airway without obstruction and to improve the quality of the voice, but it has a high rate of relapse.

We present 20 patients with juvenile laryngeal papillomatosis. We describe the clinical manifestations, the diagnostic methods and the treatment of this pathology.

Key words: dysphonia, laryngeal papillomatosis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e471>

Cómo citar: Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, et al. Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e471-e475.

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad infrecuente de la vía aéreo-digestiva que se caracteriza por la proliferación de lesiones epiteliales exofíticas, fundamentalmente, en la laringe.¹ Su prevalencia se estima en 1,45-2,93 cada 100 000 niños.² Esta enfermedad tiene un curso clínico impredecible, tendencia a la recurrencia y a la diseminación extralaríngea.³ La morbilidad puede ser significativa y ocasionar una obstrucción potencialmente mortal o progresar hacia el desarrollo de neoplasias malignas, principalmente, con el virus del papiloma humano (VPH) tipo 11.^{4,5}

En el 75% de los niños, los síntomas se inician antes de los 5 años.¹ Como las cuerdas vocales suelen ser la localización inicial y predominante, el llanto débil o la disfonía son los síntomas de presentación principales. La disfonía se caracteriza por ser persistente y progresiva, sin períodos de voz normal.

El retraso diagnóstico puede conducir a la obstrucción de la vía aérea superior. A medida que los papilomas aumentan su tamaño, comienzan a obstruir la vía aérea, lo que se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva y estridor inspiratorio de tono grave, que con la extensión de la enfermedad, puede ser bifásico. Otros síntomas son los ronquidos y apneas del sueño, la tos crónica, las infecciones respiratorias recurrentes, la disfagia y el retraso del crecimiento.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo. Todos los tratamientos disponibles, tanto médicos como quirúrgicos, son paliativos, enfocados en lograr una vía aérea segura, mejorar la calidad de la voz, disminuir la extensión de la enfermedad e incrementar el intervalo de tiempo entre las cirugías.⁶

a. Sección de Endoscopia Respiratoria, División de Otorrinolaringología.

b. 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: 1-11-2017

Aceptado: 22-12-2017

CASOS CLÍNICOS

Se presenta a 20 pacientes (13 femeninos) con PRR tratados por la Sección de Endoscopía Respiratoria entre octubre de 2000 y octubre de 2017.

Dos pacientes nacieron por cesárea. Cuatro madres refirieron citología cervical positiva para VPH. Un paciente presentaba serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana y otro tenía tuberculosis laríngea al momento del diagnóstico.

En 19 casos, el síntoma de presentación principal fue la disfonía. El restante paciente presentó dificultad respiratoria grave, que requirió intubación endotraqueal. Cuatro pacientes presentaron, además, estridor inspiratorio. La edad al inicio de las manifestaciones clínicas varió desde el nacimiento hasta los 12 años.

Todos los pacientes fueron evaluados con endoscopía con anestesia local (con fibra óptica flexible) y con anestesia general (con instrumental rígido) para determinar la extensión de la lesión (compromiso de la vía aérea inferior y/o del esófago) (Figura 1). Se tomaron muestras para la anatomía patológica.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 3,5 años (rango: de 8 meses a 12 años). El intervalo entre los primeros signos y/o síntomas clínicos y el diagnóstico varió de 1 mes a 3 años.

El tratamiento en todos los casos consistió en

la exéresis de las lesiones mediante microcirugía laríngea con instrumental frío. El número de intervenciones por paciente varió de 1 a 20 (menos de 10 cirugías: 16 pacientes; más de 10 cirugías: 4 pacientes).

Dos pacientes, que necesitaban cirugías frecuentes para mantener permeable la vía aérea, recibieron tratamiento médico adyuvante: cidofovir intralesional (5mg/ml cada 2-3 semanas, 5 dosis) y bevacizumab intralesional (25mg/ml cada 2 semanas, 4 dosis) (Figura 2).

Dos pacientes, con microcirugías laríngeas previas en otra institución, presentaban sinequia de la comisura anterior como complicación posquirúrgica. Además, padecían apneas del sueño debido a la hipertrofia amigdalina no diagnosticada, las cuales se resolvieron tras la amigdalectomía.

La anatomía patológica fue concordante con papilomatosis. Se realizó la tipificación viral en 4 pacientes: se identificó, en 2 casos, el VPH-11; en un caso, el VPH-6 y 11; y en el restante, el VPH-6 y 18.

Tres pacientes (15%) presentaron diseminación extralaríngea: al paladar, a la hipofaringe y a la tráquea (Figura 3).

El tiempo medio de seguimiento fue de 3 años. Ninguno de los pacientes requirió traqueotomía. En 15 casos, se logró una buena calidad de la voz. Cinco pacientes permanecen con disfonía.

FIGURA 1. Imágenes endoscópicas de pacientes con papilomatosis laríngea



A y B. Compromiso de las cuerdas vocales. C. Lesión que obstruye la glotis. D. Imagen ampliada de las lesiones papilomatosas de aspecto verrugosas, blanco-rosadas, semejantes a "frambuesas"

DISCUSIÓN

El VPH se transmite verticalmente de la madre al hijo en el canal de parto (infección genital activa o latente). También la transmisión puede ser transplacentaria (1%).¹

Si bien la infección se produce en el nacimiento o antes, la mayoría de los pacientes no presentan los síntomas inmediatamente. En nuestra serie, solo 4 pacientes presentaron llanto débil desde el nacimiento.

Debido al sutil comienzo de los síntomas y a la falta de sospecha clínica en los niños y, más aún, en los lactantes, el diagnóstico de papilomatosis, a menudo, se demora. Lo habitual es que se diagnostique entre los 2 y los 5 años de edad, un año después del comienzo de los síntomas, cuando la disfonía es marcada o comienza el estridor y la obstrucción respiratoria.⁷

En nuestros casos, el intervalo promedio entre los primeros signos clínicos y el diagnóstico fue de 1 año, y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 3 años.

El primer síntoma de alerta es siempre la disfonía. La voz suele describirse como ronca o

débil y varía poco a lo largo del día. En ocasiones, aparece disnea, que suele ser progresiva, pero puede descompensarse rápidamente en el curso de una infección de la vía aérea superior. Otro signo de alerta es el estridor, que suele ser inspiratorio.

No es infrecuente el diagnóstico de asma, nódulos vocales, crup, alergia o bronquitis antes del diagnóstico definitivo. Hay que mantenerse atentos ante síntomas respiratorios recurrentes o progresivos, que no siguen el curso natural de las enfermedades más comunes y no mejoran con el tratamiento convencional.⁸

Si bien la mayoría de las disfonías infantiles se deben a la mala utilización de la voz, es importante evaluar la vía aérea para excluir una patología tumoral, parálisis cordal, anomalías congénitas (como quistes y membranas), entre otras causas. El estudio laringoscópico puede ofrecer un diagnóstico precoz y evitar, así, el desarrollo de complicaciones.

La laringoscopia flexible con anestesia local permite visualizar las típicas lesiones planas o vegetantes, muy vascularizadas, de características

FIGURA 2. Imagen del preoperatorio (A) y del posoperatorio inmediato (B) de la microcirugía laríngea de resección de las lesiones papilomatosas. C. Inyección de bevacizumab intralesional en la cuerda vocal derecha



FIGURA 3. A. Papilomas en la glotis y en la hipofaringe (flecha). B. Papiloma en la tráquea (flecha)



verrugosas blanco-rosadas (semejantes a “frambuesas” o “racimos de uvas”). Es importante realizar una evaluación endoscópica bajo anestesia general para determinar la extensión de la lesión.⁷ Se debe solicitar una tomografía computada de tórax para identificar el compromiso pulmonar (< 1%), principalmente, cuando se observa extensión traqueal (8%) y/o bronquial (3%) de los papilomas.¹ El diagnóstico de certeza lo proporciona la biopsia, que permite el estudio histopatológico de la lesión y, eventualmente, la tipificación del VPH.³

La evolución natural puede ser impredecible: puede remitir espontáneamente, mantenerse estable o presentar un crecimiento agresivo, si bien lo más frecuente es la remisión espontánea conforme aumenta la edad y tras numerosas intervenciones para la exéresis de las lesiones.⁸

En el 30% de los niños, se ha documentado la diseminación hacia la tráquea, los bronquios, los pulmones, el esófago y la cavidad oral, y en raros casos (1%) de larga evolución, la degeneración maligna de PRR en carcinoma escamoso.^{1,7}

La edad de aparición es el factor más importante para el pronóstico de la progresión de la PRR; antes de los 3 años, sugiere un pronóstico agresivo.^{5,9} La realización de la traqueotomía facilita la diseminación, por lo tanto, debe evitarse.¹⁰ También el serotipo viral estaría relacionado con la gravedad de la enfermedad y el curso clínico. La presencia del VPH-11 en los papilomas se asocia a la enfermedad más agresiva.^{5,9} Dos de nuestros pacientes con compromiso extralaringeo presentaron VPH-11 y el restante, VPH-6 y 18.

El mantenimiento de una vía aérea adecuada es la razón principal para la intervención. La resección completa de todos los papilomas es poco realista e innecesaria. Los intentos excesivos de eliminar todos los papilomas visibles en cada operación pueden conducir a un daño permanente de la laringe, lo que resulta en disfonía por sinequias o estenosis laríngea.¹¹

Las terapias adyuvantes se indican cuando se precisan más de cuatro intervenciones al año, existe compromiso extralaringeo y/o crecimiento rápido con obstrucción respiratoria y en menores de 2 años.¹ Existen controversias sobre la efectividad y los efectos secundarios de los diversos agentes adyuvantes. El más utilizado es el cidofovir (antiviral). No todos los niños experimentan resultados exitosos y su uso no está exento de riesgos. Se han informado efectos cancerígenos en estudios en animales y

transformación maligna en pacientes con PRR que recibieron cidofovir intralesional en altas dosis.¹² El bevacizumab intralesional (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular) parece ser una opción terapéutica segura y eficaz. La vascularización sería un factor determinante en la rapidez con la que los papilomas reaparecen y el bevacizumab funcionaría como un inhibidor de la angiogénesis y obstaculizaría el crecimiento de papilomas.^{2,12}

La mayor esperanza reside en la vacuna cuadrivalente contra los subtipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. La vacunación tanto de las mujeres como de los varones antes de comenzar la vida sexual activa promete disminuir notablemente la incidencia de la PRR.^{13,14}

Es fundamental reconocer los trastornos de la voz y evaluar la vía aérea en todo lactante o niño con disfonía persistente, a fin de establecer el diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado. La demora en el diagnóstico puede tener consecuencias clínicas negativas debido a la progresión de la enfermedad.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. En: Monnier P, ed. *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. Págs.220-7.
2. Marsico M, Mehta V, Chastek B, et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;41(5):300-5.
3. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med* 2017;126:116-21.
4. Onyirioha K, Seguias L. A 16-year-old boy with a rare respiratory papillomatosis complication. *Pediatr Ann* 2016;45(3):e78-80.
5. Xiao Y, Wang J, Han D, et al. A case of the intrapulmonary spread of recurrent respiratory papillomatosis with malignant transformation. *Am J Med Sci* 2015;350(1):55-7.
6. Rodríguez H, Cuestas G, Álvarez M, et al. Papilomatosis respiratoria recurrente con compromiso pulmonar y de la pared torácica: una rara complicación en un adolescente. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2017. [En prensa]
7. Cuestas G, Rodríguez D'Aquila JA, Rodríguez D'Aquila M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis in children. En Welch D, ed. *Voice Disorders: Epidemiology, treatment approaches and long-term outcomes*. New York: Nova Science Publisher; 2016. Págs.17-32.
8. Fita AM, Díaz Manzano JA, Reyes Domínguez SB, et al. Disfonía infantil precoz como síntoma de alerta de la papilomatosis laríngea juvenil. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(3):211-2.
9. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:731-8.
10. Wang J, Han DM, Ma LJ, et al. Risk factors of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis in the lower

- respiratory tract. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(19):3496-9.
11. Willging JP. Laryngeal neoplasms. En: Myers C, Cotton R, Shott S, eds. *The pediatric airway. An interdisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1995. Págs.263-76.
 12. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, et al. Use of adjuvant intra lesional bevacizumb for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139(5):496-501.
 13. Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(6):1357-62.
 14. Katsuta T, Miyaji Y, Offit PA, et al. Treatment with quadrivalent human papillomavirus vaccine for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: Case report and review of the literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(4):380-5.
 15. Silva L, Gonçalves CP, Fernandes AM, et al. Laryngeal papillomatosis in children: The impact of late recognition over evolution. *J Med Virol* 2015;87(8):1413-7.

Hidatidosis en niños de la Provincia de Buenos Aires

Hydatid disease in children of Buenos Aires Province

Dra. Pilar Álvarez^a, Bioquímico Nicolás Castiglione^a,
Técnico Superior en Estadística Sergio Moreno^a y Dr. Jorge Bolpe^a

RESUMEN

La hidatidosis es una zoonosis parasitaria causada por *Echinococcus granulosus*. Es endémica en Argentina y en la Provincia de Buenos Aires, especialmente al sur de la cuenca del río Salado. Durante 2014 y 2016, se notificaron al Departamento de Zoonosis Rurales 479 casos de hidatidosis; el 12,1% fueron casos confirmados en menores de 18 años de edad.

