



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

El calostro y la leche materna en el período neonatal. Sus beneficios siguen aumentando

J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios

Lo esencial en la consulta

J. C. Beltramino

Mortalidad neonatal en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y nuevos objetivos post-2015

C. Grandi

Publicaciones predatorias

V. Aguerre, F. Ferrero

Artículos originales

Retraso del desarrollo del lenguaje en niños de 24 meses en un centro de salud en la Ciudad de Buenos Aires

A. Blumenfeld, et al.

Efectos de la edad al momento del diagnóstico y cumplimiento de la dieta sobre los parámetros de crecimiento de los pacientes con celiaquía

A. Comba, et al.

Características y resultados de la ingestión de cuerpos extraños en niños

G. Blanco-Rodríguez, et al.

Medidas declaradas por padres y cuidadores de lactantes y preescolares para prevenir la exposición a humo de tabaco ambiental

S. Ríos, et al.

Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down

C. L. Pennella, et al.

Crecimiento físico en jóvenes futbolistas chilenos: propuesta de percentiles por edad cronológica y biológica

S. Carrasco López, et al.

Resultados de la implementación de un protocolo de soporte nutricional en grandes quemados pediátricos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos

N. Tramonti, et al.

Concentraciones de albúmina modificada por la isquemia en niños con asma: estudio piloto

M. Dogru, et al.

Impacto de una intervención de mejora de calidad de atención para prevenir las úlceras por presión en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

V. Aprea, et al.

Asociación entre el reflujo vesicoureteral y la nefrosclerosis en las infecciones urinarias

İ. Yılmaz, et al.

Comunicaciones breves

Marcadores de fase aguda en niños y adolescentes obesos con trastornos metabólicos

I. Cura-Esquível, et al.

Caracterización de la consulta por intoxicación medicamentosa en los adolescentes en el Hospital Municipal de Bahía Blanca, Buenos Aires

I. Buffone, et al.

Artículos especiales

Consideraciones médico-odontológicas en la atención del niño con celulitis facial odontogénica. Una patología de interés para pediatras y odontopediatras

C. Giunta Crescente, et al.

La comunicación con los pacientes mediada por tecnología:

WhatsApp, e-mail, portales. El desafío del pediatra en la era digital

L. Krynski, et al.

Características clínicas, radiológicas y auxológicas de pacientes con displasia cleidocraneal seguidos en un hospital pediátrico de referencia en Argentina

R. Ramos Mejía, et al.

Evolución de la mortalidad fetal, inmersa en las desigualdades socioeconómicas de la República Argentina. Período 2007-2014

Karina V. Loiacono

Actualizaciones

Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino

C. H. Meller, et al.

Efectos de las técnicas de ejercicio terapéutico correctivo en la escoliosis idiopática del adolescente. Revisión sistemática

L. Ceballos Laita, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría práctica

Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia

J. L. Mansur

Educación médica

Pesquisa sobre vacunación y oportunidades de prevención y educación para la salud. Experiencia en una residencia pediátrica mediante el *Mini-Clinical Evaluation Exercise*

G. G. Guñazú, et al.

Especialidad de Emergentología Pediátrica: ¡Bienvenida!

G. Kohn Loncarica, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Pulso alternante

I. Piroli, et al.

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Sobre el diagnóstico de la sífilis nerviosa en la infancia

P. O. Sagreras y F. Escardó

Cartas al editor

SUPLEMENTO 4

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendación para el proceso del alta hospitalaria en pacientes recién nacidos de alto riesgo

Grupo de Trabajo de Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo

Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)

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

- 234 El calostro y la leche materna en el período neonatal.
Sus beneficios siguen aumentando
José María Ceriani Cernadas

Comentarios

- 236 Lo esencial en la consulta
Juan Carlos Beltramino
- 238 Mortalidad neonatal en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y nuevos objetivos post-2015
Carlos Grandi
- 240 Publicaciones predatorias
Verónica Aguerre, Fernando Ferrero

Artículos originales

- 242 Retraso del desarrollo del lenguaje en niños de 24 meses en un centro de salud en la Ciudad de Buenos Aires
Alejandro Blumenfeld, José Carrizo Olalla, Sabrina I. D'Angelo, Natalia S. González, Yael Sadras, Sandra Graizer, Alejandro Macario y Graciela Salamanco
- 248 Efectos de la edad al momento del diagnóstico y cumplimiento de la dieta sobre los parámetros de crecimiento de los pacientes con celiaquía
Atakan Comba, Gönül Çaltepe, Özlem Yüce, Esra Eren y Ayhan G. Kalayci
- 256 Características y resultados de la ingestión de cuerpos extraños en niños
Gerardo Blanco-Rodríguez, Gustavo Teyssier-Morales, Jaime Penchyna-Grub, Jorge E. Madriñan-Rivas, Iván A. Rivas-Rivera, Adrián Trujillo-Ponce de León, Juan Domingo-Porras, José G. Jaramillo-Alvarado, Ebenezer V. Cruz-Romero y Jessie N. Zurita-Cruz
- 262 Medidas declaradas por padres y cuidadores de lactantes y preescolares para prevenir la exposición a humo de tabaco ambiental
Sandra Ríos, Joselyn Concha y R. Mauricio Barría
- 269 Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down
Carla L. Pennella, Jorge G. Rossi, Edgardo M. Baialardo, Cristina N. Alonso, Myriam R. Guitter, Cristian G. Sánchez La Rosa, Natalia C. Millán, Elizabeth M. Alfaro, Pedro A. Zubizarreta y María S. Felice
- e508 Crecimiento físico en jóvenes futbolistas chilenos: propuesta de percentiles por edad cronológica y biológica
Salustio Carrasco López, Rossana Gómez-Campos, Jorge Méndez Cornejo, Lautaro Morales, Camilo Urra-Albornoz y Marco Cossio-Bolaños
- e515 Resultados de la implementación de un protocolo de soporte nutricional en grandes quemados pediátricos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos
Nidia Tramonti, Jimena Lema, María B. Araujo, Hugo Basílico, Rosa M. Villasboas, Santiago Laborde, Gabriela D'Isa y Carolina Caminiti
- e522 Concentraciones de albúmina modificada por la isquemia en niños con asma: estudio piloto
Mahmut Dogru, Handan Akoglu, Muhammet F. Kilinckaya y Gozde Ulfer
- e529 Impacto de una intervención de mejora de calidad de atención para prevenir las úlceras por presión en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Valeria Aprea, Facundo Jorro Barón, Claudia Meregalli y María C. Sabatini
- e542 Asociación entre el reflujo vesicoureteral y la nefrosclerosis en las infecciones urinarias
İsa Yılmaz, Harun Peru, Fatma H. Yılmaz, Tamer Sekmenli, İlhan Çiftçi y Fatih Kara

Comunicaciones breves

- 275 Marcadores de fase aguda en niños y adolescentes obesos con trastornos metabólicos
Idalia Cura-Esquível, Paula Cordero-Pérez, Liliana Torres-González y Linda E. Muñoz-Espinosa

- 279 Caracterización de la consulta por intoxicación medicamentosa en los adolescentes en el Hospital Municipal de Bahía Blanca, Buenos Aires
Ignacio Buffone, Mabel Dejter, Eliana Fortunatti, Florencia García Elliot, Camila Irazabal, Rubén Marliá, Daiana Mujica, Marianela Parrou, Mariana Romano, Gina Speciale y Agostina Werneke

Artículos especiales

- e548 Consideraciones médico-odontológicas en la atención del niño con celulitis facial odontogénica. Una patología de interés para pediatras y odontopediatras
Claudia Giunta Crescente, Milagro Soto de Facchin y Andreína M. Acevedo Rodríguez
- e554 La comunicación con los pacientes mediada por tecnología: WhatsApp, e-mail, portales. El desafío del pediatra en la era digital
Laura Krynski y Guillermo Goldfarb. Colaborador: Ignacio Maglio
- e560 Características clínicas, radiológicas y auxológicas de pacientes con displasia cleidocraneal seguidos en un hospital pediátrico de referencia en Argentina
Rosario Ramos Mejía, Mercedes Rodríguez Celin y Virginia Fano
- e567 Evolución de la mortalidad fetal, inmersa en las desigualdades socioeconómicas de la República Argentina. Período 2007-2014
Karina V. Loiacono

Actualizaciones

- e575 Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino
César H. Meller, María E. Carducci, José M. Ceriani Cernadas y Lucas Otaño
- e582 Efectos de las técnicas de ejercicio terapéutico correctivo en la escoliosis idiopática del adolescente. Revisión sistemática
Luis Ceballos Laita, Cristina Tejedor Cubillo, Teresa Mingo Gómez y Sandra Jiménez del Barrio

Presentación de casos clínicos

e590-e634

Pediatría práctica

- 286 Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia
José L. Mansur

Educación médica

- 291 Pesquisa sobre vacunación y oportunidades de prevención y educación para la salud. Experiencia en una residencia pediátrica mediante el *Mini-Clinical Evaluation Exercise*
Gonzalo G. Guiñazú, Nicolás Fortini Cabarcos, Luis F. Mammi, Cecilia A. M. Robledo, María I. Fernández Achával, Carolina Pascual y Christian Elías Costa
- 298 Especialidad de Emergentología Pediátrica: ¡Bienvenida!
Guillermo Kohn Loncarica, Daniel Buamscha, Guillermo Fagalde, Tomás Iolster, Facundo Jorro, Guillermo Morena, Pablo Petracca, Silvia Santos y Mariam Sarli

¿Cuál es su diagnóstico?

- 301 Pulso alternante
Ignacio Piroli, Jorge Selandari, Martín Truscowski, Daniela Agüero, Florencia Berros, Andrea Grosse, Silvia Filippini, Solana Pellegrini, Mauro García y Aldo Haimovich
- 303 Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

e635 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e639 Sobre el diagnóstico de la sífilis nerviosa en la infancia
Pedro O. Sagreras y Florencio Escardó

Cartas al editor

e648

SUPLEMENTO 4**Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

- S77 Recomendación para el proceso del alta hospitalaria en pacientes recién nacidos de alto riesgo
Grupo de Trabajo de Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo
Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)

Editorial (full text in e-version)

- 234 **Colostrum and breast milk in the neonatal period. The benefits keep adding up**
José María Ceriani Cernadas

Comments (full text in e-version)

- 236 **The essentials of medical consultation**
Juan Carlos Beltramino
- 238 **Neonatal mortality in the framework of the Millennium Development Goals and new post-2015 goals**
Carlos Grandi
- 240 **Predatory journals**
Verónica Aguerre and Fernando Ferrero

Original articles (full text in e-version)

- 242 **Language development delay in 24-month-old children at a health care center of the City of Buenos Aires**
Alejandro Blumenfeld, José Carrizo Olalla, Sabrina I. D'Angelo, Natalia S. González, Yael Sadras, Sandra Graizer, Alejandro Macario and Graciela Salamanco
- 248 **Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease**
Atakan Comba, Gönül Çaltepe, Özlem Yiice, Esra Eren and Ayhan G. Kalaycı
- 256 **Characteristics and outcomes of foreign body ingestion in children**
Gerardo Blanco-Rodríguez, Gustavo Teyssier-Morales, Jaime Penchyna-Grub, Jorge E. Madriñan-Rivas, Iván A. Rivas-Rivera, Adrián Trujillo-Ponce de León, Juan Domingo-Porras, José G. Jaramillo-Alvarado, Ebenezer V. Cruz-Romero and Jessie N. Zurita-Cruz
- 262 **Measures stated by parents and caregivers of infants, toddlers, and preschoolers to prevent environmental tobacco smoke exposure**
Sandra Ríos, Joselyn Concha and R. Mauricio Barría
- 269 **Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without Down syndrome**
Carla L. Pennella, Jorge G. Rossi, Edgardo M. Baialardo, Cristina N. Alonso, Myriam R. Gutter, Cristian G. Sánchez La Rosa, Natalia C. Millán, Elizabeth M. Alfaro, Pedro A. Zubizarreta and María S. Felice
- e508 **Physical growth in young Chilean football players: Proposal of percentiles based on chronological and biological age**
Salustio Carrasco López, Rossana Gómez-Campos, Jorge Méndez Cornejo, Lautaro Morales, Camilo Urrea-Albornoz and Marco Cossio-Bolaños
- e515 **Results of the implementation of a nutritional support protocol for major burn pediatric patients hospitalized in the Intensive Care Unit**
Nidia Tramonti, Jimena Lema, María B. Araujo, Hugo Basílico, Rosa M. Villasboas, Santiago Laborde, Gabriela D'Isa and Carolina Caminiti
- e522 **Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study**
Mahmut Dogru, Handan Akoglu, Muhammet F. Kilinckaya and Gozde Ulfer
- e529 **Impact of a health care quality improvement intervention to prevent pressure ulcers in a Pediatric Intensive Care Unit**
Valeria Aprea, Facundo Jorro Barón, Claudia Meregalli and María C. Sabatini
- e542 **Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections**
İsa Yılmaz, Harun Peru, Fatma H. Yılmaz, Tamer Sekmenli, İlhan Çiftçi and Fatih Kara

Brief reports (full text in e-version)

- 275 **Acute phase markers in obese children and adolescents with metabolic disorders**
Idalia Cura-Esquivel, Paula Cordero-Pérez, Liliana Torres-González and Linda E. Muñoz-Espinosa

- 279 **Characterization of drug poisoning among adolescents seen at the municipal hospital of Bahía Blanca, Province of Buenos Aires, Argentina**

Ignacio Buffone, Mabel Dejter, Eliana Fortunatti, Florencia García Elliot, Camila Irazabal, Rubén Marlia, Daiana Mujica, Marianela Parrou, Mariana Romano, Gina Speciale and Agostina Werneke

Special articles (full text in e-version)

- e548 **Medical-dental considerations in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin. A disease of interest for pediatricians and pediatric dentists**
Claudia Giunta Crescente, Milagro Soto de Facchin and Andreína M. Acevedo Rodríguez
- e554 **Technology-mediated communication with patients: WhatsApp Messenger, e-mail, patient portals. A challenge for pediatricians in the digital era**
Laura Krynski and Guillermo Goldfarb. Collaborator: Ignacio Maglio
- e560 **Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina**
Rosario Ramos Mejía, Mercedes Rodríguez Celin and Virginia Fano
- e567 **Evolution of fetal mortality in the setting of Argentine socioeconomic inequalities. Period 2007-2014**
Karina V. Loiacono

Review (full text in e-version)

- e575 **Preterm premature rupture of membranes**
César H. Meller, María E. Carducci, José M. Ceriani Cernadas and Lucas Otaño
- e582 **Effects of corrective, therapeutic exercise techniques on adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review**
Luis Ceballos Laita, Cristina Tejedor Cubillo, Teresa Mingo Gómez and Sandra Jiménez del Barrio

Case reports

e590-e634

Practical pediatrics

- 286 **Vitamin D in pediatrics, pregnancy and lactation**
José L. Mansur

Medical education

- 291 **Vaccination status inquiry and hierarchy of prevention and health education opportunities. Experience in a Pediatric Residency using the Mini-Clinical Evaluation Exercise**
Gonzalo G. Guiñazú, Nicolás Fortini Cabarcos, Luis F. Mammi, Cecilia A. M. Robledo, María I. Fernández Achával, Carolina Pascual and Christian Elías Costa
- 298 **Pediatric emergency medicine specialty: Welcome!**
Guillermo Kohn Loncarica, Daniel Buamscha, Guillermo Fagalde, Tomás Iolster, Facundo Jorro, Guillermo Moreno, Pablo Petracca, Silvia Santos and Mariam Sarli

What is your diagnosis?

- 301 **Alternating pulse**
Ignacio Piroli, Jorge Selandari, Martín Truscowski, Daniela Agüero, Florencia Berros, Andrea Grosse, Silvia Filippini, Solana Pellegrini, Mauro García and Aldo Haimovich

303 **New clinical presentation**

Selected papers from current literature

e635 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e639 **On the diagnosis of neurosyphilis in childhood**
Pedro O. Sagreras and Florencia Escardó

Letters

e648

SUPPLEMENT 4

Commissions, Committees and Working Groups

- 577 **Guidelines for discharge planning of the high risk newborn**
Working Group on high-risks newborn follow-up
Committee on fetal and neonatal studies

El calostro y la leche materna en el período neonatal. Sus beneficios siguen aumentando

Colostrum and breast milk in the neonatal period: The benefits keep adding up

Todos sabemos que la alimentación de los recién nacidos (RN) con leche materna (LM) ocurre desde tiempos inmemorables y así evolucionó el género humano. Sin embargo, luego de la segunda guerra mundial, el amamantamiento fue disminuyendo marcadamente, en especial por los efectos de la era tecnológica que generó en la población la falsa suposición que las fórmulas lácteas podían reemplazar a la LM. A principios de los años sesenta, en algunos de los países desarrollados, solo un 25-30% de las madres amamantaban a sus RN. Esto motivó una gran preocupación, en especial en las Sociedades de Pediatría, y con múltiples acciones la LM se fue recuperando progresivamente.

En años posteriores, hubo muchos avances acerca de los aspectos protectores de la LM que contribuyeron a conocer cada vez más sus mecanismos en el RN. Así surgió la impresionante variedad de beneficios que la LM proporciona a los neonatos, en especial los prematuros extremos cuando se administra desde el primer día de vida y de ser posible en forma exclusiva.¹ Se destacan la disminución de enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis tardía, retinopatía del prematuro (ROP por sus siglas en inglés), displasia broncopulmonar (DBP) y reinternaciones en el primer año de vida. A estos beneficios, se suman los de largo plazo donde la LM produce resultados evidentemente mejores en el neurodesarrollo.

En tiempos más recientes, no solo surgieron nuevos estudios en la composición de la LM, sino también las diferencias entre la leche de madres de prematuros con las de término y asimismo, su administración lo más temprano posible. Varias investigaciones pudieron observar cuales eran los factores protectores de las infecciones y otros trastornos. Un ejemplo es la lactoferrina, cuya concentración es más alta en el calostro que en la LM y asimismo, es más elevada en madres de prematuros que en las de término.^{2,3}

El mayor contenido de lactoferrina y otros factores protectores en el calostro explican por qué su acción es de enorme importancia en la evolución de los RN.

Es de destacar que desde hace décadas, a comienzos de 1970, en la Maternidad Sardá de Buenos Aires, se comprobaron sus notables

beneficios mediante una acción que se llamó "plan calostro". Se puso en marcha debido a que frecuentemente ocurrían epidemias de infecciones por *Escherichia Coli* con alta mortalidad en las primeras semanas de vida. Se efectuó un estudio prospectivo que consistió en administrar calostro desde el primer día de vida a recién nacidos hospitalizados menores de 2500 g de peso al nacer. La administración de 0,5 ml/kg/día de calostro por sonda nasogástrica desde el primer día a 280 neonatos produjo una marcada reducción de sepsis y por ende, se logró una significativa disminución de la mortalidad. Según nuestros conocimientos, este estudio publicado en 1974, fue el primero que evaluó la administración de calostro en neonatos de bajo peso para reducir las infecciones bacterianas.⁴

En los últimos años, el calostro administrado en prematuros muy pequeños, preferentemente en las fauces, ha merecido mucha atención y son varios los estudios que demostraron sus notables beneficios, en especial la reducción de ECN y sepsis tardía. La disminución de ECN, que está presente entre el 5 y 10% de los prematuros con peso inferior a 1500 g, probablemente sea de mayor impacto ya que disminuye una elevada mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo, debidas a graves complicaciones como colestasis, síndrome de intestino corto, deficiente crecimiento y trastornos en el neurodesarrollo.^{1,5,6} Asimismo, la reducción de sepsis tardía en prematuros extremos es de suma importancia por su alta mortalidad.