El 59% correspondió al sexo masculino y el grupo de 13 a 17 años fue el más prevalente (47%). El 64% tuvo afectación hepática; 22%, pulmonar; 5%, hepatopulmonar; 5%, esplénica y 4%, cerebral. El 33% de los casos fueron asintomáticos. El 60% residía en el área urbana y, de estos, un 20% no presentó nexo epidemiológico.

Esta es una enfermedad de denuncia obligatoria y existen programas provinciales y nacionales que contemplan acciones gratuitas tendientes a controlarla, pero, a pesar de esto, continúa siendo un problema de difícil solución.

Palabras clave: hidatidosis, niño.

ABSTRACT

Hydatidosis is a parasitic zoonosis caused by *Echinococcus granulosus*. It is endemic in Argentina and in the province of Buenos Aires, especially to the south of the Rio Salado basin. During 2014 and 2016, the Department of Rural Zoonoses was notified of 479 cases of hydatidosis, with 12.1% confirmed in children under 18 years of age.

Fifty-nine percent corresponded to males and the group of 13 to 17 years was the most prevalent one (47%). Sixty-four percent had liver involvement, 22% pulmonary involvement, 5% hepatopulmonary involvement, 5% splenic involvement and 4% cerebral involvement. Thirty-three percent of the cases were asymptomatic. Sixty percent resided in urban areas and of these 20% did not present an epidemiological link.

This is a disease of mandatory reporting and there are provincial and national programs that contemplate free actions tending to control it, but despite this, it continues to be a difficult problem to solve.

Key words: hydatidosis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e476>

Cómo citar: Álvarez P, Castigliones N, Moreno S, et al. Hidatidosis en niños de la Provincia de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e476-e481.

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis intestinales se encuentran ampliamente distribuidas en el mundo, con mayor prevalencia en los países en desarrollo. Sobre todo, afectan a los niños, en los que, además, provocan una disminución del desarrollo físico y mental, situación que puede potenciarse enormemente cuando se suma a un estado nutricional deficiente.¹

La hidatidosis es una de las zoonosis parasitarias más importantes en el Cono Sur americano, causada por cestodos del género *Echinococcus*.

El ciclo del *E. granulosus* incide, sobre todo, en áreas rurales y donde la cría del ganado constituye una actividad económica importante. El hombre actúa como huésped intermediario al ingerir accidentalmente los huevos del parásito (eliminados por la materia fecal de los perros infectados) a través de las manos, hábitos de pica, geofagia, ingesta de verduras mal lavadas o por contacto estrecho y descuidado con el animal (dejarse lamer, darle besos). Este es el motivo por el que se estima que, en la niñez, se adquiere la infección con más frecuencia.²

Está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una de las principales parasitosis desatendidas a nivel mundial.³

En Argentina, la hidatidosis (equinocosis quística –EQ–) está distribuida en todo el territorio nacional y es una zoonosis de denuncia obligatoria. Tiene mayor prevalencia en las zonas rurales, especialmente, en las de cría de ovinos y caprinos, con infraestructura

a. Departamento de Zoonosis Rurales de la Provincia de Buenos Aires, Azul, Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Pilar Álvarez:
alvarezpilar3@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-7-2017
Aceptado: 27-11-2017

sanitaria deficiente (sin salas de faena, redes de agua potable, pozos para la eliminación de vísceras, etc.), escaso conocimiento de la enfermedad y una población de perros sin atención veterinaria.⁴

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la incidencia de hidatidosis en niños de 0 a 17 años en la Provincia de Buenos Aires y analizar las características epidemiológicas de los casos notificados al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) y al Sistema Nacional de Vigilancia por Laboratorios (SIVILA).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron los datos provenientes de la notificación de casos de hidatidosis comunicados al Departamento de Zoonosis Rurales de la Provincia de Buenos Aires en el período comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2016 por medio de la ficha de notificación obligatoria provincial (véase *Anexo*).

Se seleccionaron las fichas correspondientes a los niños de 0 a 17 años y 11 meses con diagnóstico sospechoso o confirmado de la enfermedad.

Caso sospechoso

- Toda persona sintomática o no con presencia de masa quística (única o múltiple) localizada en el abdomen, el tórax o en otra localización y asociada con antecedentes epidemiológicos.
- Toda persona sospechosa de hidatidosis por catastros poblacionales efectuados por ecografía.

Caso confirmado

- Todo caso sospechoso con la confirmación diagnóstica por imágenes y/o por diagnóstico serológico o por la visualización directa por microscopía de protoescolices o ganchos del cestode, restos de membrana y/o estudio histopatológico de la pieza extraída por cirugía.

Nexo epidemiológico

- Vivir o haber vivido, trabajar o haber trabajado en una zona rural o periurbana y si cría o crió animales, como caprinos, ovinos, bovinos o porcinos, y/o poseer un perro alimentado con vísceras crudas.

Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis de datos el programa Epi Info 7.0.

RESULTADOS

Durante los años 2014 y 2016, se notificaron al Departamento de Zoonosis Rurales de la Provincia de Buenos Aires 479 casos de hidatidosis, de los cuales 58 (12,1%) correspondieron a pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de la enfermedad.

En la figura 1, se detalla la ubicación geográfica de los casos reportados: 49 (84,5%) residían en municipios de la zona de máximo endemismo ubicada al sur del río Salado; 9 casos (15,5%) se registraron en el área de mínima; 6 en La Plata y 3 en municipios del conurbano bonaerense.⁸

El 59% (34 pacientes) de los casos de niños y adolescentes fueron de sexo masculino, y un 41%, de sexo femenino (24 niñas).

El mayor número de casos (47%) se registró en el grupo etario de 13 a 17 años y, en menor número y proporción, en los grupos de 6 a 12 (34%) y de 0 a 5 años (19%), respectivamente.

El 32,75% de los casos fueron asintomáticos, en los que el diagnóstico se realizó por hallazgos ecográficos o en la radiografía de tórax. Entre los síntomas que motivaron la consulta de los pacientes, se reportaron, en primer lugar, la masa palpable (57%), dolor abdominal, abdomen agudo por rotura de quiste, ictericia, convulsiones en los casos de presentación cerebral, tos y derrame pleural en los casos pulmonares y un caso de anafilaxia secundario a una ruptura luego de un trauma.

Con respecto a la localización de los quistes, el 64% de los casos tuvo afectación hepática exclusiva; el 22%, pulmonar; un 5%, combinación hepatopulmonar; un 5%, esplénico y 4%, cerebral.

Según la presentación, el 78% de los casos presentó un quiste único y un 22%, quistes múltiples.

Del análisis de las fichas de notificación obligatoria, se destacan los siguientes datos: el 60% de la población en estudio residía en una zona urbana; un 31%, en una zona rural; un 5%, periurbana, y un 4% de las notificaciones no especificaron el área de residencia.

Del total de los pacientes que residían en zona urbana,

- un 51% tuvo nexo epidemiológico comprobable;
- un 20% no presentó nexo epidemiológico comprobable.
- en un porcentaje importante de las fichas, se omitió o no se especificó correctamente la información requerida para establecer dicho nexo (29%).

DISCUSIÓN

Se estima que, aproximadamente, el 30% del territorio nacional es asiento del ciclo zoonótico del *Echinococcus granulosus*, lo que representa un área endémica de alrededor de 1 211 912 km². La superficie comprometida no es uniforme, pues existen provincias con endemismo en toda su extensión y otras en forma parcial.

La cantidad de niños que están en riesgo de contraer la infección es 408 083 en 20 jurisdicciones provinciales, y se estima que, cada año, se incorpora una cohorte de 70 911 susceptibles.⁵

La Provincia de Buenos Aires posee una superficie de 307 571 km², la más extensa de la República Argentina, y en ella habitan, de acuerdo con el Censo de 2010, el 39% de la población del país, 15 625 084 habitantes, distribuidos en 134 municipios. Alrededor del 96,4% de la población de la Provincia de Buenos Aires reside

en áreas urbanas y el 3,6%, en el área rural, con 562 503 habitantes, en localidades de menos de 2000 habitantes y población dispersa.⁶

De acuerdo con la información proveniente del SNVS, en los años 2015 y 2016, el mayor número de casos de hidatidosis notificados en el país hasta la semana 46 se registró en la Provincia de Buenos Aires. Esto constituye cerca del 24% del total de casos de Argentina y supera, inclusive, la totalidad de los casos comunicados por las 6 provincias que integran el sur argentino.⁷

La casuística de hidatidosis por municipio determina dos grandes áreas en nuestra provincia: una de alto endemismo al sur de la cuenca del río Salado y otra área de bajo endemismo al norte de este.⁸ Estudios de prevalencia realizados en la población rural en el área de máxima endemia demostraron una tasa de infección humana de 0,83%.⁹ Estudios más recientes de búsqueda de portadores asintomáticos de quistes hidatídicos

FIGURA 1. Hidatidosis. Años 2014-2015-2016. Casos notificados por partidos en la Provincia de Buenos Aires



Fuente: División Zoonosis Rurales

por ultrasonografía en población rural infantil bonaerense mostraron tasas de infección humana del 0,4%,¹⁰ lo que coincidió con los estudios realizados en la Provincia de Río Negro.¹¹

La población canina en riesgo de hidatidosis en nuestra región es mayor de 500 000 perros, con una prevalencia establecida cercana al 12% por medio de la vigilancia con bromhidrato de arecolina.¹²

Debido a que esta es una enfermedad crónica, silente hasta estadios avanzados y que afecta, principalmente, a personas residentes en zonas rurales con menor acceso a centros de salud, muchas veces, el diagnóstico es tardío y se realiza cuando se presentan complicaciones o los quistes son de gran tamaño y requieren de una resolución quirúrgica, lo que genera alto riesgo para el paciente, posibilidad de secuelas y un gasto estimado de 4400 dólares por cada caso.^{13,14}

El tratamiento médico es de elección en pediatría y se realiza con albendazol (de provisión gratuita y distribuida a través de los Departamentos de Zoonosis) y el tratamiento quirúrgico se reserva para casos de quistes complicados, quistes mayores de 7 cm o fallas en el tratamiento médico.¹⁵

Del análisis de los datos obtenidos, se destaca que la mayoría de los niños afectados se encuentran en la franja etaria de 13 a 17 años. Esto podría corresponder, principalmente, a que los quistes hidatídicos son de lento crecimiento (aprox. 1 cm por año) y, por ende, la enfermedad se manifiesta en períodos más avanzados de edad.

En nuestro trabajo, se observa que la localización más frecuente de los quistes continúa siendo la hepática (64%), en su mayoría, de presentación única (78%). La presentación pulmonar es la segunda en frecuencia con un 22% de casos y llama la atención que un 4% en la serie estudiada es cerebral. Esto es de importancia por la gravedad, la escasa respuesta al tratamiento médico¹⁶ y las secuelas que conlleva, muchas veces, el tratamiento quirúrgico.

Un 20% de los casos de residencia urbana no presenta nexo epidemiológico. Este aspecto justificaría la realización de un estudio de prevalencia de equinococosis canina en perros de hábitat urbano y periurbano, que podrían contaminar predios recreativos, como areneros, plazas, parques, etc., de municipios de la zona de máxima endemia, y, adicionalmente, teniendo en cuenta el riesgo de hidatidosis como enfermedad alimentaria,⁵ incluir en la investigación huertas

periurbanas de producción de vegetales que proveen de frutas y verduras al comercio local para poder implementar acciones preventivas.

En el año 1948, en la Provincia de Buenos Aires, se sancionó la Ley 5220, que contemplaba las acciones necesarias para la lucha contra la hidatidosis, y el desarrollo del Programa Provincial de Hidatidosis, que ejecutaba el Departamento de Zoonosis Rurales, perteneciente al Ministerio de Salud, con acciones de distribución gratuita de antiparasitario para caninos (praziquantel) para disminuir la biomasa parasitaria y reducir la contaminación ambiental, provisión de medicamentos (albendazol, praziquantel) para el tratamiento de todos los casos confirmados, educación para la salud y confirmación diagnóstica por estudios serológicos de laboratorio; sin embargo, continúa siendo un importante problema de salud en nuestra provincia y que aún no se ha logrado controlar.

Todo caso sospechoso de hidatidosis se debe notificar a través del módulo C2 del SNVS y efectuar la investigación epidemiológica, completando la planilla de investigación epidemiológica complementaria (véase el *Anexo*).

Cabe notar que, siendo la hidatidosis una enfermedad de notificación obligatoria, un porcentaje importante de las fichas están confeccionadas de manera inadecuada, con omisiones que impiden el correcto análisis de la situación epidemiológica y tratamiento estadístico, lo que limita abordar un diagnóstico de situación para una planificación superadora de las acciones de control, que deberían incluir la reducción de la biomasa parasitaria en los perros, la detección precoz y el tratamiento de portadores, en particular, en niños de edad escolar por encuestas ecográficas, la educación sanitaria y las mejoras de faena doméstica en establecimientos rurales.