Varios son los mecanismos que mediante el calostro y la LM benefician y protegen, no solo en el período neonatal sino también en el futuro. Entre otros, se destacan los oligosacáridos de la leche materna (OLM), lactoferrina, IgA lysozima y lipasa estimulante de sales biliares. Es de destacar que los OLM cumplen roles sumamente importantes a través de tres funciones principales: la acción como prebióticos, la competencia con los patógenos y el suministro de fucosa y ácido siálico. La fucosa tiene una función esencial al modular el sistema inmunitario, eliminar bacterias y estimular la defensa del huésped. El ácido siálico actúa en el funcionamiento de las sinapsis, la formación de la memoria y

la comunicación de las membranas celulares, acciones que influyen en el neurodesarrollo en los bebés y en sus años futuros.

Otros factores a tener en cuenta es el establecimiento del microbioma infantil que tiene implicaciones de por vida en la salud e inmunidad, y la microbiota intestinal, presente en el feto, en recién nacidos, niños y adultos.⁷ Actualmente, está claro que el feto no surge de un ambiente estéril y es muy probable que esté expuesto a una amplia variedad de componentes microbianos y microbios vivos.

Varios datos sugieren que la mayoría de patógenos que causan sepsis tardía son de origen intestinal, incluidos los cocos Gram-positivos. Asimismo, es probable que en la ECN y en la sepsis haya una "disbiosis" de la microbiota intestinal como parte de su fisiopatología.

Lamentablemente, hay intervenciones que perjudican la microbiótica intestinal del RN, especialmente en prematuros muy pequeños. La indicación de antibióticos desde el primer día es una práctica frecuente, mayormente no justificada. En la gran mayoría de unidades neonatales, la administración de antibióticos al nacer es superior al 80% de los prematuros extremos. La otra intervención es el nacimiento por cesárea que también es injustificada ya que no está demostrado que sea mejor aplicarla en prematuros. Ambas acciones juegan un papel importante al perturbar el desarrollo de la microbiota, y eso lleva a deficientes resultados en el bebé, como ser ECN y sepsis tardía.^{1,8}

Es de destacar otro aspecto, el uso de LM proveniente de la donación de bancos de leche humana, que es de suma importancia cuando la madre no tiene leche o es insuficiente. No obstante, hay controversias si la leche de banco tiene el mismo efecto que la de la madre, aunque varios estudios han encontrado que los efectos son muy similares y por lo tanto deben usarse, ya que sus resultados son marcadamente mejores que las fórmulas lácteas.⁹

Otros beneficios de la LM se han publicado en prematuros muy pequeños. En un estudio reciente se observó una reducción de la DBP asociada a la cantidad de LM desde el nacimiento hasta las 36 semanas. Es decir que a mayor volumen de LM, menos riesgos de DBP.¹⁰ Asimismo, tres metanálisis recientes mostraron que cualquier cantidad de leche humana está fuertemente asociada a la protección de la ROP. Una de ellas demostró una reducción significativa del 60% en ROP grave con mayor exposición a

la leche humana, mientras que los objetivos de saturación de oxígeno más bajos se asociaron solo con un 42% de menor riesgo de ROP.¹¹

Finalmente, es necesario señalar que todos los beneficios del calostro y la LM en prematuros muy pequeños, solo podrán estar si nosotros participamos en la lactancia materna. Debemos asumir que es imprescindible estimular a las madres previo al nacimiento y en especial motivar aquellas que tienen un parto prematuro para que conozcan su enorme importancia en una mejor evolución de sus bebés en el corto y largo tiempo. Asimismo, en las Unidades Neonatales es imperioso bregar para que la madre se vaya alimentando a su bebé al momento del alta. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor en Jefe

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.234>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.234>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. El calostro y la leche materna en el período neonatal. Sus beneficios siguen aumentando. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):234-235.

REFERENCIAS

- Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(1):189-207.
- Ronayne de Ferrer PA, Baroni A, Sambucetti ME, Ceriani Cernadas JM. Lactoferrin levels in term and preterm milk. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(3):370-3.
- Turin CG, Zea-Vera A, Rueda MS, et al. Lactoferrin concentration in breastmilk of mothers of low-birth-weight newborns. *J Perinatol* 2017; 37(5):507-12.
- Larguía AM, Urman J, Ceriani Cernadas JM, et al. Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino. *Arch Argent Pediatr* 1974; 72(5):109-25.
- Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014; 14(1):44-51.
- Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wraga L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29(1):57-62.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 171(7):647-54.
- Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159(3):392-7.
- de Halleux V, Pieltain C, Senterre T, et al. Use of donor milk in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(1):23-9.
- Patel AL, Johnson TJ, Robin B, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102(3):F256-F261.
- Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(4):e20153387.

Colostrum and breast milk in the neonatal period: The benefits keep adding up

We all know that feeding newborns with breast milk (BM) has been occurring since time immemorial, and this is how the human race has evolved. However, after World War II, breastfeeding decreased dramatically, especially due to the effects of the technological era that led the population to falsely believe that infant formula could replace BM. In the early 1970s, in some developed countries, only 25-30% of mothers breastfed their newborns. This was an important cause for concern, especially among Societies of Pediatrics, and thanks to multiple actions, BM gradually regained ground.

In later years, many advances were made in relation to the protective aspects of BM that helped to increasingly gain knowledge on its mechanisms in newborn infants. Thus, we established an amazing variety of BM benefits for newborns, in particular for extremely preterm infants when given from their first day of life and, if possible, in an exclusive manner.¹ Noteworthy benefits include the reduction of necrotizing enterocolitis (NEC), late-onset sepsis, retinopathy of prematurity (ROP), bronchopulmonary dysplasia (BPD), and readmissions in the first year of life. In addition to these benefits, in the long term, BM offers evidently improved results in neurodevelopment.

More recently, not only new studies have been conducted in BM composition, but also in the differences between the breast milk from mothers of preterm and term infants, and its administration as early as possible. Several studies observed the protective factors of BM against infections and other disorders. This is the case of lactoferrin, whose concentration is much higher in colostrum than in BM, and in the BM from mothers of preterm infants than in those of full-term babies.^{2,3}

Colostrum's higher level of lactoferrin, together with other protective factors, account for its extraordinary relevance in the clinical course of small preterm infants.

It is worth noting that for decades, since the early 1970s, it has been possible to prove its outstanding benefits in the Maternidad Sardá of Buenos Aires through an action called "The Colostrum Plan." The Plan was launched due to the frequent epidemics of *Escherichia Coli* infections that caused a high mortality in the first

weeks of life. A prospective study was conducted with the administration of colostrum from day one to hospitalized infants born with less than 2500 g. The administration of 0.5 mL/kg/day of colostrum using a nasogastric tube from the first day to 280 newborns resulted in a marked reduction of sepsis and, thereby, a significant mortality reduction. Based on our knowledge, this study published in 1974 was the first one to assess the administration of colostrum to low birth weight newborns to reduce bacterial infections.⁴

In recent years, colostrum given to very small preterm infants, preferably in the fauces, has attracted a lot of attention; several studies have demonstrated its substantial benefits, especially a reduction in NEC and late-onset sepsis. The decrease in NEC, which occurs in 5-10% of preterm infants with a birth weight of less than 1500 g, probably has a greater impact because it reduces the high morbidity and mortality in the short and long term resulting from severe complications, including cholestasis, short bowel syndrome, growth deficit, and neurodevelopmental disorders.^{1,5,6} In addition, a reduction in late-onset sepsis among extremely preterm infants is of utmost importance due to its high mortality.

There are several mechanisms through which both colostrum and BM are beneficial and protective, not only in the neonatal period but also in the future. For example, human milk oligosaccharides (HMOs), lactoferrin, IgA, lysozyme, and bile salt-stimulated lipase. It should be noted that HMOs play highly important roles through three main functions: their action as prebiotics, the competition for pathogens, and fucose and sialic acid supply. Fucose plays an essential role by modulating the immune system, eliminating bacteria, and stimulating host defense. Sialic acid acts on synapsis function, memory formation, and cell membrane communication, all of which have an impact on infants' neurodevelopment and their future years.

Other factors that should be considered are the development of the infant microbiome, which will have implications on health and immunity for life, and the gut microbiota, which is present in the fetus, newborn infants, children, and adults.⁷ Currently, it is clear that the fetus does not develop in a sterile environment and, most

probably, it is exposed to a wide variety of microbial components and live microbes.

Several data suggest that most pathogens causing late-onset sepsis come from the gut, including Gram-positive cocci. In addition, NEC and sepsis probably involve a “dysbiosis” of the gut microbiota as part of their pathophysiology.