CONCLUSIONES

La incidencia de hidatidosis en la Provincia de Buenos Aires en la población de 0 a 17 años en el período 2014-2016 fue de 2 casos cada 100 000 habitantes.

Los casos reportados residían, en su mayoría, en municipios de la zona de "máximo endemismo", localizados al sur de la cuenca del río Salado y, teniendo en cuenta la edad de los casos, se infiere que, en la actualidad, persisten las condiciones de mantenimiento del ciclo de transmisión en dicha área. ■

REFERENCIAS

- Juárez M, Rajal V. Parasitosis intestinales en Argentina: principales agentes causales encontrados en la población y en el ambiente. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(3):191-204.
- Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso sobre enfermedades infecciosas regionales en la Argentina. Recomendaciones. Año 2012-13. [Acceso: 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_patologia_regional.pdf.
- Budke CM, White AC Jr, Garcia HH. Zoonotic Larval Cestode Infections: Neglected, Neglected Tropical Diseases? *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3(2):e319.
- Enfermedades Infecciosas: Hidatidosis. Guía para el equipo de salud N.º 11. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación. 2012. [Acceso: 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000797cnt-2012-03-29_hidatidosis-guia-medica.pdf.
- Guarnera E. Hidatidosis en Argentina. Carga de enfermedad. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 2009.
- Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo nacional de población, hogares y viviendas 2010: censo del Bicentenario: Resultados definitivos. Buenos Aires: INDEC, 2012. [Acceso: 28 de noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/poblacion/censo2010_tomo1.pdf.
- Hidatidosis. Casos acumulados hasta la semana 46, semana epidemiológica, país Argentina, por provincia. Años 2015-2016. *Boletín Integrado de Vigilancia* 2016;340(SE51):80.
- Bolpe J, Duarte M, Benitez M, et al. Hidatidosis Humana en Provincia de Buenos aires- Análisis de la casuística registrada en el período 1984/94. 1.º Congreso Argentino de Zoonosis. 1.º Congreso Latinoamericano de Zoonosis. Asociación Argentina de Zoonosis; 14-17 de agosto de 1995; Buenos Aires; 1995. Pág.154.
- Bolpe J, Duarte M. Epidemiología de la hidatidosis en la Provincia de Buenos Aires. 1.º Congreso Argentino de Zoonosis. 1.º Congreso Latinoamericano de Zoonosis; Asociación Argentina de Zoonosis; 14-17 de agosto de 1995; Buenos Aires; 1995. Pág.147.
- Palazzo A, Statti M, Rae E, et al. Hidatidosis: encuesta ultrasonográfica en población rural infantil bonaerense. *Rev Argent Zoonosis Enferm Infec Emerg* 2015;10(2):18-23.
- Larriou E, Del Carpio M, Mercapide CH, et al. Programme for ultrasound diagnoses and treatment with albendazole of cystic echinococcosis in asymptomatic carriers: 10 years of follow-up of carks. *Acta Trop* 2011;117(1):1-5.
- Bolpe J, Duarte M de lo A, Osorio J. Estudio de Infección por *Echinococcus granulosus* en perros residentes en zona suburbana de distintos Municipios del área endémica de la Provincia de Bs. As. 1.º Congreso Argentino de Zoonosis. 1.º Congreso Latinoamericano de Zoonosis. Asociación Argentina de Zoonosis; 14-17 de agosto de 1995; Buenos Aires; 1995. Pág.155.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Oficina Regional para América Latina y el Caribe FAO/RLC. Estimación del impacto económico de la equinocosis quística en el cono sur (Argentina, Brasil, Chile y Uruguay). Junio de 2007. [Acceso: 30 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/826f/3f3aeb411c42a2e3b0ea0854cb07a675508b.pdf>.
- Venegas J, Espinoza S, Sánchez G. Estimación del impacto económico de la equinocosis quística en Chile y análisis de las posibles causas que han dificultado su erradicación. *Rev Med Chile* 2014;142(8):1023-33.
- Berberian G, Rosanova MT, Inda L, et al. Hidatidosis en niños: experiencia en un hospital de alta complejidad fuera del área endémica. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):282-6.
- Jung-Cook H. Pharmacokinetic variability of anthelmintics: implications for the treatment of neurocysticercosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(1):21-30.
- Larriou E, del Carpio M, Salvitti J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis en población escolar: informe preliminar. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(6):448-55.

ANEXO
Ficha de notificación de casos de hidatidosis

Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires
Departamento de Parasitología
 Calle 1400 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 CP 1043 - Teléfono 5711-1111

FICHA DE NOTIFICACIÓN DE CASOS DE HIDATIDOSIS

1. DATOS DEL SUJETO

Apellido: _____ Nombre: _____ Sexo: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Fecha de ingreso: _____
 Lugar y fecha de ingreso: _____
 No. _____ Tel. _____ Edad: _____

2. DESCRIPCIÓN DE SÍNTOMAS

Apetito: normal _____
 Fecha de comienzo: _____ Sexo: _____ Edad: 0-4 5-14 15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 85-94 95-100
 Duración: _____ Tel. diagnóstico: _____
 Antecedentes de procesos similares: _____
 Otros: Fiebre Puntos Prurito

3. EXAMEN CLÍNICO

Fecha de inicio de los síntomas: _____ Fecha de examen: _____
 Tipo de examen: _____
 Antecedentes: Vómitos Heces
 Localización de signos: Abdomen Pectoral Anus Otro: _____
 Características: Subcutánea Intra-abdominal Quistes Masa
 Investigado por: _____
 No. _____ Lugar: _____ Tel. _____

4. HISTORIA PRECEDENTE DEL CASO

Origen: _____ Lugar de origen: Urbano Periurbano Rural
 Lugar de nacimiento: Urbano Periurbano Rural ¿Pasó algún tiempo en el extranjero? Sí No
 ¿Pasó algún tiempo en el extranjero? Sí No
 ¿Alguna exposición a animales vivos? Sí No

5. EXAMENES DE LABORATORIO

Fecha de inicio de síntomas: _____ Fecha de examen: _____
 Tipo: _____

6. TRATAMIENTO RECIBIDO (SI, INDICAR)

Antibióticos: Sí No Anticépticos: Sí No
 Otros: _____
 Lugar: _____ Fecha: _____ No. _____
 Médico: Sí No Hospital: No

7. OBSERVACIONES Y CALIFICACIÓN DEL CASO

Fecha de notificación: Sí No Lugar: Sí No
 Clasificación: No clasificada Definitiva Suspecta
 Fuente: Sí No Lugar: Sí No

Bronquiolitis obliterante posinfecciosa

Postinfectious bronchiolitis obliterans

Comité Nacional de Neumonología

RESUMEN

La bronquiolitis obliterante es una enfermedad pulmonar crónica infrecuente y grave producto de una lesión del tracto respiratorio inferior.

En nuestro país, es más frecuente observarla secundaria a una lesión viral grave, en especial, por adenovirus.

La bronquiolitis obliterante se caracteriza por la oclusión parcial o total del lumen de los bronquiolos respiratorios y terminales por tejido inflamatorio y fibrosis, que produce la obstrucción crónica de la vía aérea.

Este consenso discute el estado actual del conocimiento en las diferentes áreas de la bronquiolitis obliterante secundaria a una lesión infecciosa.

Palabras clave: bronquiolitis obliterante, adenovirus, bronquiectasia, lactante, pruebas de función respiratoria.

ABSTRACT

Bronchiolitis obliterans is an uncommon and severe chronic lung disease due to lower respiratory tract injury. In our country, it is more frequent to observe it secondary to a severe viral injury, especially by Adenovirus.

Bronchiolitis obliterans is characterized by partial or total occlusion of the lumen of the respiratory and terminal bronchioles by inflammatory tissue and fibrosis producing chronic obstruction of the airway.

This consensus discusses the current state of knowledge in the different areas of bronchiolitis obliterans due to an infectious lesion.

Key words: bronchiolitis obliterans, adenovirus, bronchiectasis, infant, respiratory function tests.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S48>

Cómo citar: Comité Nacional de Neumonología. Bronquiolitis obliterante posinfecciosa. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 3:S48-S58.

*Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*

Actualización en reanimación cardiopulmonar neonatal

Update on neonatal cardiopulmonary resuscitation

Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)

RESUMEN

Presentamos la actualización de las recomendaciones nacionales en reanimación neonatal elaboradas por el Área de Trabajo en Reanimación Neonatal del Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Estas recomendaciones son originales y, en su elaboración, hemos tenido en cuenta la mejor evidencia disponible reunida por el Comité Internacional de Enlace en Reanimación (*International Liaison Committee On Resuscitation Guidelines*; ILCOR, por sus siglas en inglés), así como una revisión exhaustiva de bibliografía y discusiones en el área para definir temas controvertidos. Describimos y analizamos conceptos destacados y los principales cambios. Estas recomendaciones se refieren al apoyo durante la transición del nacimiento y a la reanimación de recién nacidos, haciendo foco en la seguridad y la efectividad. Incluimos una sección sobre la importancia del trabajo en equipo y su impacto en los resultados cuando se procede con una organización adecuada.

Palabras clave: reanimación cardiopulmonar, apoyo vital, recién nacido, guía de práctica clínica.

ABSTRACT

An update of the national recommendations on neonatal resuscitation elaborated by the Neonatal Resuscitation Work Area of the Fetal-Neonatal Studies Committee (CEFEN) of the Argentine Society of Pediatrics (SAP) is presented. These recommendations are original and in their elaboration, we have taken into account the best available evidence gathered by the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) as well as an exhaustive review of publications and discussions in the area to define controversial issues. Relevant concepts and major changes are described and analyzed. These recommendations refer to support for the transition at birth and to resuscitation of newborns, focusing on safety and effectiveness. We include a section on the importance of teamwork and its impact on results when we proceed with an adequate organization.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, life support, newborn, clinical practice guidelines.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S59>

Cómo citar: Área de Trabajo de Reanimación Neonatal – Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN). Actualización en reanimación cardiopulmonar neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 3:S59-S70.

*Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*

Consideraciones para una corticoterapia segura

Considerations for safe glucocorticoid therapy

Comité Nacional de Endocrinología

RESUMEN

Los glucocorticoides sintéticos tienen innumerables aplicaciones terapéuticas y son frecuentemente utilizados en la práctica médica. Los cambios en la gran variedad de moléculas sintéticas y las distintas vías de administración hacen que existan diferencias en cuanto a la acción antiinflamatoria, a la acción terapéutica y a los efectos mineralocorticoideos.

Los endocrinólogos son consultados, en general, para evaluar el descenso paulatino del tratamiento, más que para indicarlo. Se presenta información general y consejos prácticos para el pediatra, para minimizar los efectos adversos y las consideraciones a tener en cuenta para la suspensión del tratamiento.

Palabras clave: glucocorticoides, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

ABSTRACT

Synthetic glucocorticoids have innumerable therapeutic applications and are frequently used in medical practice. Changes in the wide variety of synthetic molecules and the different routes of administration cause differences in anti-inflammatory action, therapeutic action and mineralocorticoid effects.

Endocrinologists are generally consulted to evaluate the gradual decline in treatment, rather than to indicate it. We present general information and practical advice to the pediatrician to minimize the adverse effects and considerations to be taken into account for the suspension of treatment.

Key words: glucocorticoids, drug-related side effects and adverse reactions.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S71>

Cómo citar: Comité Nacional de Endocrinología. Consideraciones para una corticoterapia segura. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 3:S71-S76.

*Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*

Resolución del caso presentado en el número anterior Dermatitis en un lactante, no siempre benigna *Dermatitis in an infant, not always benign*

Dra. Natalia Bejarano Ramírez,^a Dra. Julia Pareja Grande,^a Dra. Pamela Zamberk Majlis,^b
Dra. Pilar Cortina de la Calle,^b y Dr. Francisco J. Redondo Calvo^c

Histiocitosis de células de Langerhans

Caso clínico

Un niño de 6 meses, con antecedentes personales de prematuro tardío de bajo peso para la edad gestacional (gemelar), consulta por la aparición de lesiones papulares rosado-amarillentas descamativas en el tronco, la espalda y la cara desde hace 1 mes (*Figura 1*).

En los últimos 10 días, se aprecia extensión de dichas lesiones hacia las axilas, las ingles y la región anogenital. La familia no refiere fiebre acompañante ni otra clínica asociada. En la exploración, no se observan megalias abdominales.

Se realiza una biopsia cutánea, en la que se observan células largas ovoideas de bordes mal definidos, con citoplasma eosinófilo y núcleo excéntrico en forma de grano de café. Marcadores inmunohistoquímicos positivos para S100 y CD1a. Con microscopio electrónico, se observan gránulos de Birbeck en la mayoría de las células. El infiltrado se localiza en la epidermis y la dermis adyacente.

Con el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans, se realiza hemograma, función hepática, coagulación, orina, radiografía de tórax, ecografía abdominal y serie ósea, que son normales. Se procede al tratamiento conservador con corticoides tópicos en las lesiones cutáneas y seguimiento del paciente.

A los 12 meses de vida, presenta empeoramiento de las lesiones cutáneas (*Figura 2*), con afectación hematológica (anemia y trombopenia) y hepática. Se inicia un tratamiento citostático de 1^a y 2^a línea para histiocitosis, sin respuesta, y precisa trasplante alogénico de médula ósea del hermano gemelo. Evolución favorable, con desaparición de las lesiones cutáneas.