Unfortunately, some interventions damage the newborn’s gut microbiota, especially those conducted in very small preterm infants. Antibiotic indication since day one is a common, but mostly unjustified, practice. In most neonatal care units, over 80% of extremely preterm infants receive antibiotics at birth. Cesarean delivery is another unjustified intervention because it has not been demonstrated that it is better for preterm births. Both actions play an important role by altering the microbiota development, which leads to poor infant outcomes, such as NEC and late-onset sepsis.^{1,8}

I should underline another aspect: the use of donor milk, which is of great value when the mother’s milk supply is insufficient or unavailable. Although there is controversy about whether donor milk has the same effect as BM, several studies have observed very similar effects, so it is better to use donor milk, which yields markedly superior results, than formula.⁹

Other benefits of BM in very small preterm infants have been published. A recent study observed a reduction in BPD associated with the amount of BM from birth to 36 weeks old. That is to say, the greater the amount of BM, the lower the risks for BPD.¹⁰ In addition, three recent meta-analyses showed that any amount of human milk is strongly associated with the protection against ROP. One of these meta-analyses showed a significant 60% reduction in severe ROP with a greater exposure to human milk, whereas lower oxygen saturation targets were associated with only a 42% lower risk for ROP.¹¹

Finally, it is necessary to point out that all the benefits of colostrum and BM for very small preterm infants are only possible if we become involved in breastfeeding. We must accept that it is essential to stimulate mothers before delivery, and most of all, to encourage those

who give birth prematurely so that they become aware of the great importance of breastfeeding for a better clinical course of their infants in the short and long term. Also, in neonatal care units, it is imperative to strive to have mothers breastfeeding their infants at the time of discharge from the unit. ■

José M. Ceriani Cernadas
Editor-in-chief

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.234>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Colostrum and breast milk in the neonatal period: The benefits keep adding up. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):234-235.

REFERENCES

- Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(1):189–207.
- Ronayne de Ferrer PA, Baroni A, Sambucetti ME, et al. Lactoferrin levels in term and preterm milk. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(3):370-3.
- Turin CG, Zea-Vera A, Rueda MS, et al. Lactoferrin concentration in breastmilk of mothers of low-birth-weight newborns. *J Perinatol* 2017; 37(5):507-12.
- Larguía AM, Urman J, Ceriani Cernadas JM, et al. Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino. *Arch Argent Pediatr* 1974; 72(5):109-25.
- Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014; 14(1):44-51.
- Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants’ risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol* 2009; 29(1):57–62.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr* 2017; 171(7):647-54.
- Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2011; 159(3):392-7.
- de Halleux V, Pieltain C, Senterre T, et al. Use of donor milk in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(1):23-9.
- Patel AL, Johnson TJ, Robin B, et al. Influence of own mother’s milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102(3):F256–F261.
- Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(4):e20153387.

Lo esencial en la consulta

The essentials of medical consultation

Un editorial de *Intensive Care Medicine* de 2017¹ predice que, para el 2050, los hospitales serán pequeños, con más camas de cuidados intensivos y robots que realicen muchas de las tareas médicas. Los autores auguran que todavía quedarán disciplinas en las que el contacto humano continuará siendo muy importante, como en... pediatría. Esto último nos habilita para seguir recordando pequeños detalles de la consulta.

Primero, hay que saber escuchar. “Los doctores saben hablar, pero no saben escuchar”, es lo que sentencia Nanni Moretti en su film *Caro Diario*. Tener oídos abiertos al relato de síntomas, fechas, medicación, “terapias folklóricas” suele ser la llave que abre la puerta al diagnóstico. Cuando el niño puede hacerlo, debemos dar importancia a lo que cuenta. Y, desde el comienzo, estar atentos a la calidad del llanto, el tono de voz, la respiración quejosa, el timbre de la tos...

Después, hay que mirar. Antes de desenfundar el bajalenguas, debemos observar al niño. Ver si está atento o aletargado, irritable o quejoso. ¿Cómo es su tono muscular? ¿El color? ¿La respiración? Si no se hace esto antes de apoyar el frío estetoscopio, es probable que el lactante llore y se pierdan datos valiosos para diagnosticar una neumonía. Antes de que aparezca la radiografía con condensación para documentar la neumonía, hay datos que la anticipan y muchos de ellos están a la vista.

Después, tocar. La epidemia de gripe de 2009 dejó como “secuela positiva” la popularización del empleo del alcohol en gel. Nos permite higienizar nuestras manos, aunque el lavatorio del Centro de Atención Primaria de la Salud (CAPS) se encuentre a veinte metros del consultorio. Actualmente, no hay excusas para evitar tocar al paciente.

Hay que palpar el hígado en un niño que está recibiendo expansiones rápidas, con líquidos endovenosos, por un *shock séptico*; dejar que el polo de bazo vaya al encuentro de nuestros dedos en un bebé con una infección congénita; usar las manos para abrir las caderas en cada control y hasta que el lactante comience a caminar o para palpar una dureza bajo un eritema que duele...

Hay que dar vuelta los labios buscando llagas porque, si están, se podrá evitar medicar con antibióticos a un niño con faringitis y fiebre.

Y buscar los testículos en ascensor en un niño, arrodillándolo en posición de sastre. Cuando llegue a la Guardia un lactante con vómitos, llorando de dolor o por el contrario hipotónico, no debe omitirse meter el dedo en el recto (con el meñique alcanza). El tacto rectal es parte del examen y el pediatra no lo debe “tercerizar”. Realizarlo permitirá palpar mejor un abdomen que genera dudas.

Y aunque sea evidente que un problema emocional es el motivo de la consulta, no deje de tocar. Sus manos pueden tranquilizar a un niño angustiado, sin que ello lo convierta en un “manosanta”.

También hay que oler. Usar el olfato permitirá distinguir el aliento cetónico del vomitador frecuente; el olor pútrido del niño que se puso gomaespuma en la nariz; el tufo de las heces del que tiene mala absorción; el olor a alcohol, tabaco o marihuana en un adolescente en riesgo y el olor a humo del que carece de calefactor para calentar su casilla.

Sobre gusto. Si bien lo intentamos, reconocemos que nunca pudimos diagnosticar una fibrosis quística de páncreas (FQP) por lo salado del sudor. Pero se puede emplear nuestra lengua para identificar los medicamentos amargos, para reemplazarlos por opciones más tomables y, cuando estas no existan, aconsejar que previamente se apoye hielo sobre la lengua del niño para anestesiar las papilas gustativas.

Emplear las herramientas. A los cinco sentidos hay que ayudarlos. Los pediatras solemos alardear y quejarnos (al mismo tiempo): “¡Nosotros no usamos aparatos!”. No se emplearán aparatos complejos, pero no es cierto que no se necesiten instrumentos.

Cuando los residentes van a los CAPS, siempre llevan sus estetoscopios y, aun en los lugares más desprovistos, no carecen de un biauricular. Lo que suele faltar son otoscopios con pilas no agotadas, pediómetros adecuados, tensiómetros con mangos pequeños, hisopos para faringes, bajalenguas, para romperlos luego de usarlos, recetarios para evitar escribir detrás de cualquier papel de descarte. Algunos de los CAPS que nos tocó transitar mostraban muchas de las privaciones enunciadas. Las mismas que cuando se llamaban “dispensarios”. Por eso, cuando el médico va a atender un consultorio público

o privado, no debe olvidar llevar sus propias "herramientas". Un electricista que no cuente con sus pinzas y "buscapolos" generaría mucha desconfianza...

Al fin, hablar. No hay madres que "no entiendan"; hay médicos que no eligen las palabras adecuadas para ellas. Si la familia no comprende, se debe explicar empleando un lenguaje más accesible, recurrir a ejemplos, a dibujos. No por hablar con tonos muy fuertes se logra que una madre humilde mejore su atención; es más probable que le falte instrucción a que sea sorda.

Sin embargo, en el caso de niños con patologías graves, puede suceder que los padres "elijan" no comprender la mala noticia que se les está transmitiendo. Reconocer esta circunstancia es importante para sumar a la charla a otros familiares.

El pediatra debe hablar lo necesario; los padres buscan el mejor consejo, no que se les demuestre lo mucho que el médico sabe. Hay que enseñar los "signos de alarma" para que la familia sepa cuándo debe adelantar la consulta, pero también se debe informar sobre la evolución esperada de la enfermedad para evitar visitas innecesarias a la Guardia.

Antes de emitir un diagnóstico, hay que tomarse un tiempo. Frente a un niño con una patología en la piel, los padres preguntan enseguida: "¿Qué tiene?". Pareciera que lo que está a la vista se diagnostica rápido. Ante cualquier exantema dudoso, ¡no caiga en la "trampa de la inmediatez"! No hay que apresurarse. Un buen truco es colocar un termómetro en la axila. Ante esta circunstancia, los padres suelen esperar, y usted tendrá cuatro valiosos minutos para pensar.

Muchas veces, es imposible realizar el diagnóstico cuando aparecen los primeros síntomas. Excepto en el paciente crítico, el médico debe permitirse un tiempo para ver la evolución y los padres, por lo general, entenderán si les explica y programa una nueva consulta.

Y no hay que olvidarse de los prejuicios. Los de los pacientes y los propios. Como parte de la consulta, Carlos Gianantonio recomendaba averiguar la hipótesis de la familia sobre lo que le pasaba al niño. Por acertada que sea la presunción diagnóstica del médico, este debe demostrar a los padres que su hipótesis es mejor que la que ellos traen. De esa manera, serán mejor aceptadas todas las indicaciones.

Los pediatras somos vulnerables a nuestros propios prejuicios. Contaba Lawrence Nazarian, antiguo editor de *Pediatrics in Review*, que los jóvenes recién salidos de la residencia, ante todo cuadro febril en un lactante, pensarían en la posibilidad de sepsis y, en un niño con rasgos algo peculiares, sospecharían un síndrome raro, aunque las mismas características estuvieran presentes en el padre. Esta actitud resulta comprensible en quienes pasan cuatro años viendo a niños que, en efecto, tienen enfermedades serias. A su vez, un pediatra que, durante décadas, ha examinado a pacientes sanos y con enfermedades autolimitadas adquiere el prejuicio de que "probablemente, nada es grave". La mayoría de las veces será así, pero, en ocasiones, cuando menos se espera, el niño que siempre ha crecido sano debuta con diabetes, cáncer, depresión y encuentra al pediatra experimentado con la guardia baja.

Mezclar pediatras viejos con los jóvenes es, sin dudas, una asociación gratificante y beneficiosa para todos y, especialmente, para el niño.

Resumiendo, lo esencial en la consulta pediátrica es un pediatra capacitado, capaz de utilizar todos sus sentidos. A su vez, resulta primordial promover estrategias para lograr que, en todo el país, los niños sean atendidos por pediatras. ■

Agradecimiento

Para quienes comenzaron el aprendizaje de la pediatría en el Hospital de Niños de Santa Fe. En memoria de los médicos pediatras Federico Milia, Ángel Spedaletti y Abel Argentó.

Médico Pediatra Juan Carlos Beltramino

Ex director de Docencia e Investigación del Hospital de Niños "Dr. O. Alassia" de Santa Fe.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.236>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.236>

Cómo citar: Beltramino JC. Lo esencial en la consulta. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):236-237.

REFERENCIA

1. Vincent JL, Slutsky AS, Gattinoni L. Intensive care medicine in 2050: the future of ICU treatments. *Intensive Care Med* 2017; 43(9):1401-2.

Mortalidad neonatal en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y nuevos objetivos post-2015

Neonatal mortality in the framework of the Millennium Development Goals and new post-2015 goals

El progreso sin precedentes en la reducción a la mitad de las muertes maternas e infantiles en todo el mundo en las últimas dos décadas ha sido llamado el mayor éxito de la historia del desarrollo humano, impulsado por las prioridades mundiales de salud de los *Millennium Development Goals* (Objetivos de Desarrollo del Milenio [ODM]).¹

Sin embargo, queda inconclusa una gran agenda: las muertes en los primeros 28 días después del nacimiento, que representan más de la mitad de las muertes infantiles de menores de cinco años en la mayoría de las regiones del mundo (44% a nivel mundial), enfermedades neonatales y congénitas, que representan casi el 10% de la carga mundial de morbilidad, y la discapacidad que es cada vez más importante en los países de ingresos medios y altos.^{2,3}

Se pasará revista a las tendencias publicadas que tienen como objetivo poner fin a las muertes prevenibles de recién nacidos (RN) y los nacidos muertos, íntimamente vinculadas con la reducción de la mortalidad materna, y se informará el progreso de la salud del RN hasta 2012 (con énfasis en estadísticas de Argentina, que adhirió en 2000 a los ODM)⁴ y, sobre la base de análisis multinacionales y consultas de múltiples partes interesadas, se presentarán nuevas propuestas de metas 2015-2035.⁵

Globalmente, la tasa de reducción anual promedio de la mortalidad neonatal (MN) entre 1990 y 2012 (2,0%; en Argentina, 3,3%) fue mucho más baja que la de los niños menores de 5 años (3,4%) y menor que la mortalidad materna (2,6%). Para Argentina, el descenso de la tasa de MN entre 1990 y 2015 fue del 57,7%, por debajo del objetivo del ODM de disminuirla en dos tercios. Las defunciones neonatales por afecciones perinatales disminuyeron solamente 10%, mientras que las malformaciones congénitas presentaron un incremento del 64%, y "otras causas", una disminución del 38%.⁶

Un aspecto poco conocido es que 2,6 millones de *muertes fetales* (MF) anuales (la mitad aproximadamente durante el parto) permanecen invisibles, ya que no son incluidas en los mecanismos de seguimiento global, como el estudio de la carga global de la enfermedad,

reportado rutinariamente por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) desde registros vitales o medido rutinariamente en las Encuestas Demográficas y de Salud o en las Encuestas de Indicadores Múltiples por Conglomerados de UNICEF.⁷ Si no se cuentan los mortinatos, se ignora su efecto sobre las mujeres y familias, y esto conduce a la subestimación de los beneficios de inversiones en el cuidado de la salud perinatal. En la Argentina, la reducción de la MF observada se asoció con el incremento de los nacimientos vivos prematuros.⁸

Debido a que la era de los ODM llegó a su fin, el enfoque de las políticas de salud después de 2015 (la llamada era post-2015) se amplía más allá de la supervivencia para incluir el *bienestar* y el *capital humano*, la creciente importancia de la *discapacidad* y las enfermedades crónicas no transmisibles (*ECNT*), *salud mental* y los vínculos entre el *medioambiente* y la salud.

Objetivos de la mortalidad neonatal para 2035

Se establecen objetivos nacionales para 2035 para la MN (≤ 10 por 1000 nacidos vivos) y MF (≤ 10 por 1000 nacimientos totales) en línea con el objetivo de mortalidad de menores de 5 años de < 20 por 1000 nacimientos vivos y de la tasa de mortalidad materna < 50 por 100 000 nacidos vivos. Según las estadísticas vitales para 2015 de la Dirección de Estadísticas de Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de la Nación (Argentina) y el Plan de Acción para Cada Recién Nacido,⁵ la MN fue de 6,6‰; la MF (> 1000 g), 4,8‰; la mortalidad de menores de 5 años, 11,3‰; la mortalidad materna, 39/100 000 y la MN como porcentaje de la mortalidad de menores de 5 años, 58,4%. Estos resultados son comparables a los de Brasil, Chile y Uruguay.

Los factores que impulsan este progreso varían, pero algunos temas recurren; el cambio de la fecundidad y el ingreso nacional bruto son predictores importantes en países de ingresos medios. Sin embargo, los análisis de los factores del sistema de salud se ven limitados por la falta de datos de cobertura y calidad de la atención materna y neonatal. Pocas de las intervenciones neonatales de alto impacto se miden en las

encuestas de hogares y registros nacionales, y algunas, como la resucitación neonatal o los corticosteroides prenatales para el parto prematuro, no son posibles de determinar.

Para los países que ya tienen una MN de menos de 10 por 1000 nacidos vivos, el progreso continuo es crucial. Debido a que la brecha de equidad es sustancial en muchos países (en Argentina, en 2015, la MN varió entre 4,5‰ y 14,5‰), se necesitan desarrollar planes de acción específicos de la población para reducir las desigualdades. Es importante destacar que, a medida que se amplía la atención intensiva neonatal, los países deben rastrear sistemáticamente la discapacidad y las ECNT.⁵

Resumen de las prioridades para acelerar el progreso de la supervivencia neonatal hasta 2035⁵

- Centrarse en el momento del nacimiento presenta ventajas para las mujeres, disminución de las MF y MN y también prevención de la discapacidad.
- Las tres principales causas de MN son las infecciones graves y las complicaciones del parto y del nacimiento prematuro.
- Enfocar las acciones sobre bebés prematuros y pequeños es crucial para el resultado (> 80% de las MN, de las cuales dos tercios son pretérminos).
- La reducción de la tasa de fertilidad está fuertemente ligada a la reducción de la tasa de mortalidad neonatal en países de bajos y medianos ingresos. Es urgente abordar las demoras, ya que los RN pueden morir en cuestión de minutos, por lo que se producen MF y muertes de RN, un marcador sensible de la efectividad del sistema de salud.

Post Objetivos de Desarrollo del Milenio y nuevas fronteras más allá de la supervivencia⁵

- La discapacidad después de enfermedades al nacer (en especial, en pretérminos) se produce, principalmente, en países de medianos ingresos con calidad variable de cuidados intensivos neonatales y duplica la de los países de altos ingresos.
- La prevención de los RN prematuros y pequeños para la edad gestacional, así como su cuidado posnatal, son cruciales para el progreso futuro de la reducción de las muertes, la discapacidad, el retraso en el crecimiento, la pérdida del capital humano y el riesgo a largo plazo de ECNT.⁹

Consecuencias sobre el capital humano de un nacimiento no saludable⁵

- Un comienzo saludable es fundamental para el curso de la vida humana, y el nacimiento conlleva el mayor riesgo de muerte, discapacidad y pérdida de potencial del desarrollo, lo que genera importantes efectos sociales. Por lo tanto, los resultados del nacimiento son cruciales para alcanzar una gran convergencia para la salud mundial y el capital humano para 2035.
- Varios estudios internacionales sugieren un retorno de la inversión de nueve veces, especialmente a través de la planificación familiar, la calidad de la atención en el momento del nacimiento y el cuidado de RN pequeños y enfermos.
- Los RN de hoy son la mano de obra del futuro, y su salud es la riqueza del mañana.

Contar a cada recién nacido

Se necesita urgentemente el fortalecimiento de los sistemas de datos nacionales, y se requieren estrategias escalonadas para plataformas de recopilación de datos específicos, en particular, registros vitales, rutinarios y sistemas de información de salud basados en las instituciones –por ejemplo: el Sistema Informático Perinatal/ Organización Panamericana de la Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS)– y encuestas domiciliarias intermitentes.

Los países de mayor mortalidad tienen la menor cobertura de los registros de nacimiento. El registro de defunción es aún menos frecuente, y los datos sobre mortalidad son aún más pobres. Los RN muy prematuros y los niños nacidos muertos tienen menos probabilidades de tener un certificado de nacimiento o de defunción, incluso en países de altos ingresos.¹⁰

Un nacimiento seguro y un comienzo saludable en la vida están en el centro del capital humano y progreso económico, con mejoras en los resultados de los nacimientos y también con la transformación del riesgo de ECNT de adultos. n

Dr. Carlos Grandi

Subcomisión de Investigaciones Pediátricas
Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.238>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.238>

Cómo citar: Grandi C. Mortalidad neonatal en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y nuevos objetivos pos-2015. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):238-240.