FIGURA 1. Lesiones en la espalda a los 6 meses de edad



- Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.
- Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.
- Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Correspondencia:

Dra. Natalia Bejarano Ramírez: nbejarano@sescam.jccm.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-3-2017

Aceptado: 22-8-2017

Cómo citar: Bejarano Ramírez N, Pareja Grande J, Zamberk Majlis P, et al. Dermatitis en un lactante, no siempre benigna. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):230-232.

Histiocitosis de células de Langerhans

La incidencia de la histiocitosis de células de Langerhans se estima en 5 casos/1 000 000 de habitantes al año. La etiopatogenia es desconocida, aunque se postula una alteración en la regulación del sistema inmunológico de los pacientes afectados, que conlleva la acumulación de macrófagos, células dendríticas y células derivadas de monocitos en diversos órganos y tejidos. Desde la primera clasificación en 1987, se han identificado una serie de nuevos hallazgos en cuanto al origen celular, la patología molecular y las características clínicas de los trastornos histiocíticos. Según los últimos artículos de revisión, se establece una nueva clasificación de histiocitosis sobre la base de histología, fenotipo, alteraciones moleculares y características clínicas y de imagen. Se describen cinco grupos de enfermedades: grupo L (histiocitosis relacionadas con Langerhans), grupo C (histiocitosis cutáneas y mucocutáneas), grupo M (histiocitosis malignas), grupo R (enfermedad de Rosai-Dorfman) y grupo H (linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos).¹

Las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes y, en más del 35-40% de los casos, suelen ser el primer signo de la enfermedad. Se caracterizan por pápulas rosado-amarillentas descamativas en áreas seboreicas del tronco, la cara y el cuero cabelludo, aunque también pueden observarse erosiones crónicas en la región retroauricular, las axilas, las ingles y la región anogenital. La distribución “en camiseta” de las lesiones, como en nuestro paciente, se ha descrito como patognomónica. En niños

pequeños, el diagnóstico diferencial incluye la dermatitis atópica/eczema, escabiosis y otros exantemas vesiculoampollosos, como la varicela. El diagnóstico se realiza sobre la base de la sospecha clínica y se confirma por biopsia. Histopatológicamente, se describe una proliferación de células dendríticas presentadoras de antígenos con características fenotípicas y ultraestructurales específicas. Las células de Langerhans son células largas y ovoideas, con bordes mal definidos y núcleo excéntrico en forma de grano de café. Presentan marcadores inmunohistoquímicos característicos (S100, CD1a, CD 45, HLA-DR, T200).² La infiltración puede limitarse a un órgano o ser diseminada (afectación hepática, pulmonar, sistema hematopoyético), lo que condiciona el pronóstico.³ En general, los niños con afectación cutánea localizada evolucionan bien, pero un pequeño porcentaje puede evolucionar a afectación multisistémica, como en nuestro caso, lo que obliga a un seguimiento estrecho del paciente.⁴ ■

REFERENCIAS

1. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672-81.
2. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(2):175-84.
3. Singh A, Mandal A, Singh L, et al. Delayed Treatment Response in a Neonate with Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis Case report and review of literature. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2017;17(2):e225-8.
4. Donadieu J, Heritier S. Histiocytose langerhansienne de l'enfant. *Presse Med* 2017;46(1):85-95.

FIGURA 2. Lesiones en la región inguinal a los 12 meses de edad



Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

CASO CLÍNICO

Paciente de 11 años y 5 meses, con un cuadro de 30 días de evolución con epistaxis inicial, luego astenia, adinamia y disnea de esfuerzo. Sin otros antecedentes de relevancia previos.

En el examen físico, presentaba tensión arterial con valores superiores al percentil 95. Sudoroso. Palpación dolorosa en el hipocondrio derecho. Fondo de ojo normal. Al colocar el monitoreo multiparamétrico, se constata, en el electrocardiograma, el doble de la frecuencia cardíaca que la del oxímetro de pulso (*Figura 1*) y la del examen físico.

Radiografía de tórax con cardiomegalia. Cardiología informa electrocardiograma con frecuencia cardíaca (FC) de 110 latidos por minuto (lpm), PR 0,10'', eje QRS +70, QRS alternante, aumento de voltaje de R en precordiales izquierdas, progresión RS izquierda y, en el

ecocardiograma, miocardiopatía dilatada con disfunción leve del ventrículo izquierdo y fracción de acortamiento de 21%.

Análisis de laboratorio con resultados dentro de los parámetros normales. En la ecografía renal, se observa un tumor en ambas glándulas suprarrenales, que, junto con la tomografía computada de abdomen y la clínica, lleva al diagnóstico de feocromocitoma bilateral, confirmado en la cirugía, con evolución favorable y cese de la sintomatología.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Pulso alternante.
- Pulso paradójico.
- Pulso en martillo de agua.
- Pulso alternante por bigeminismo extrasistólico.
- Disociación electromecánica 2 a 1.

FIGURA 1. Foto del monitor del paciente



Obsérvese la diferencia entre la frecuencia cardíaca del electrocardiograma y la del oxímetro de pulso (círculos). El trazado oximétrico registra 2 tipos de pulsos díctros, uno de mayor y otro de menor amplitud.

Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

ARCH DIS CHILD. 2017 OCT;102(10):888-893.

Ahogamiento en la infancia: el rol de las enfermedades preexistentes

Drowning fatalities in childhood: the role of pre-existing medical conditions

Franklin RC, Pearn JH, Peden AE

Resumen

Objetivos: Este estudio es un análisis de la contribución de las enfermedades preexistentes al ahogamiento no intencional en niños (0 a 14 años), y de estrategias críticas de prevención con una exploración de temas sobre igualdad en la recreación.

Diseño: Auditoría transversal sobre el total de la población de Australia, de los datos demográficos, forenses y de los detalles situacionales en el lugar donde ocurrió el ahogamiento no intencional de niños de 0 a 14 años, durante el periodo del 1 de julio de 2002 al 30 de junio de 2012. Los datos se tomaron del Sistema de Información Forense Nacional de Australia. Se obtuvieron patrones específicos de las enfermedades por edad en la población general del Instituto Australiano de Salud y Bienestar.

Resultados: 468 niños se ahogaron durante el periodo del estudio. El 11,3% (53 casos) tenían una enfermedad preexistente; de ellos, 19 sufrían epilepsia, 13 autismo y 5 discapacidades intelectuales no específicas. La epilepsia es un factor de riesgo en la infancia en las muertes por ahogamiento con una prevalencia de 4,1% de los ahogamientos, comparado con 0,7%-1,7% en la población general de 0-14 años (riesgo relativo 2,4-5,8). La epilepsia se consideró como contribuyente en 16 de 19 casos (84,2% de los casos de epilepsia) con una edad mediana de 8 años. El asma y la discapacidad intelectual estuvieron poco representadas en la cohorte con ahogamiento.

Conclusión: Excepto para la epilepsia, esta investigación ha mostrado que el riesgo de ahogamiento durante actividades acuáticas no está aumentado en niños con enfermedades preexistentes. Estos niños pueden disfrutar las actividades acuáticas con supervisión adecuada.

Comentario

El ahogamiento no está suficientemente visibilizado en la población general y en la comunidad médica en

particular a pesar de que ocurren 360 000 muertes al año en el mundo por esta causa.

En la Región de las Américas representa la 4ª causa de muerte por lesión no intencional en niños de 5 a 9 años y la 3ª en niños de 10 a 19 años.¹ En Argentina el ahogamiento es la 4ª causa de muerte por lesión no intencional desde los 5 a los 19 años.²

Acorde a la importancia de este fatal evento la OMS publicó en mayo de 2017 una "Guía Práctica para Prevenir los Ahogamientos"³ y numerosas entidades científicas publicaron Consensos de prevención (SAP año 2009, A.A.P. año 2010).

El presente artículo analiza cuánto incide en la muerte por ahogamiento en niños la presencia de patologías preexistentes. Se estudiaron las causas de muerte de niños de 0 a 14 años durante 10 años (2002-2012) en Australia; de éstas se analizaron sólo las muertes por ahogamiento (inmersión en agua) y en ellas cuánto actuó como causal o coadyuvante una enfermedad preexistente.

Hallaron como estadísticamente significativo que sólo la epilepsia sería un factor de riesgo, en contraposición a otras como asma o déficits intelectuales, en los que sorprendentemente se vio disminuido el riesgo (probablemente por menor exposición al medio acuático).

Cuando se estudian las causas de muerte en niños epilépticos, se observa que la única causa de muerte por lesión no intencional que presenta mayor incidencia en estos niños que en la población general es el ahogamiento.⁴

En las Escuelas de Guardavidas se estudian en capítulo aparte las enfermedades neurológicas y trastornos del desarrollo, ya que se los instruye en el especial cuidado que requieren estas personas.

Son pocos los trabajos en el mundo que han abordado este tema y menos aun con una perspectiva de 10 años de observación.

Este artículo nos advierte la importancia de esta problemática, instándonos a informarnos para aconsejar convenientemente a los padres de niños con trastornos convulsivos, quienes sí requieren especial atención pero tienen iguales derechos que otros a disfrutar de los deportes y las actividades acuáticas.⁵

Agradecimiento: Escuela de Guardavidas AMGAA Burzaco

Profesora Juliana M.R. Pochetti

Médica Pediatra. Especialista en Medicina del Deporte
Miembro del Comité Nacional de Medicina del Deporte

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Principales causas de muerte. Muertes reportadas. Para los países y territorios de las Américas. [Consulta: 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.paho.org/data/index.php/es/mnu-mortalidad/principales-causas-de-muerte.html>
2. UNICEF, Sociedad Argentina de Pediatría. Salud materno-infanto-juvenil en cifras 2015. Buenos Aires: UNICEF; 2015.
3. Organización Mundial de la Salud. Prevenir los ahogamientos: Guía práctica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. [Consulta: 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259488/1/9789243511931-spa.pdf>
4. Tian N, Shaw EC, Zack M, et al. Cause-specific mortality among children and young adults with epilepsy: Results from the U.S. National Child Death Review Case Reporting System. *Epilepsy Behav.* 2015;45:31-4.
5. Epilepsy Foundation. [Consulta: 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.epilepsy.com/article/2014/7/summer-fun-fitness-and-safety>; <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/parents-and-caregivers/about-kids/playing-sports-and-other-activities>; <http://www.safekids.org/poolsafety>

PEDIATR PULMONOL. 2018 JAN 12.

Nebulización con solución salina hipertónica en niños hospitalizados con bronquiolitis moderadamente grave, debida a infección por virus respiratorio sincicial: estudio multicéntrico aleatorizado controlado

Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial.

Morikawa Y, Miura M, Furuhashi MY, Morino S, Omori T, Otsuka M, Chiga M, Obonai T, Hataya H, Kaneko T, Ishikura K, Honda M, Hasegawa Y; Tokyo Pediatric Clinical Research Network.

Resumen

Introducción: Existen controversias sobre la eficacia de la solución salina hipertónica (SH) nebulizada para reducir el tiempo de hospitalización o mejorar los síntomas de la bronquiolitis. La mayoría de los estudios incluyeron pocos pacientes y no consideraron el rol del virus respiratorio sincicial (VRS), la causa más común de bronquiolitis aguda. El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento

con SH nebulizada en la bronquiolitis aguda por VRS en niños hospitalizados moderadamente enfermos.

Material y métodos: Estudio no cegado, aleatorizado controlado, comparando un grupo tratado con SH nebulizada y otro grupo tratado con solución salina normal (SN). Los pacientes, 128 niños con bronquiolitis por VRS, estuvieron hospitalizados en 5 hospitales de Tokio, Japón. Se administró SH al 3% o SN con el broncodilatador, 4 veces por día desde el ingreso. El resultado primario fue el tiempo de hospitalización, definido como el tiempo hasta que el paciente reunió todos los criterios para el egreso, concretamente, ausencia de fiebre, sin necesidad de oxígeno suplementario y alimentación adecuada. Se realizó un análisis de supervivencia según el principio de intención de tratar.

Resultados: Las características basales de ambos grupos fueron similares. No hubo diferencias significativas en el tiempo de hospitalización entre los dos grupos ($4,81 \pm 2,14$ días en SH vs. $4,61 \pm 2,18$ días en SN; $P=0,60$). El análisis de supervivencia mediante el test de log-rank tampoco mostró significancia ($P=0,62$). El ajuste multivariado no alteró en forma significativa los resultados. El tratamiento fue bien tolerado, sin efectos adversos atribuibles al uso de SH.

Conclusiones: el tratamiento con SH nebulizada no redujo en forma significativa el tiempo de hospitalización en niños con bronquiolitis por VRS.