REFERENCIAS

1. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2013 New York: United Nations; 2013. [Acceso: 10 febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.un.org/millenniumgoals/pdf/report-2013/mdg-report-2013-english.pdf>.
2. Blencowe H, Vos T, Lee AC, et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global level for 2010: introduction, methods overview and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatr Res* 2013; 74(Suppl 1):4-16.
3. Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2197-223.
4. Brisson M, García Conde S, Di Pietro L. Objetivos de Desarrollo del Milenio. La Cumbre del Milenio y los compromisos internacionales. Buenos Aires: Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales; 2014. [Acceso: 10 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.odsargentina.gob.ar/public/documentos/seccion_publicaciones/odm/la_cumbre_del_milenio_y_los_compromisos_internacionales.pdf.
5. Lawn J, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet* 2014; 384(9938):189-205.
6. Finkelstein J, Duhau M, Speranza A. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(3):216-22.
7. Lawn J, Blencowe H, Pattinson R, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011; 377(9775):1448-63.
8. Grandi C, Nascente L, Cardoso V. Impacto de la mortalidad fetal sobre la prematuridad en Argentina: estudio poblacional. *Rev Fac Cien Med* 2017; 74(4).
9. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 93(446):26-33.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72.

Publicaciones predatoras *Predatory journals*

Es muy frecuente que los lectores de estas líneas hayan recibido mensajes para invitarlos insistentemente a enviar un artículo para publicar en alguna revista científica. En ocasiones, ensalzan las características de una publicación absolutamente ignota; tampoco es infrecuente que apelen a su vanidad resaltando su supuesta pericia en el tema.

Son comunes mensajes como este: “Estimado profesor, hemos leído su artículo titulado *Prevalencia de la publicación predatoria en el mundo*. Impresionados por la calidad de su trabajo, lo contactamos para pedirle que nos envíe su próximo estudio sobre el tema”. También es habitual que, a través de la misma modalidad, se los invite a formar parte de comités editoriales de revistas que tienen nombres “parecidos” a reconocidas publicaciones científicas.

¿Qué se esconde detrás de todo esto? Este tipo de mensajes forma parte, en su mayoría, del llamado mundo de las “publicaciones predatoras” (*predatory journals*), cuyo objetivo principal es obtener dinero, de manera poco ética, aunque no ilegal. Estas publicaciones tienen poco o ningún cuidado con la calidad de los trabajos que publican, no siguen los estándares de buenas prácticas en publicación académica e imponen un

arancel al autor, quien financia la publicación de su trabajo.¹

El término *predatory journals* fue acuñado en 2010 por Jeffrey Beall, un bibliotecario de la Universidad de Colorado, quien creó un blog en el que publicó una lista de las editoriales y revistas que desarrollaban esta práctica. La controversia que suscitó esta publicación incluyó comentarios editoriales y demandas judiciales en ambos sentidos, que finalizó con el “levantamiento” de su blog en 2017.²

La práctica habitual de las publicaciones predatoras incluye características como las siguientes:³

- Promesa de una publicación en tiempo breve.
- Anuncio de un factor de impacto falso.
- Falta de claridad sobre el arancel por evaluación.
- Falta de transparencia sobre la localización de sus oficinas.
- Utilización de nombres parecidos a los de publicaciones prestigiosas.
- Comunicación masiva por *spam*.

¿Cómo empezó todo esto?

Muchos centran el inicio del problema en la iniciativa *Open Access*.⁴ La misma surgió a partir de la conjunción de varios factores: por

un lado, la presión de “publicar o morir” en el ámbito académico ha hecho que cada vez hubiera más manuscritos para un número limitado de publicaciones dispuestas a recibirlos. Por otro lado, el advenimiento de internet con la consiguiente modificación del negocio editorial, la globalización del conocimiento y la presión por el acceso libre a él llevaron a cuestionar la limitación de la información científica que imponían los grandes grupos editores.⁵ Finalmente, el gran número de publicaciones a las que hay que acceder para mantenerse actualizado hace económicamente inviable la suscripción a todas ellas, tanto para un individuo como para las grandes instituciones.

La iniciativa *Open Access* busca el acceso libre a la información científica disponible en internet. Como la publicación científica tiene un insoslayable costo que no sería cubierto por la suscripción de los lectores, se sugirió que los autores se hicieran cargo de la publicación pagando lo que se conoce como “cargo por procesar el artículo” (*article processing fee*). Este procesamiento incluye los controles que una buena publicación debe tener para evitar aquellas sin mérito científico o claramente fraudulentas. Lamentablemente, esta iniciativa altruista dio lugar a grupos con pocos escrúpulos que solo perseguían rédito económico: las publicaciones predatoras. Ellas difunden los manuscritos a cambio del cargo por procesamiento, pero el ansia de lucro y la falta de controles editoriales eficaces los lleva a publicar investigaciones de muy baja calidad o aun fraudulentas.

¿Cuál es el resultado de esta práctica?¹

Aquellos que, incluso luego de estas advertencias, decidan acercarse al mundo de las publicaciones predatoras deben saber cuáles son los riesgos. Sus artículos no recibirán el aporte de una buena revisión por pares, práctica que reconocidamente mejora la calidad científica de un manuscrito. Además, sus publicaciones pueden desaparecer de internet después de un tiempo, conociendo la inestabilidad de estas compañías. Sus trabajos pueden ser difíciles de

localizar por no hallarse la publicación indexada en alguna base de datos seria. Finalmente, puede resultar humillante encontrar su artículo asociado a la desconfianza que genera una publicación predatora, cuya falta de seriedad ya ha sido desenmascarada.^{6,7}

Todo el respaldo que tiene una publicación científica es su prestigio, ganado sobre la base de una trayectoria con estricto control del material que se publica, rigor científico y honestidad intelectual. Ese prestigio respalda cada una de las investigaciones publicadas y permite que tanto sus autores como los lectores confíen en la solidez académica de los contenidos. ■

Verónica Aguerre

Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”

Fernando Ferrero

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.240>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.240>

Cómo citar: Aguerre V, Ferrero F. Publicaciones predatoras. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):240-241.

REFERENCIAS

- O'Donnell M. Understanding Predatory Publishers. Library guides. Iowa State University. [Acceso: 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://instr.iastate.libguides.com/predatory>.
- Beall J. What I learned from predatory publishers. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27(2):273-8.
- Beall J. Best practices for scholarly authors in the age of predatory journals. *Ann R Coll Surg Engl* 2016; 98(2):77-9.
- Björk BC, Welling P, Laakso M, et al. Open Access to the Scientific Journal Literature: Situation 2009. *PLoS One* 2010; 5(6):e11273.
- Monbiot G. Academic publishers make Murdoch look like a socialist. *The Guardian*. London: 2012 August 29. [Acceso: 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2011/aug/29/academic-publishers-murdoch-socialist>.
- Sorokowski P, Kulczycki E, Sorokowska A, et al. Predatory journals recruit fake editor. *Nature* 2017; 543(7646):481-3.
- Bohannon J. Who's afraid of peer review? *Science* 2013; 342(6154):60-5.

The essentials of medical consultation

An editorial by *Intensive Care Medicine* from 2017¹ predicted that, by 2050, hospitals will be smaller with lots of ICU beds, and robots will do many medical tasks. The authors foretold that there will still be some disciplines where human contact is very important, like... pediatrics. This gives us the green light to bring to mind the little details of pediatric office visits.

First of all, we have to listen. "Physicians know how to talk, but not how to listen," stated Nanni Moretti in his movie *Caro Diario*. Having open ears to listen to the patient's description of symptoms, dates, medication, and "folk medicine" is usually the key to unlock the door to diagnosis. If the child is able to describe them, we should give importance to his/her narration. From the beginning, we should pay attention to the quality of crying, the tone of voice, difficult breathing, and the type of cough.

Then, we have to look. Before taking out the tongue depressor, we should look at the child. Detect if he/she is attentive or lethargic, irritable or fussy. What is his/her muscle tone? Skin color? Breathing? If we fail to do this before placing our cold stethoscope on the child's chest, he/she will probably start crying and we will miss a valuable chance to diagnose pneumonia. Before receiving an X-ray showing condensation to document pneumonia, there are other data, in plain sight, that could anticipate it.

Then, there is touch. The 2009 flu epidemics left a "positive consequence": the popularization of alcohol hand sanitizers. They are useful to disinfect our hands even when the nearest sink of the primary health care center (PHCC) is 65 feet away from our office. At present, there are no excuses to avoid touching the patient.

We have to feel the liver in a child who is receiving rapid volume expansion with intravenous fluids for septic shock; to let the splenic pole approach our fingers in a baby with a congenital infection; to use our hands to open the hips at each visit and until the baby starts walking; or to feel a lump under a painful erythema.

We have to roll the patient's lips and check for sores that, if present, may prevent us from giving antibiotics to a child who has pharyngitis and fever. And we have to look for ascending testis in a boy by making him sit in the tailor's seat position. When an infant arrives to the Emergency Department vomiting and crying in pain or, by

contrast, if the infant is floppy, we should not fail to insert a finger (the little finger will do) in the baby's rectum. The rectal examination is part of the visit and pediatricians should not "outsource" this task. The rectal examination helps to better feel an abdomen that raises doubts.

And even if it is evident that the reason for consultation is an emotional problem, never fail to touch the patient. Our hands may calm down an upset child, without turning ourselves into a "faith healer."