Comentario

La bronquiolitis aguda es la infección respiratoria baja más común y es la principal causa de hospitalización durante el primer año de vida.¹ Más de 40 estudios han confirmado que el virus respiratorio sincicial (VRS) es la causa de 60 a 90% de las bronquiolitis. En un estudio realizado en la ciudad de Córdoba, observamos que el 47% de la población menor a 12 meses tuvo un episodio de bronquiolitis y que alrededor de 10% presentaron internación, datos similares a otros estudios en Latinoamérica.³

La solución salina hipertónica nebulizada (SH) ha recibido atención como posible tratamiento para esta condición. Se cree que produce su efecto terapéutico por diferentes causas, al hidratar las superficies de las vías respiratorias.⁴

Los primeros meta-análisis Cochrane realizados por Zhang y cols. 2008, 2013 y 2015⁶ mostraron que

la terapia de nebulización con SH redujo la duración de la estadía en el hospital y mejoró el puntaje de gravedad clínica. Pero en estudios recientes, que eliminaron la heterogeneidad observada en pacientes de estudios previos, no encontraron que tenga un efecto significativo en el acortamiento de la hospitalización, por lo tanto el beneficio potencial del tratamiento con SH nebulizada en la bronquiolitis aguda permanece controvertido.^{7,8}

Este estudio tiene dos puntos fuertes: el tiempo de hospitalización se definió como el tiempo desde la admisión hasta el cumplimiento de los criterios de alta, es decir, fue una definición clínicamente relevante y no una influenciada por factores administrativos. En segundo lugar, este estudio se realizó en cinco hospitales y como estudio multicéntrico tuvo éxito en la reducción de esos sesgos, haciendo que los resultados sean más generalizables. Además es el primer estudio que evalúa solo las bronquiolitis por VRS, pero tiene algunas limitaciones por ser un estudio abierto.

Por lo que este estudio, al igual que otros estudios actuales, no sugieren el uso de SH nebulizada de rutina a pacientes que sufren de bronquiolitis aguda, debido a que no acorta el tiempo de hospitalización. Serán necesarios otros estudios rigurosamente diseñados que investiguen la eficacia de la SH nebulizada para la bronquiolitis aguda sin VRS y que además sean comparativos con otras terapias.

Dr. Álvaro Teijeiro
Servicio de Neumonología
Hospital Pediátrico de Córdoba

Referencias

- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134:e1474-502.
- Teijeiro A, Badellino H, Raiden MG, et al. Risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in the city of Córdoba, Argentina. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):234-9.
- Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):36-40.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD006458.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;136(4):687-701.
- Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association between hypertonic saline and hospital length of stay in acute viral bronchiolitis: a reanalysis of 2 meta-analyses. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):577-84.
- Zhang L. Hypertonic saline for bronchiolitis - a meta-analysis reanalysis. *J Pediatr*. 2016;176:221-4.

PEDIATR PULMONOL. 2018 JAN;53(1):88-94.

Infección aguda por bocavirus humano 1 confirmada por serología, en la neumonía del niño adquirida en la comunidad

Serologically diagnosed acute human bocavirus 1 infection in childhood community-acquired pneumonia

Nascimento-Carvalho AC, Vilas-Boas AL, Fontoura MH, Xu M, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM; PNEUMOPAC-Efficacy Study Group.

Resumen

Objetivo: Evaluar el rol de bocavirus humano 1 (BoVH 1) como agente causante de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) no grave en niños.

Métodos: Se incluyó en forma prospectiva una cohorte de pacientes de 2 a 59 meses de edad con NAC no grave (síntomas respiratorios e imagen radiográfica pulmonar con infiltrados/consolidación) atendidos en el Hospital Universitario de Salvador, Brasil. De 820 niños incluidos en el estudio clínico (*ClinicalTrials.gov* NCT01200706), en 759 (92,6%) se obtuvieron aspirados nasofaríngeos (ANF) y muestras de suero en la etapa aguda y en la convalecencia. Los ANF fueron analizados por PCR para 16 virus respiratorios. La infección aguda por BoVH1 se confirmó a través de la respuesta específica de IgM e IgG en muestras séricas pareadas.

Resultados: Se detectaron virus respiratorios por PCR en 693 (91,3%; IC95%: 89,1-93,2) casos. BoVH1-DNA fue detectado en 159 (20,9%; IC95%: 18,2-24,0) casos. De estos 159 casos PCR positivos la infección aguda por BoVH1 fue confirmada serológicamente en 38 casos (23,9%; IC95%: 17,8-31,0). Sobre el total, se confirmó infección por BoVH1 en 5,0% (38/759) de los pacientes con NAC no grave. BoVH1 se detectó en 151/477 casos con al menos otro virus y constituyó el 31,7% de las infecciones virales múltiples. De los 759 casos, 216 tuvieron aislamiento de un virus respiratorio; BoVH1 aislado se detectó en solo 8 (3,7%) pacientes. La infección por BoVH1 se confirmó serológicamente

en 34 (22,5%) casos positivos para DNA-BoVH1 con otros virus, en comparación con 4 (50,0%) de los casos con detección aislada del virus ($p: 0,09$).

Conclusión: BoVH1 se detectó por PCR en un quinto de los niños con NAC no grave y la infección aguda por BoVH1 fue serológicamente confirmada en un cuarto de estos casos.

Comentario

Transcurrida más de una década desde el descubrimiento de bocavirus humano (BoVH) por Allander y col.,¹ investigaciones realizadas en todas las latitudes han aportado datos sobre su naturaleza y amplia distribución en poblaciones humanas. Datos locales confirman su participación en la infección respiratoria aguda baja en niños.^{2,3} La interpretación de los resultados de la detección del virus en secreciones nasales (reacción en cadena de polimerasa, PCR, cuali- o cuantitativa) aún representa un desafío clínico. La confirmación serológica de infección aguda por BoVH1 (IgM e IgG específicas) ha permitido establecer avances en ese sentido.

El trabajo de Amanda Nascimento-Carvalho, realizado con la colaboración del Departamento de Virología de la Universidad de Helsinki, Finlandia, aporta datos interesantes sobre la prevalencia de BoVH1 en pacientes ambulatorios menores de 5 años con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de Brasil; evidenciando su rol patogénico a partir de la documentación de infección aguda mediante la confirmación serológica de los casos positivos. Se trata de un estudio prospectivo que incluyó la detección de BoVH1 en secreción respiratoria de 759 pacientes, además de IgM e IgG específicas en muestras en el período agudo y convaleciente de los pacientes, que previamente habían sido positivos por PCR en nasofaringe.

Como aportes significativos de este estudio podemos destacar que 38 pacientes mostraron evidencia serológica de infección aguda y no hubo diferencias al comparar ente mono-infecciones y casos de co-detecciones con otros virus patogénicos conocidos. Los casos positivos en los que no se detectó IgM en suero podrían relacionarse con cuadros de infección persistente, ya que se ha demostrado la excreción prolongada de BoVH1 en un alto porcentaje de individuos estudiados.⁴ Si bien la pesquisa de virus respiratorios no es una práctica habitual en pacientes ambulatorios, BoVH1 debería ser considerado entre las posibles etiologías de la NAC no grave en menores de 5 años.

Dra. Laura Beatriz Moreno

Cátedra de Clínica Pediátrica

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Córdoba

Dra. María Pilar Adamo

Instituto de Virología José M Vanella

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Córdoba

Referencias

1. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(36):12891-6.
2. Moreno L, Eguizábal L, Ghietto LM, et al. Infección respiratoria por bocavirus humano en lactantes de Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):70-4.
3. Ghietto LM, Majul D, Ferreyra Soaje P, et al. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection. *Arch Virol*. 2015;160(1):117-27.
4. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, et al. Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants. *J Infect Dis*. 2015;212(4):516-24.

J ACQUIR IMMUNE DEFIC SYNDR. 2018; 77(4):383-392

Prevención de la transmisión de HIV-1 a través de la lactancia: eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral materno versus la profilaxis con Nevirapina en el niño durante toda la lactancia en madres infectadas con HIV-1 con alto recuento de células CD4 (*Impact Promise*). Estudio clínico, abierto, aleatorizado.

Prevention of Hiv-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in Hiv-1-infected women with high cd4 cell count (impact promise).

A randomized, open label, clinical trial

Flynn PM, Taha TE, Cababsay M, Fowler MG, Mofenson L et al.

Resumen

Antecedentes: Ningún estudio aleatorizado ha comparado en forma directa la eficacia de la profilaxis antirretroviral prolongada en el niño versus el tratamiento antirretroviral materno (mART) para la prevención de la transmisión madre - hijo durante el periodo de

amamantamiento.

Marco: Catorce sitios en África Sub-Sahariana e India.

Métodos: Estudio aleatorizado, abierto conducido en mujeres infectadas por HIV-1 con recuentos de CD4 >350 cél./mm³ (o mayor, según el umbral para ART especificado para el país) y sus recién nacidos no infectados por VIH-1, que amamantaban. La asignación entre los 6-14 días post parto fue para mART o niños con profilaxis con nevirapina (iNVP) continuada hasta los 18 meses post parto o cesación de la lactancia, infección por HIV-1 del niño, o toxicidad, cualquiera que ocurriera primero. El resultado principal del estudio fue la infección HIV-1 confirmada en el niño. Los análisis de eficacia incluyeron todos los pares madre-hijo aleatorizados excepto aquellos con niños infectados con HIV-1 al comienzo.

Resultados: Entre junio de 2011 y octubre de 2014, se enrolaron 2431 pares madre-hijo; el 97% de las madres se encontraban en el estadio clínico I de la WHO, la mediana de CD4 fue de 686 cél/mm³. La mediana de edad gestacional/peso al nacer fue 39 semanas/2,9 kg. Siete de 1219 (0,57%) y siete de 1211 (0,58%) de los niños analizados en las ramas m ART y en iNVP respectivamente se infectaron con HIV-1 (riesgo relativo: 1.0, 96% intervalo de confianza 0.3-3.1); la sobrevida libre de HIV fue elevada (97,1%, mART y 97,7%, iNVP a los 24 meses). No hubo diferencias significativas entre las ramas, en tiempo medio al cese de la lactancia (16 meses) o incidencia de eventos adversos severos, con riesgo de vida o fatales para las madres o los niños (14 y 42 por 100 personas-años, respectivamente).

Conclusión: Ambas estrategias de profilaxis mARTE iNVP fueron seguras y asociadas con muy baja transmisión del HIV-1 a través de la lactancia y una elevada supervivencia libre de HIV-1 de los niños a los 24 meses.

Registration: ClinicalTrials.gov: NCT01061151

Comentario

En 1985, con el conocimiento de las vías posibles de transmisión madre – hijo de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH): durante la gestación, durante el parto y a través de la lactancia, los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) publicaron una serie de recomendaciones indicando que las madres VIH+ no debían amamantar a sus hijos. El escenario era muy diferente al actual. La transmisión perinatal llegaba hasta el 42% (15% por lactancia),

no existían los tratamientos antirretrovirales y la mortalidad por la infección VIH era muy elevada.

En una época en la que se intentaba firmemente estimular la lactancia materna para, entre otros objetivos, disminuir la mortalidad infantil, se planteó un conflicto aún no superado: la suspensión de la lactancia en las regiones donde la infección era prevalente (África Subsahariana, India, Haití) dejaba a los niños más pobres, que no podían acceder a sustitutos de la leche materna y al agua segura en una situación de indefensión ante las infecciones gastrointestinales y la desnutrición, con igual o mayor riesgo de enfermedad y muerte que la infección que se trataba de prevenir.

En esas áreas, en los años 90, la WHO comenzó a recomendar la lactancia cuando no había otras alternativas o cuando la causa más frecuente de muerte eran las enfermedades infecciosas. Más adelante ante evidencias que la alimentación mixta aumentaba el riesgo de transmisión, se recomendó que la alimentación fuera exclusivamente materna los primeros 6 meses de vida. En todos los casos la recomendación especificaba que se debían analizar todos los contextos y tratar de seleccionar la indicación más adecuada.

Por otra parte, ¿cuántos de los beneficios relacionados con la lactancia materna estaban perdiendo los niños que tenían libre acceso a las leches de fórmula y al agua segura?

Con la aparición de los tratamientos antirretrovirales y el cambio en el pronóstico de la infección VIH, se han realizado numerosos estudios tratando de hallar alternativas a la suspensión de la lactancia. Una extensa revisión de la Biblioteca Cochrane concluyó que tanto la profilaxis antirretroviral administrada a la madre como la administrada al niño lactante, disminuyen el riesgo de transmisión. En ese momento se encontraba en marcha el estudio PROMISE (Promoting Maternal Infant Survival Everywhere según sus siglas en inglés) cuyos resultados se publican en este artículo. En los estudios previos se proponía mantener la lactancia junto a la profilaxis hasta los 12 meses de edad. El estudio PROMISE incorporó la profilaxis hasta los 18 meses, estimulando la prosecución del amamantamiento, dado que la morbimortalidad se mantenía elevada en el segundo año de vida por causas no relacionadas con la infección VIH.

Los resultados son igual de alentadores para ambas ramas del estudio (tratamiento materno vs. profilaxis al niño), con un bajo porcentaje de transmisión (<0,6%), muy baja incidencia de efectos adversos severos y el sostén de la lactancia con una mediana de 16 meses.

Con este estudio se confirma que la administración de la profilaxis al niño, es tan segura como el tratamiento materno para la prevención de la transmisión a través de la lactancia. Un aspecto de gran importancia cuando existen dudas sobre la adherencia materna.

Se debe tener en cuenta que las madres incluídas tenían elevados recuentos de CD4. El estudio no ha valorado la incidencia de transmisión cuando las madres se encuentran en estadios más avanzados de la enfermedad, tienen bajos recuentos de CD4 o elevada carga viral.

Dra. Susana Rodríguez

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan"

Referencias

- Centers for Disease Control. Current trends recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/ lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1985;34(48):721-6.
- White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, et al. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD011323.
- World Health Organization. HIV transmission through breastfeeding: a review of available evidence. Geneva: WHO; 2004.

ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED 2018; 103:F6-F14.

Ensayo aleatorizado del clampeo del cordón en prematuros muy pequeños y su estabilización inicial

Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth

Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, et al.

Resumen

Objetivos. Comparar en prematuros muy pequeños políticas alternativas en el clampeo del cordón umbilical y el cuidado neonatal inmediato.

Diseño. Ensayo de grupos paralelos aleatorizados (1:1) usando sobres numerados y opacos.

Lugar. Ocho maternidades terciarias en el Reino Unido.

Participantes. Doscientos sesenta y una madres con expectativa de tener un parto antes de las 32 semanas y sus 276 prematuros.

Intervenciones. Clampado del cordón a los 2 minutos con cordón intacto y clampado inmediato dentro de los 20 segundos con cuidado neonatal inmediato

Variable principal de resultado. Hemorragia intraventricular (HIV), muerte antes del alta

Resultados. 132 madres (137 neonatos) fueron asignados a clampado ≥ 2 minutos y cuidado neonatal con el cordón intacto y 129 (139) con clampado ≤ 20 segundos y cuidado neonatal luego del clampado. Seis madres y sus hijos fueron excluidos (2,4) al nacer después de las 35 semanas y uno se retiró. La edad media de la gestación fue de 28,9 semanas en aquellos asignados a clampado demorado y 29,2 en el clampado inmediato. El tiempo medio de clampado fue 120 y 11 segundos, respectivamente y 7 de 135 prematuros (5,2%) asignados a clampado ≥ 2 min fallecieron y 15 de 135 (11,1%) del grupo clampado ≤ 20 segundos; la diferencia de riesgo (DR) fue -5,9% (95% IC -12,4% a 0,6%). De los nacidos vivos, 43 de 134 (32%) tuvieron HIV vs 47 de 132 (36%), respectivamente; DR -3,5% (-14,9 a 7,8%). No hubo claras diferencias en otros resultados en neonatos y sus madres.

Conclusiones. Esta es una promisoriosa evidencia que el clampado al menos a los 2 minutos con el cuidado neonatal inmediato y cordón intacto en prematuros muy pequeños al nacer, pueden tener mejores resultados. Un extenso ensayo es urgentemente necesario.

Comentario

Las controversias acerca de cuál es el tiempo adecuado del pinzamiento del cordón umbilical, lleva al menos unos 200 años en la medicina. Sin embargo, esto ocurría en los ámbitos hospitalarios, pero desde decena de miles de años, los partos se realizaban en las casas y ahí el cordón se solía ligar cuando ya no se palpaban los latidos o incluso hasta que saliera la placenta. Al menos en nuestro país, alrededor de mediados del siglo 20, los nacimientos comenzaron a efectuarse en instituciones médicas, en especial en las ciudades. Desde unos años después, el pinzamiento inmediato del cordón fue la práctica generalizada en los países occidentales, que lamentablemente se basó en diversos artículos con escasos pacientes y sin ningún sustento que lo avalara.

A comienzos de este siglo, surgieron adecuados estudios que confirmaron los beneficios del tiempo demorado del cordón (más de 1 minuto) en recién nacidos (RN) de término.^{1,2} Actualmente, hay un consenso generalizado que el pinzamiento se efectúe alrededor de los 3 minutos o más después del nacimiento.³

Respecto a los prematuros, los estudios han sido en general limitados a cohortes con escaso número de pacientes. En la revisión Cochrane efectuada en 2012,⁴ incluyeron 738 neonatos con edad gestacional menor de 37 semanas completas. Se confirmaron los mismos beneficios de una revisión anterior, pero los autores señalan que los datos fueron escasos para llegar a conclusiones confiables. Concluyen que la transfusión placentaria en la ligadura demorada mejora la presión arterial, reduce las transfusiones de sangre y reduce las frecuencias de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Señalaron la imperiosa necesidad de un seguimiento a largo plazo para poder evaluar el neurodesarrollo de los niños prematuros entre desde 18 a 24 meses de edad corregida. Asimismo, también enfatizaron que debido a las debilidades presentes en los estudios evaluados, surge la necesidad de realizar investigaciones clínicas aleatorizadas con adecuado número de prematuros, en especial los más pequeños, para observar las diferencias relevantes en los resultados clínicos importantes.

El presente estudio aleatorizado de Duley et al., es el primero en evaluar los tiempos de ligadura del cordón en prematuros menores de 32 semanas. Los cuidados inmediatos se realizaron sin dificultad, incluso la intubación, en el grupo con clampeo a los 2 minutos, lo cual sugiere que puede mejorar los resultados. Este es un aspecto de suma importancia ya que la transfusión placentaria al nacer cumple un rol esencial para la estabilización temprana del recién nacido.⁵

No obstante, son necesarios futuros ensayos clínicos aleatorizados con un elevado número de prematuros que sean evaluados en el período neonatal y a largo plazo.

Dr. José María Ceriani Cernadas
Sociedad Argentina de Pediatría

Referencias

1. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9527):1997-2004.
2. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):e779-86.
3. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, et al. Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2016;168:50-5.e1.
4. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD003248.
5. Hutchon D. Evolution of neonatal resuscitation with intact placental circulation. *Clin Pract*. 2014;10(2): 58-61.

Archivos hace 75 años

Comité de Higiene Mental, Instituto de Pedagogía
Profesor: Dr. Juan F. Carrasco

PSICOTERAPIA EN LA INFANCIA

1954

DR. TILDA ROCA DE ESCOBAR

La psicoterapia, como técnica terapéutica, es, cada vez más, como disciplina potencial o condicional en el tratamiento de los problemas de conducta y problemas emocionales, se ha abierto paso y afianzado, en especial en los últimos 15 años.

Podría dar una idea de la actual necesidad del uso del método terapéutico que consignan Maudsley y Berman en su obra "New light in delinquency and its treatment", en la que describen la obra desarrollada por el "Judge Baker Guidance Center". Esta clínica es una de las más pioneras entre las que se dedican en Estados Unidos al estudio y tratamiento de los trastornos de conducta, en similitud con los trastornos juveniles. Empleaba, entre otros, así exclusivamente, como método de trabajo, además del tratamiento verbal del niño, la variación de las condiciones del ambiente. Según los datos analizados en la obra citada, en el último período 31 % de los niños sometidos fueron objeto de psicoterapia intensa — más de 10 sesiones — 48 % de tratamientos psicológicos ligeros — menos de 10 sesiones — y tan sólo en 20 % de los casos no se empleó la psicoterapia.

Conviene precisar, ante todo, las finalidades y el significado del proceso psicológico en la infancia. El hecho de que el niño es un ser en evolución fisiológica confiere, en cierta, una especificidad particular a ese proceso. Se ha dicho, con razón, que la infancia "es la edad de oro para la higiene mental". Esta afirmación confiere, implícito, el concepto de que la labor psicológica en el niño se puede desenvolver en el momento de la desaparición o mejoría de los síntomas que han ocasionado la iniciación del tratamiento. Desde el punto de vista de la higiene mental, tiene de valor todo trastorno psíquico o de conducta como una alteración o desviación del desarrollo normal, como una incidencia psicológica en la evolución de un niño dado. Esta observación, que toma anomalías de comportamiento en ciertos momentos, importa saber todo porque, de persistir y no resolverse, obstaculiza la estructuración normal de la personalidad de ese niño, que no podrá alcanzar una madurez armónica y equilibrada ni, por lo tanto, adaptarse totalmente a la vida en sociedad, en el futuro.

Con respecto al contenido y a la acción del proceso mental que se

Atenuada en el caso de la psicoterapia. Según observa que esta provoca cambios de dos modos, a la vez. En primer término, produce una descarga y una liberación de los obstáculos, conflictos y bloqueos afectivos, que inhiben la evolución y la maduración normales. En segundo término, paralelamente, se eleva un proceso de edificación.

El concepto sobre psicoterapia debe, en lo fundamental, su primer formulación, a los trabajos, a las doctrinas y conceptualizaciones de la psicología profunda y, muy en particular, a las teorías de Freud y sus discípulos sobre la estructuración y la dinámica de la personalidad humana. Aunque Levy a sus expensas, con autoridad, que, en las primeras etapas del desenvolvimiento de las clínicas de conducta infantiles, al considerar el "conflicto mental" como origen de anomalías de comportamiento, se lo consideraba como un resultado o una reacción frente a determinadas influencias externas. Hoy el punto de vista freudiano ha trasladado el foco a dentro el estudio de la motivación de la conducta. La pregunta, "¿Qué influencias obran sobre el niño?" ha sido sustituida por: "¿Cómo está relacionado el niño con esas influencias?"

Esta variación en el planteo del problema hace posible, al lado del tratamiento por cambios del ambiente, la psicoterapia, que descubre el dinamismo afectivo interior del niño, e incide directamente sobre la estructuración de su personalidad.

Algunas conclusiones derivamos de elucida de los casos. El niño normal ha de ser normal o aproximadamente normal. Los niños patológicos son los niños normales y la adolescencia, aunque, a veces, puede hacerse psicoterapia en la edad preadolescente. El ambiente desde que el niño se ha de ser un entorno normal.

Las psicosis suelen ser, según los casos y los casos. El tratamiento se realiza, en general, mediante intervenciones individuales, con el niño y el adulto.

Según clasifica estas actitudes, en conjunto, en cuatro grupos:

- 1° Terapia educativa (se especial actuación de amor, objeto de conflicto).
- 2° Terapia por influencia personal (seguida, persuasión, etc.).
- 3° Terapias expresivas.
- 4° Terapias profundas.

Sea interest, sobre todo, las dos últimas.

En las diversas formas de la terapia expresiva, el tratamiento comienza, fundamentalmente, en la expresión de sentimientos y conflictos por parte del niño. Esto puede hacerse verbalmente, o mediante el juego, la dramatización o la expresión plástica (modelado, dibujo, etc.).

En los casos patológicos o la adolescencia, gana terreno la expresión verbal. En los casos normales, el juego o la expresión plástica.

En la terapia profunda —psicoanálisis, psicoanálisis, psicoanálisis o terapia a través de una relación transferida, es la que se utilizan técnicas clásicas

procedentes del campo de las investigaciones psicoanalíticas— el tratamiento se desarrolla en numerosas entrevistas, verbales, y el niño trata de sacar, en el proceso, un papel de importancia mayor que en la terapia expresiva. En general este cura de la paternidad y en la adolescencia puede utilizarse este tratamiento.

El que vale elocuencia en los últimos años por la terapia por juego obliga a considerarla con mayor detalle.

Usado por Anna Freud como medio de observación y comprensión del niño, sobre todo, el juego pasó a ser, en manos de Melanie Klein, un procedimiento de psicoanálisis del niño, en todas las edades, semejante o equivalente a la asociación libre del adulto, y objeto, por parte de ella, de inmediatas interpretaciones analíticas.

Algunos psicoanalistas, salidos de la escuela psicoanalítica y de la escuela psicoanalítica de Meyer, han elaborado una serie de técnicas de juego, con indicaciones cada vez más precisas, y resultados en niños levemente, en cuanto podemos jugar a través de sus representaciones y de las intenciones propias.

El juego comprende manipulaciones de muñecos, objetos, juguetes, bloques, modelado y experimentos plásticos diversos.

Especialmente, son los principales técnicas:

- 1° Juego dirigido, o en condiciones controladas.
- 2° Juego libre.

En el juego libre, el niño actúa en forma completamente espontánea. El observador intercala, en momentos oportunos, reflexiones o interpretaciones que juegan a ser útiles para la comprensión de los problemas del niño por parte de los niños.

En el juego controlado, se presenta al niño, con muñecos, una escena que, de acuerdo a las distorsiones que presenta y a sus subterfugios, se supone que debe tener especial significado para él, y se le pide que haga actuar a los personajes de acuerdo a los sentimientos que los actúan.

Levy, Gross, Salomon, Bandler, Lowry, Gersony y muchos otros, han utilizado el juego controlado o dirigido para estudio de problemas particulares, como la rivalidad o los sentimientos de agresión entre hermanos, el mismo en el mundo, los nervios infantiles, etc.

Consideran estas técnicas que la psicoterapia efectuada por este procedimiento alcanza, a la vez, la vida afectiva y el pensamiento del niño, permitiéndole, por una parte, descarga de sentimientos, y, por otra, comprensión de sí mismo y de los motivos de su conducta. La descarga disminuye la tensión afectiva, y tiende a la normalización de la conducta y a la desaparición del síntoma, y la comprensión hace posible un mayor dominio del niño sobre sí mismo.