We also have to sniff. Using the sense of smell will allow us to detect ketotic breath in a patient who vomits frequently; a putrid smell in a child who put foam rubber in his/her nose; foul-smelling stools caused by malabsorption; the smell of alcohol, tobacco or marijuana in an adolescent at risk; and the smell of smoke in a child whose family lacks a heater to warm their house in the slums.

Everyone has different tastes. Although we may try it, we have to admit that we have never been able to diagnose cystic fibrosis of the pancreas based on salty sweat. But we may use our tongue to identify bitter drugs and replace them with more likable alternatives and, if there is no other option, advise caregivers to put ice on the child's tongue in advance to numb the taste buds.

Using tools. We have to aid the five senses. Pediatricians usually brag and complain at the same time: "We use no equipment!" We may not use complex devices, but it is not true that we do not need tools.

When pediatric medical residents go to work at PHCCs, they always bring their own stethoscopes, although even in the more deprived locations, there is always a binaural stethoscope. What they usually lack are auriscopes with functioning batteries, adequate infantometers, sphygmomanometers with small cuffs, pharyngeal swabs, disposable tongue depressors, and prescription pads to avoid writing on the back of any piece of paper that may be thrown away. Many of these deprivations were observed in some of the PHCCs where we have worked. The same deprivations that existed when PHCCs were called "dispensaries." For this reason, whenever a physician goes to a private or public clinic, he/she should take his/her own "tools." We would not trust an electrician who does not have a voltage tester screw driver or pliers.

And in the end, talk. There is no such thing as mothers who “do not understand;” there are pediatricians who do not use the right words. If the family does not understand, explanations should be given in a more accessible language, using examples and drawings. Talking very loudly will not make a poor mother improve her attention; it is most likely that, rather than being deaf, her level of education is low.

However, in the case of severely-ill children, the parents may “choose” not to understand the bad news they are receiving. Recognizing this situation is important to include other family members in the conversation.

Pediatricians should speak the necessary; parents want the best advice, not a physician who can prove how much he/she knows. We have to describe the “warning signs” so that the family knows when to ask for an earlier appointment, but we also have to explain the expected progress of the disease so as to prevent unnecessary visits to the Emergency Department.

Before making a diagnosis, we have to take our time. When a child has a skin condition, the first question parents ask is “What is it?” It seems that they think that anything that is visible can be diagnosed rapidly. When faced with a dubious exanthema, let us not fall in the “immediacy trap!” There is no need to rush. A good trick here is to place a thermometer in the child’s armpit. In this case, parents usually wait and we will gain 4 valuable minutes to think.

Many times, it is impossible to make a diagnosis based on early symptoms. Except in the case of critically-ill patients, physicians should take the time to see how the child progresses and, in general, parents will understand if you explain this and ask them to make a new appointment.

And let us not forget prejudices. Those of patients and our own. Carlos Gianantonio recommended, as part of the office visit, to hear the family’s hypothesis on what was wrong with the child. Regardless of the accuracy of the pediatrician’s presumptive diagnosis, he/she should prove to parents that his/her hypothesis is better than theirs. This way, all indications will be better accepted.

As pediatricians, we are vulnerable to our own prejudice. Lawrence Nazarian, the former editor of *Pediatrics in Review*, used to say that young pediatricians who had just completed their internship program would think that any infant with a fever probably had sepsis and that any child with peculiar traits had a weird syndrome, even though the parents shared the same traits. This is understandable in those who spent 4 years seeing children who were actually severely-ill. However, a pediatrician who has spent decades examining patients who are healthy or have self-limited conditions develops the prejudice that “it is probably nothing serious.” Most of the times it is not, but sometimes, when you less expect it, a child who has grown up healthy suddenly develops diabetes, cancer, or depression and bumps into an experienced pediatrician off guard.

Mixing older and younger pediatricians is definitely a satisfying and beneficial association for all, especially for children.

In summary, the essentials of pediatric consultation include a trained pediatrician who is capable of putting the five senses to work. In turn, it is critical to promote strategies aimed at making sure all children across Argentina are seen by pediatricians. ■

Acknowledgments

I would like to thank all those who started their journey in pediatrics at *Hospital de Niños de Santa Fe*. In loving memory of pediatricians Federico Milia, M.D., Ángel Spedaletti, M.D., and Abel Argento, M.D.

Juan Carlos Beltramino, Pediatrician
Former Director of Teaching and Research of
Hospital de Niños “Dr. O. Alassia” of Santa Fe.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.236>

To cite: Beltramino JC. The essentials of medical consultation. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):236-237.

REFERENCE

1. Vincent JL, Slutsky AS, Gattinoni L. Intensive care medicine in 2050: the future of ICU treatments. *Intensive Care Med* 2017; 43(9):1401-2.

Neonatal mortality in the framework of the Millennium Development Goals and new post-2015 goals

The unprecedented progress in the reduction to a half of maternal and infant deaths worldwide in the past two decades has been called the greatest success in the history of human development, driven by the world health priorities of the Millennium Development Goals (MDGs).¹

However, there is still an unfinished ambitious agenda: deaths within the first 28 days of life, which account for more than half of under-five deaths in most regions worldwide (44% globally), neonatal and congenital diseases, which account for almost 10% of the worldwide burden of morbidity, and disability, which is increasingly important in middle- and high-income countries.^{2,3}

Here I will review the published tendencies, whose purpose is to end preventable newborn deaths and stillbirths, which are closely related to the reduction in maternal mortality, and report on the progress of newborn health up to 2012 (with emphasis on statistics from Argentina, which adopted the MDGs in 2000)⁴ and, based on multinational analyses and consultation with multiple stakeholders, present new goals for 2015-2035.⁵

Worldwide, the average annual rate of reduction in neonatal mortality (NM) between 1990 and 2012 (2.0%; in Argentina, 3.3%) was much lower than that in under-five mortality (3.4%) and lower than that in maternal mortality (2.6%). For Argentina, the reduction in the rate of NM between 1990 and 2015 was 57.7%, which is below the two-third reduction established by the MDG. Neonatal deaths caused by perinatal conditions reduced only 10%, whereas those caused by congenital malformations increased 64%, and those from "other causes" decreased 38%.⁶

A little-known fact is that 2.6 million annual fetal deaths (approximately 50% during birth) remain invisible because they are left out of global monitoring mechanisms, such as the study of the global burden of disease, routinely reported by the United Nations (UN) based on vital records or routinely measured in UNICEF's Demographic and Health Surveys or Multiple Indicator Cluster Surveys.⁷ Leaving out stillbirths, we are ignoring their effect on women and families, thus underestimating the benefits of making investments in perinatal health care.

In Argentina, the reduction observed in fetal mortality (FM) was associated with an increase in the number of preterm live births.⁸

Since the MDG era has come to an end, health policies after 2015 (the so-called post-2015 era) should extend their focus beyond survival to include *well-being* and *human capital*, the increasingly important *disabilities* and non-communicable chronic diseases (NCCDs), *mental health*, and the relationship between *environment* and health.

Neonatal mortality goals for 2035

National goals were set for 2035 in relation to NM (≤ 10 per 1000 live births) and FM (≤ 10 per 1000 total births), in line with the under-five mortality goal of < 20 per 1000 live births and the rate of maternal mortality < 50 per 100 000 live births. According to the vital statistics for 2015 described by the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística e Información en Salud, DEIS) of the Ministry of Health of Argentina and the Every Newborn action plan,⁵ NM was 6.6‰; FM (> 1000 g), 4.8‰; under-five mortality, 11.3‰; maternal mortality, 39/100 000; and NM as a percentage of under-five mortality, 58.4%. These results are comparable to those of Brazil, Chile, and Uruguay.

The factors driving such progress vary, but some are recurrent; changes in fertility and the gross national income are important predictors in middle-income countries. However, the analysis of health system factors is restricted by the lack of data on coverage and maternal and neonatal care. Few high-impact neonatal interventions are measured in household surveys and national registries, and some, such as neonatal resuscitation or the use of antenatal corticosteroids for preterm birth, cannot be determined.

In countries where NM is already below 10 per 1000 live births, continued progress is critical. The equity gap is substantial in many countries (in Argentina, in 2015, NM ranged between 4.5‰ and 14.5‰), so it is necessary to develop specific population action plans aimed at reducing such inequalities. It is worth noting that, as neonatal intensive care extends, countries should systematically track disability and NCCDs.⁵

Summary of priorities to speed up the progress of neonatal survival towards 2035⁵

- Putting the emphasis on the time of birth is advantageous for women, reduces FM and NM, and also prevents disability.
- The three main causes of NM are severe infections, and childbirth and preterm birth complications.
- Focusing actions on preterm and small-for-gestational-age neonates is crucial for outcomes (> 80% of neonatal deaths, of which, two-thirds correspond to preterm infants).
- The reduction in the rate of fertility is strongly related to the decrease in the rate of NM in low- and middle-income countries. There is an urgency to address delays because newborns may die in a matter of minutes, causing FM and newborn deaths, a sensitive marker of the health system's effectiveness.

Post Millennium Development Goals and new frontiers beyond survival⁵

- Disability following perinatal conditions (especially in preterm infants) is mainly observed in middle-income countries with variable neonatal intensive care quality and doubles that of high-income countries.
- The prevention of preterm and small-for-gestational age newborns, as well as their post-natal care, are decisive for the future progress in reducing deaths, disability, delayed growth, loss of human capital, and the long-term risk for NCCDs.⁹

Consequences of an unhealthy birth on the human capital⁵

- A healthy start is fundamental for the course of human life, and birth carries the highest risk for death, disability, and potential loss of development, thus leading to major social impacts. Therefore, birth outcomes are critical to reach a great level of convergence for global health and human capital for 2035.
- Several international studies suggest a nine-fold return on investment, especially through family planning, health care quality at the time of birth, and care of small-for-gestational age and sick newborns.
- Those children born today are the workforce of tomorrow, and their health is their future wealth.