En el Consultorio de Higiene Mental del Instituto de Pediatría utilizamos con frecuencia, y cada vez en mayor número de casos, los diversos

minutos de psicoterapia, y en especial las clasificadas por Rogers como psicoterapia educativa y expresiva.

La educativa se realiza, en general, en pocas sesiones, en las cuales se pueden poner en claro dudas y conflictos, y dar al niño conocimientos e intervenciones necesarias para resolverlos y resolverlos.

La expresiva, que reviste especial interés, se consideramos como método de atención a esta edad, se realiza mediante juego de muñecas y muñecos. Según los casos, utilizamos el juego espontáneo o el controlado.

Relaciones e intervenciones algunas veces demanteladas:

Caso 1.—Niña de 11 años. Consulta por importante deterioro escolar desde que se casa; dificultades escolares, falta de concentración y de interés por sus deberes; conflictos con el padre; ansiedad, insomnio, estados deliriosos y capacidad para establecer relaciones sociales.

Es un niño de desarrollo deficiente. Su nivel ha sido menor de primer grado desde sus primeros años. Su padre ha tenido una actitud crítica, violenta, con devaluación, frente a él desde que nació.

Una hermana, 4 años menor, intermedia, perteneciente al grupo del padre, que se ha sentido siempre con actitud hostil a la niña como interloquera o egoísta con el hijo.

La madre solicita tratamiento psicológico, exclusivamente, porque considera que es imposible cambiar la actitud del padre, y obtener un resultado.

Al inicio la edad del paciente no influye a la decisión del juego, se inhibe y comienza desmoronarse la estructura psíquica verbal. Se utiliza el muñeco con plátano, proporcionando a) una la creación de personajes que constituyen una familia, y estimulando a hacerlos actuar en diversas situaciones. Durante las primeras sesiones, de expresión, propicia, experimentación, y con intensidad cada vez mayor, a sentimientos de hostilidad e agresión contra el padre, enfocándose en uno de los episodios de plátano: lo hace víctima de ataques violentos, golpes y vejaciones de toda índole por parte del hijo, y de desprecio por parte del otro de la familia. Modifica luego, paulatinamente, sus relaciones con él, e inicia en el juego el plátano y la creación de una vez de prohibiciones verbales, verbales, y silenciosas a su forma verbalizada en la vida.

Posteriormente el desarrollo del tratamiento, en la forma descrita, se observa cambios en las actitudes del niño. Desaparece su inseguridad en la casa y se resuelve en sus relaciones sociales. Viven un período de aparente armonía, establece relaciones amistosas con el padre. Progresa en la escuela, y en general se observa un cambio dramático favorable en todas sus relaciones.

En este caso se ha usado mucha más de juego, particularmente expresivo, particularmente espontáneo o controlado.

Caso 2.—Niña de 10 años. Padre, desde los 5 años, se forma alianzas, amara, actúa, y hijo a través de ella. En familia se escapan de padre cualquier agresión.

Tiene dos hermanos menores, de 11 y 12 años, e 1 menor, de 4 y 1 año. El comienzo de sus trastornos conductuales, a los 6 años, con intervención en un hospital, por diversa época, y con el nacimiento de los hermanos.

La primera consulta con la niña tenía serios problemas conductuales hacia

en los mismos momentos. En las entrevistas posteriores, se utilizan la historia del juego sugerido o construido, exclusivamente. Con analíticas, se recuperará la historia de una madre invitada, con un niño pequeño en brazos, y una tía presente, que le mira. Se le pregunta, señalando a la niña: "¿qué le pasa?", y se la invita a hacer actuar a la muñeca de acuerdo a los sentimientos que ella tenga.

Se obtiene, de esta manera, después de cuestionar de explícito contra la invitada y contra la madre, evaluando de diverso de cómo y cuándo por parte de la madre, y cuestionar de cuestionar de culpa y de tener el castigo de Dios "por los malos pensamientos" "¿Cómo puede castigar Dios a la niña?"—se le pregunta—"¿La puede poner un momento en la celda?", responde. Con la seguridad de que los malos pensamientos no son castigados y la desorganización afectiva interrumpida, se logra, desde ese momento, la desorganización de la tía a crear la culpa. La tía está así en transición, y se muestra propensa a aceptar la psicopatología afectiva con el cambio, desde de lo posible, de las actitudes familiares que han contribuido a la estabilidad y mantenimiento del mismo.

Caso 5. —Niña de 6 años. En el curso de los 5 meses anteriores a la consulta presenté un accidente, destruyó juguetes, y sacó y sacó libros y albasas por valor de miles de pesos.

Es un niño hiperactivo, de inteligencia superior. Tiene dos hermanas menores.

Hasta 5 años atrás, la familia vivió en Uruguay, donde el paciente era niño querido y objeto de admiración por su fuerte inteligencia, por parte de familiares y amigos. Acudió a la escuela española en una zona rural. En la Argentina estudió, y pronto empezó a jugar, se le hicieron amigos, en quien depositó la afición, mediante aquí, todo se altera.

El padre intentó separarlo de los amigos hasta un año antes de la iniciación del tratamiento. Las reacciones y despropósitos del niño fueron motivo de castigo cada vez más severos por parte de la abuela y de la madre.

Se utilizan la historia del juego libre, en 12 sesiones, durante todo el tratamiento. A voluntad el niño puede jugar libremente, oírse, jugar con muñecas, coches, etc.

En las primeras sesiones, es un juego extraordinariamente activo y silencioso, de donde surge a intervenciones sistemáticas destructivas de auto y ajeno.

En las últimas sesiones, tras un período de reactivación de acontecimientos autobiográficos, realiza un juego constructivo, estableciendo más estabilidad.

En este caso, la colaboración paterna permitió llevar a cabo, sin dificultad, a la psicoterapia, un plan de modificaciones en el ambiente familiar.

Fue posible evaluar las actitudes de la abuela y de la madre, que el se le separó de afuera, mediante las reacciones frente a su conducta, e inicialmente, poco a poco, en actividades constructivas, en las que, simultáneamente, podría desarrollar un acontecimiento positivo.

Desde la edad del tratamiento, y hasta la fecha, la conducta del niño es normal.

En cualquiera de los niveles de psicopatología descritos, destrucción o creación de la psicología analítica, es el curso del proceso del tratamiento se produce dos hechos paralelos e inseparables entre sí: desestructuración de los vínculos íntimos, la motivación de la conducta y la estructuración

de la personalidad, por una parte, y desajuste de los sentimientos y conductas, por otra parte.

En ningún caso debe pensarse que la psicoterapia por exposición es, simplemente, un método casístico para los sentimientos de agresión o hostilidad, o desmoralización por repetición de sucesos o situaciones gratificadas de temor, ansiedad, conflicto, etc. Con la desaparición del sistema sólo se cumple un aspecto de la acción psicoterapéutica.

Al psicólogo y al psiquiatra infantil les interesa, en definitiva, normalizar, en cuanto sea posible, la evolución psíquica de su paciente.

De ahí que el tratamiento psicoterapéutico se afije a los cambios de ambiente y a la reorganización de la vida del niño, y que estos cambios, antes dichos, de transición, aparezcan ahora como subsecuentes al primero, en cuanto éste da el conocimiento necesario para proyectar la vida con solidez.

La vasta e incuestionable experiencia, recogida en la materia, y la limitada, pero concluyente, nuestra, nos permite afirmar, en síntesis, que las nuevas técnicas de psicoterapia constituyen un recurso de suma importancia para el tratamiento de los problemas de conducta y los trastornos infantiles, y que, por ende, están llamadas a ser verdaderas maestras en el campo de la higiene mental. Además, creemos que se utilizarán así cada vez mejor en el tratamiento institucional y extra-institucional y en la prevención de la delincuencia infantil-juvenil.

CONCLUSIONES

1° En los últimos años se ha elaborado una serie de técnicas de psicoterapia de los trastornos de conducta y ansiedad infantiles.

Entre ellas, el juego espontáneo y dirigido parecen ser métodos de elección para el mayor número de casos.

2° La psicoterapia es, a la vez, método de investigación y de tratamiento. Su finalidad, en la infancia, no es la desaparición del sistema, sino la restauración del desarrollo normal.

3° Con la psicoterapia debe vincularse la modificación del ambiente y la reorganización de la vida del niño.

4° La utilización de la psicoterapia y de la atención social psiquiátrica permitirá, probablemente, avanzar, en el futuro, la orientación en instituciones como tratamiento de la delincuencia y los problemas de conducta infantiles.

BIBLIOGRAFÍA

- BRUCH, B. W. Avances durante el año en el problema. "American Journal of Orthopsych.", abril 1963, vol. 33, n° 1.—FRANKEL, W. Psicoanálisis de la Obediencia. "New York Journal of Orthopsych.", set. 1963, vol. 33, n° 5.—FRANKEL, W. The treatment of troubled children. "Am. Journ. of Orthopsych.", set. 1963, vol. 33, n° 5.—FRANKEL, W. Psychopathological problems of patients. "Am. Journ. of Orthopsych.", n. 1964, vol. 34, n° 1.—FRANKEL, W. The use of solution offers explanation in "Psychoanal. "Am. Journ. of Orthopsych.", July 1963, vol. 33, n° 3.—FRANKEL, W. J.

Direct psychotherapy in adolescence. Symposium, 1941. "Am. Journ. of Orthopedic", Jan. 1942, vol. XII, n° 1.—*Fried J.* An introduction to child analysis. *Gilman H.* Direct psychotherapy in adolescence. Symposium, 1941. "Am. Journal of Orthopedic", January 1942, vol. XII, n° 1.—*Gibert B.* The nature and scope of psychotherapy. Symposium, 1938. "Am. Journal of Orthopedic", Oct. 1940, vol. X, n° 4.—*Healy and Brown.* New light in delinquency and its treatment.—*Kowals R. J.* Some uses of military analogy in psychotherapy. "Am. Journ. of Orthopedic", July 1941, vol. XII, n° 3.—*Allen H.* The psychoanalysis of children. *Levy D. M.* Psychotherapy and Childhood. "Am. Journal of Orthopedic", October 1940, vol. X, n° 4.—*Mc Crum R. B.* Psychotherapy and the practice of medicine. "Am. Journ. of Orthopedic", January 1942, vol. X, n° 6.—*Mayer M.* General discussion. "American Journal of Orthopedic", Oct. 1940, vol. X, n° 4.—*Neyrol E. B.* Play therapy in child psychiatry. "Am. Journ. of Orthopedic", April 1942, vol. XI, n° 2.—*Rogers C.* The clinical treatment of the problem child. *Rogers C.* Electronically recorded interviewing psychotherapeutic techniques. "Am. Journ. of Orthopedic", July 1942, vol. XII, n° 4.—*Kirkham G.* Play analysis with Nervous Island Children. "Am. Journ. of Psychiatry", July 1941, vol. XL, n° 3.—*Forum Meeting 1940.* Areas of agreement in psychotherapy. "Am. Journ. of Orthopedic", Oct. 1940, vol. X, n° 4.—*Jakulin P.* Social organization and psychotherapy. "Am. Journ. of Orthopedic", Oct. 1941, vol. X, n° 4.—*Sullivan J. C.* Active play therapy. "Am. Journ. of Orthopedic", Oct. 1940, vol. X, n° 4.—*Symposium 1940.* Techniques of therapy. "Am. Journ. of Orthopedic", Oct. 1940, vol. X, n° 4.—*Fair D. A.* Psychotherapy in practice. "Am. Journ. of Orthopedic", Oct. 1940, vol. X, n° 4.—*Talbot F. L. y Goldmann E. S.* Play techniques. "Am. Journ. of Orthopedic", July 1941, vol. XI, n° 3.

Disminuir la radiación en pediatría. Un compromiso desde el periodo neonatal

El manejo de neonatos críticamente enfermos, incluye el uso de radiografías y otras imágenes que son necesarias como ayudas diagnósticas y en ocasiones como terapéutica. Lo anterior, conlleva a radiación en el periodo neonatal. Esta va a estar determinada por la patología de base y posiblemente en el manejo inicial y agudo de los pacientes. El compromiso pulmonar es la principal causa de morbilidad en este grupo poblacional, de ahí que la evaluación clínica asociada a la radiológica en este periodo sea fundamental para establecer un diagnóstico y manejo óptimo.¹ Inicialmente con Radiografía (Rx) de tórax y muy ocasionalmente tomografía (TAC), esta última con la limitación de traslados y mayor radiación.

Los neonatos debido a su pequeño tamaño, especialmente los más prematuros, tienen estrecha proximidad de tejidos y órganos radiosensibles, teniendo mayor riesgo de efectos latentes por radiación, en comparación con otros grupos etarios, aunque el riesgo real está por establecerse. De ahí que hoy surja el ultrasonido (US) y otras opciones radiológicas para evaluación en algunas situaciones clínicas.² No se descarta hoy compromiso neurológico por radiación en prematuros extremos, dado el daño neurológico potencial, de la radiación de forma prenatal.

Hoy se plantea el uso del US como una opción en ciertas condiciones respiratorias, como es el síndrome de dificultad respiratoria, pero además otras condiciones como consolidaciones y derrames pleurales. No siendo suficiente, en otras evaluaciones muy rutinarias, como la ubicación del tubo orotraqueal puede ser verificado a través del US. Pero, su uso en ciertas alteraciones como escapes aéreos, puede ser limitada.² Sin embargo, aceptar cambios genera incertidumbres entre los clínicos.

Por ejemplo, la Rx de tórax post extubación, debe ser una práctica a reevaluar, dado la mejoría significativa de la ventilación mecánica y cuidados respiratorios, la atelectasia es una situación hoy, menos frecuente. De ahí, que evaluamos esta práctica en nuestro servicio, y determinamos que realizar Rx de tórax selectivamente a los extubados, determinaba el mismo resultado clínico, a realizarla de forma protocolizada a todos los extubados.³ Esto sin mencionar otras situaciones como Rx de tórax para definir redosificación de surfactante,

TAC de cráneo en asfisia perinatal, Rx de vías digestivas en estudio de BRUE (*Brief Resolved Unexplained Events*) entre otros. Debe ser la historia clínica, la principal herramienta para definir estudios a tomar.

Hay efectos claros determinados por la alta exposición a radiación como son dermatitis, cataratas, infertilidad entre otros. La exposición de rutina en la unidad neonatal, no está relacionada claramente con estos efectos. Estos son los llamados efectos estocásticos (exposición neonatal), que son aquellos que pueden o no ocurrir tras la exposición. Aquí se encuentran el cáncer y los efectos teratogénicos fetales. Estos pueden estar determinados por dosis acumulativas durante la vida. Condición a tener en cuenta en el reto cada más frecuente de prematuros extremos y niños con malformaciones congénitas. Estudios en animales demuestran mayor radiosensibilidad de los prematuros, sumados a una susceptibilidad individual de cada órgano. Otras condiciones clínicas, condicionan mayor exposición como son los neumotórax o enterocolitis. No siendo suficiente, existe una subestimación de la exposición de otros neonatos y adultos en la unidad neonatales, condición más grave en estos últimos, dado la relación de radiación con ciertos cánceres como el de tiroides.⁴

Se ha intentado disminución de exposición a través de la colimación; sin embargo, la forma más efectiva es disminución de forma innecesaria de radiografías u otros procedimientos que no tengan un impacto en la terapia o manejo. Algunos estudios se podrían disminuir, como el TAC de cráneo, que es de mayor utilidad en trauma, situación poco frecuente en el periodo neonatal. Una buena ecografía cerebral o la RMN cerebral son herramientas útiles en la mayoría de situaciones clínicas. Otra condición relevante es el seguimiento de la ECN. El US es valioso, sumado que las complicaciones a seguir se presentan en las primeras 48 horas en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto el seguimiento radiológico debe ser condicionado a la historia natural de la enfermedad.^{4,5}

Por último, la tendencia es ampliar la US como una herramienta útil en múltiples situaciones clínicas en las unidades neonatales. La cual no es uso exclusivo del radiólogo ni cardiólogo y debe existir un cambio en la formación de médicos intensivistas, incluyendo neonatólogos, que le permita tener un entrenamiento en evaluación rápida de situaciones clínicas que pueden

determinar una conducta urgente.⁵ Esto sumado al compromiso de especialidades afines, en el compromiso de disminuir la radiación en la población infantil.

Dr Jorge Luis Alvarado Socarras
Pediatra Neonatólogo
Fundacion Cardiovascular de Colombia.
Unidad Neonatal
Organización Latinoamericana para el fomento
de la investigación en Salud

Correspondencia: jorgealso2@yahoo.com

REFERENCIAS

1. Chen SW, Fu W, Liu J, et al. Routine application of lung ultrasonography in the neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5826.
2. Hiles M, Culp AM, Watts C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound*. 2017;25(2):80-91.
3. Alvarado-Socarrás JL, Díaz-Quijano FA. Value of routine postextubation chest X-ray on prognosis for neonates. *Minerva Pediatr*. 2014;66(2):105-10.
4. Vachharajani A, Vachharajani N, Najaf T. Neonatal Radiation Exposure. *Neoreviews* 2013;14(4):e190-7.
5. Rath C, Suryawanshi P. Point of Care Neonatal Ultrasound - Head, Lung, Gut and Line Localization. *Indian Pediatr*. 2016;53(10):889-99.

Percepción del funcionamiento familiar por adolescentes y sus padres asociada al índice de masa corporal.

Sr. Editor:

Según la Encuesta Nacional De Salud y Nutrición publicada en el año 2006, uno de cada 3 adolescentes mexicanos tenían sobrepeso u obesidad.¹ Este trabajo se realizó para evaluar la percepción del funcionamiento familiar en adolescentes y en sus padres en relación a su índice de masa corporal. Participaron en el estudio individuos de 10 a 19 años de edad y uno de sus padres que resultó ser el que lo acompañó

a la cita médica. En todos los casos la familia recibía atención médica en la Unidad de Medicina Familiar N° 80 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia, México y tanto los adolescentes como el progenitor que participaría firmaron el consentimiento informado. El trabajo cumplió con los requisitos de la Ley General de Salud de los Estados Unidos y la Declaración de Helsinki.

Para medir la dinámica familiar del adolescente y uno de los padres que vivía con el mismo se usó la prueba FF-SIL² que a través de 14 reactivos explora 7 áreas del funcionamiento familiar. Los reactivos se califican por asignación de puntajes que van desde 1 punto a respuestas de casi nunca hasta 5 puntos con respuestas de casi siempre. El puntaje global permite clasificar a la familia de la siguiente forma: de 70 a 57 puntos, familia funcional; de 56 a 43 puntos familia moderadamente funcional; de 42 a 28 puntos, familia disfuncional y de 27 a 14 puntos, familia severamente disfuncional. La consistencia interna del instrumento fue estimada con alfa de Cronbach, el cual fue para los adolescentes de 0,737 y para padres 0,778 y por la prueba de mitades de Spearman Brown fue para el hijo de 0,811 y para el padre de 0,791, por lo que el uso del FF-SIL se consideró adecuado para estimar el funcionamiento familiar en la muestra elegida.

El índice de masa corporal (IMC) fue estimado con la fórmula de Quetelet y este fue el parámetro usado para clasificar a adolescentes y a sus padres en las categorías obesidad, (IMC \geq 30), sobrepeso IMC 25-29,99 e IMC normal (IMC 18,5-24,99). La obesidad se estadificó en grado I (IMC de 30,0 a 34,9), grado II (IMC de 35,0 a 39,9) y grado III (IMC > 40) y finalmente IMC normal (IMC 18,5-24,99).

El tamaño muestral se calculó con la fórmula de población finita partiendo del número de adolescentes de la unidad de Medicina Familiar para el segundo semestre del año 2006 que

TABLA 1. Datos demográficos

n	Adolescentes		Padre que acompañó al adolescente	
	100	300	33	267
Clasificación según IMC	Normal	Sobrepeso: 89 Obesidad grado I: 123 Obesidad grado II: 76 Obesidad grado III: 12	Normal	Sobrepeso: 92 Obesidad grado I: 108 Obesidad grado II: 59 Obesidad grado III: 8
Edad	13,3 \pm 1,22	12,5 \pm 1,44	37,4 \pm 3,2	36,8 \pm 5,3
Género masculino/femenino	68/32	180/120	14/19	97/170

IMC: índice de masa corporal.

fue 25,979 y considerando una prevalencia de obesidad del 10,6% y de sobrepeso del 24,4% para el grupo de edad en estudio de acuerdo al sistema de información estadístico de la unidad. Los grupos se ajustaron a una proporción 3:1 entre adolescentes obesos o con sobrepeso respecto a adolescentes con IMC entre 18,5-24,99, los cuales se consideraron con IMC normal.

La *Tabla 1* muestra la información demográfica correspondiente a la integración de los grupos de estudio.

Se encontró que 89 (29,7%) de los adolescentes tenían sobrepeso de los cuales 4 (1,3%) referían vivir en familias funcionales, 59 (19,7%) en moderadamente funcionales, 25 (8,3%) en disfuncionales y 1 (0,3%) en severamente disfuncionales. En obesidad grado I se encontró a 123 (41%) de los adolescentes de los cuales 8 (2,7%) vivían en familias funcionales, 60 (20%) en familias moderadamente funcionales y 55 (18,3%) en familias disfuncionales.

En obesidad grado II se encontró a 76 (25,3%) adolescentes, de los cuales 1 (0,3%) vivían en una familia funcional, 39 (13%) lo hacía en familias moderadamente funcionales, 35 (11,7%) en familias disfuncionales y 1 (0,3%) con una familia severamente disfuncional. En el grupo de adolescentes con obesidad grado III se encontró a 12 (4%) entre los cuales el 1 (0,3%) vivía en familias funcionales, 9 (3%) en familias moderadamente funcionales y 2 (0,7%) en familias disfuncionales.

Entre los padres, se encontraban en peso normal 33 (11%), de los cuales 21 (7%) vivían en familia moderadamente funcional y 12 (4%) con familia disfuncional. El sobrepeso se encontró en 92 (30,7%) de los cuales 58 (19,3%) vivían en familia moderadamente funcional y 34 (11,3%) en familia disfuncional. Con obesidad grado I se encontraron 108 (36%), de los cuales 1 (0,3%)

vivía en familia funcional, 71 (23,7%) en familias moderadamente funcionales y 36 (12%) en familias disfuncionales. En el grupo de obesidad grado II se encontraron 59 (19,7%), de los cuales 34 (11,3%) percibieron a sus familias como moderadamente funcionales y 25 (8,3%) como familias disfuncionales. En el grupo de obesidad grado III se encontraron 8 (2,7%) de los padres, entre ellos 5 (1,7%) percibieron a sus familias como moderadamente funcionales y 3 (1%) como familias funcionales. En total, con familia funcional encontramos el 0,3%, en moderadamente funcional el 63% y en disfuncional 36,7%.

Las percepciones de vivir en familias menos funcionales fueron más frecuentes entre aquellos con sobrepeso y obesidad que en los que tenían IMC con valores aceptados como normales. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre IMC del padre e IMC del hijo, entre percepción del funcionamiento familiar por el adolescente e IMC del adolescente y también entre percepción del funcionamiento familiar por el padre e IMC del padre, *Tabla 2*.

Se sabe que el exceso de peso en los padres se asocia a obesidad infanto-juvenil en su descendencia.^{3,4} En una revisión encaminada a evaluar la relación entre funcionamiento familiar y obesidad y sobrepeso infantil que incluyó a 21 estudios se encontró que peores niveles de funcionamiento familiar se asociaban a un riesgo incrementado de obesidad y sobrepeso en niños y adolescentes y que en este riesgo pueden intervenir factores como la pobre comunicación, deficiente control de las conductas en casa, altos niveles de conflictos familiares y dificultades en el manejo en las jerarquías familiares.⁵ La percepción de pobre funcionamiento familiar y parental por ambos padres está asociada a sobrepeso y obesidad en sus hijos, por eso resulta importante considerar la visión de ambos padres.⁴ Esto es trascendente a la hora de establecer estrategias de intervención psicoterapéuticas enfocadas en la familia. ■

Tabla 2. Asociaciones encontradas

Asociaciones	X ²	gl	p
IMC Padre			
IMC Hijo	304,2	219	<0,001
FF Adolescente			
IMC Adolescente	30,21	1	<0,001
FF Padre			
IMC Padre	34,26	1	<0,001

IMC= Índice de Masa Corporal. FF= Funcionamiento Familiar. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con una $p < 0,05$.

Dr. Taide Alegría-Zamora¹,
Lic. Fernando Ibarra-Ramírez¹,
Dr. Benigno Figueroa-Núñez¹,
Lic. Carlos Gómez-Alonso²
Dr. Alain R Rodríguez-Orozco³

2. Centro de Investigaciones Biomédicas del Instituto Mexicano de Seguro Social, Morelia, México. Unidad de Medicina Familiar 80. Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, México.
3. Academia Mexicana de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr Ignacio Chávez". Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Alain R. Rodríguez-Orozco:
e-mail rodriguez.orozco.ar.2011@gmail.com.

Registro ante Comité Local de Investigaciones en Salud 2007-1602-16.

REFERENCIAS

1. Rivera Dommarco J, Cuevas Nasu L, Shamah T, et al. Sobrepeso y obesidad. En: Olaiz G, Rivera J, Shamah T, et al edit. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016:97. [Consulta: 13 de marzo de 2018] Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ensanut2006.pdf>
2. De la Cuesta D, Pérez E, Louro I, et al. Un instrumento de funcionamiento familiar para el médico de la familia. *Rev Cub Med Gen Integr.* 1996;12(1):24-31.
3. Guerra Cabrera C, Vila Díaz J, Apolinaire Pennini J, et al. Factores de riesgo asociados a sobrepeso y obesidad en adolescentes. *MediSur.* 2009 ;7(2):25-34.
4. Mazzeschi C, Pazzagli C, Laghezza L, et al. Parental alliance and family functioning in pediatric obesity from both parents' perspectives. *J Dev Behav Pediatr.* 2013;34(8):583-8.
5. Halliday JA, Palma CL, Mellor D, et al. The relationship between family functioning and child and adolescent overweight and obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(4):480-93.