Every newborn counts

National data systems require urgent strengthening, and tiered strategies for specific data collection platforms are necessary, especially, vital records, routine data, and institution-based health information systems, such as the Perinatal Information System of the Pan American Health Organization (PAHO)/World Health Organization (WHO), and intermittent surveys of households.

Those countries with the higher mortality rates have the lowest coverage of birth certificates. Death certificates are even less common, and mortality data, still more deficient. The chances of getting a birth or death certificate for very preterm newborns and stillbirths are even lower, including in high-income countries.¹⁰

A safe childbirth and a healthy start in life are at the center of human capital and economic progress, together with improvements in birth outcomes and also with the transformation of the risk for adult NCCDs. n

Carlos Grandi, M.D.

Subcommittee of Pediatric Research
of the Argentine Society of Pediatrics

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.238>

To cite: Grandi C. Neonatal mortality in the framework of the Millennium Development Goals and new post-2015 goals. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):238-240.

REFERENCES

1. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2013 New York: United Nations; 2013. [Accessed on: February 10th, 2018]. Available at: <http://www.un.org/millenniumgoals/pdf/report-2013/mdg-report-2013-english.pdf>.
2. Blencowe H, Vos T, Lee AC, et al. Estimates of neonatal morbidities and disabilities at regional and global level for 2010: introduction, methods overview and relevant findings from the Global Burden of Disease study. *Pediatr Res* 2013; 74(Suppl 1):4-16.
3. Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2197-223.
4. Brisson M, García Conde S, Di Pietro L. Objetivos de Desarrollo del Milenio. La Cumbre del Milenio y los compromisos internacionales. Buenos Aires: Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales; 2014. [Accessed on: November 10th, 2017]. Available at: http://www.odsargentina.gob.ar/public/documentos/seccion_publicaciones/odm/la_cumbre_del_milenio_y_los_compromisos_internacionales.pdf.
5. Lawn J, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet* 2014; 384(9938):189-205.

6. Finkelstein J, Duhau M, Speranza A. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(3):216-22.
7. Lawn J, Blencowe H, Pattinson R, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011; 377(9775):1448-63.
8. Grandi C, Nascente L, Cardoso V. Impacto de la mortalidad fetal sobre la prematuridad en Argentina: estudio poblacional. *Rev Fac Cien Med* 2017; 74(4).
9. Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 93(446):26-33.
10. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162-72.

Predatory journals

Very frequently, those who are reading these lines have received persistent messages inviting them to send an article for publication in a scientific journal. Sometimes, these messages acclaim the characteristics of an absolutely unknown article; it is also not unusual that they appeal to your vanity by highlighting your alleged expertise in a certain topic.

Messages usually go like this: "Dear Professor, we have read your article titled 'Prevalence of predatory journals worldwide'. We are impressed by the quality of your work and we are contacting you to ask you to submit your next study on this topic." Using the same modality, they usually invite you to become part of the editorial committees of journals with a name that is "similar" to those of renowned scientific publications.

What is hidden behind all this? This type of messages is mostly part of the so-called "predatory journals" world, whose main objective is to make money, in an unethically but not illegal manner. These journals show little or no care at all regarding the quality of the articles they publish, fail to follow best practice standards for academic publications, and impose a fee on the author, who finances the publication of his/her work.¹

The term "predatory journals" was coined in 2010 by Jeffrey Beall, a librarian at the University of Colorado, who created a blog where he published a list of journals and publishers carrying out such practice. The blog generated a big controversy, including editorial comments and legal claims in both directions, which ended up in him taking down his blog in 2017.²

The usual practice of predatory journals includes some of the following characteristics:³

- They promise publication in short time.
- They claim a false impact factor.

- Their assessment fee is unclear.
- Their office address is not entirely transparent.
- Their name is similar to that of renowned journals.
- Electronic spamming.

When did it all start?

Many people have pointed out that the problem started with the open access initiative.⁴ This emerged from the combination of several factors: on the one side, the pressure to "publish or die" in the academic setting led to the existence of more and more manuscripts available for a limited number of journals willing to publish them. On the other side, the advent of the Internet and the subsequent changes in the publishing business, the globalization of knowledge, and the pressure for free access to such knowledge have led to questioning the limitation of scientific information imposed by large publisher groups.⁵ Finally, the great number of journals that we need to access to be updated makes it financially unsustainable to subscribe to all of them, either at an individual or institutional level.

The open access initiative seeks to obtain free access to all scientific information available online. Given that scientific journals bear an unavoidable cost that would be left uncovered without readers' subscription, it was suggested that authors should take over the publication step by paying what is known as an "article processing fee." Such processing includes the controls a good journal should conduct to avoid publishing articles without scientific merit or that are clearly fraudulent. Unfortunately, this altruistic initiative brought about unscrupulous groups that only sought a financial return: predatory journals. They disseminate manuscripts in exchange for an article processing fee but their thirst for profit

and the lack of effective publishing controls leads them to publish research articles with a very low quality or even fraudulent.

What is the result of this practice?¹

Authors who, even after being warned, decide to approach the world of predatory journals, should be aware of the risks. Their articles will not be submitted to peer-review, a practice that is known to improve the scientific quality of a manuscript. Besides, their articles may disappear from the web after some time, considering how unstable these companies may be. Articles may be difficult to find because they are not indexed in any reliable database. And finally, it may be humiliating to find your article associated with the suspicion generated by a predatory journal, whose lack of earnestness has already been exposed.^{6,7}

The endorsement of a scientific journal lies in its prestige, built on the foundation of the strict control of the published material, scientific rigor, and intellectual honesty. Such prestige endorses each published investigation and allows both authors and readers to trust the sound academic background of its contents. ■

Verónica Aguerre, M.D.

Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Fernando Ferrero, M.D.

Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde"

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.240>

To cite: Aguerre V, Ferrero F. Predatory journals. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):240-241.

REFERENCES

1. O'Donnell M. Understanding Predatory Publishers. Library guides. Iowa State University. [Accessed on: March 20th, 2018]. Available at: <http://instr.iastate.libguides.com/predatory>.
2. Beall J. What I learned from predatory publishers. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27(2):273-8.
3. Beall J. Best practices for scholarly authors in the age of predatory journals. *Ann R Coll Surg Engl* 2016; 98(2):77-9.
4. Björk BC, Welling P, Laakso M, et al. Open Access to the Scientific Journal Literature: Situation 2009. *PLoS One* 2010; 5(6):e11273.
5. Monbiot G. Academic publishers make Murdoch look like a socialist. *The Guardian*. London: 2012 August 29. [Accessed on: March 20th, 2018]. Available at: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2011/aug/29/academic-publishers-murdoch-socialist>.
6. Sorokowski P, Kulczycki E, Sorokowska A, et al. Predatory journals recruit fake editor. *Nature* 2017; 543(7646):481-3.
7. Bohannon J. Who's afraid of peer review? *Science* 2013; 342(6154):60-5.

Retraso del desarrollo del lenguaje en niños de 24 meses en un centro de salud en la Ciudad de Buenos Aires

Language development delay in 24-month-old children at a health care center of the City of Buenos Aires

Dr. Alejandro Blumenfeld,^a Dr. José Carrizo Olalla,^b Dra. Sabrina I. D'Angelo,^c
Dra. Natalia S. González,^c Dra. Yael Sadras,^c Lic. Sandra Graizer,^d
Dr. Alejandro Macario,^a y Dra. Graciela Salamanco^e

RESUMEN

Introducción. El retraso del desarrollo del lenguaje representa un desafío frecuente para pediatras y otros profesionales. El objetivo principal fue establecer su prevalencia en niñas y niños usuarios de un centro de salud.

Población y métodos. Se evaluó el vocabulario expresivo de niñas y niños de 24 meses en un centro de salud utilizando el Inventario de Desarrollo de Habilidades Comunicativas MacArthur-Bates, versión breve (adaptación argentina). Se investigó la asociación entre el retraso del lenguaje y las características demográficas, socioeconómicas, conductuales/emocionales y de estrés parental. En aquellos con retraso expresivo, se evaluó el vocabulario receptivo y se investigaron posibles causas subyacentes (retraso cognitivo no verbal, trastornos del espectro autista, patología del oído medio e hipoacusia).

Resultados. Se observó un retraso del desarrollo del lenguaje en 16 de 138 participantes (11,6%; intervalo de confianza -IC- 95%: 6,2-17%), asociado significativamente con antecedentes familiares de retraso del lenguaje, estrés parental y comportamiento problemático. El compromiso del vocabulario receptivo se identificó en 13 de 16 casos con retraso del desarrollo del lenguaje, y 7 presentaron sospecha de trastorno del espectro autista, de retraso global del desarrollo o ambas. Se observó la patología del oído medio en 5 de 9 estudiados. Los 9 participantes a los que se realizó una audiometría no presentaron resultados patológicos de acuerdo con los criterios adoptados en el presente trabajo.

Conclusiones. El retraso del desarrollo del lenguaje representa un problema prevalente en nuestra población y se asoció principalmente con problemas de comportamiento y antecedentes familiares de retraso del lenguaje.

Palabras clave: retraso en el desarrollo del lenguaje oral, atención primaria de salud, desarrollo infantil, trastorno del espectro autista, hipoacusia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.242>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.242>

- Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Centro de Salud y Acción Comunitaria n.o 44, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital de Rehabilitación "Manuel Rocca", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Blumenfeld:
alejandroblumenfeld@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 8-8-2017

Aceptado: 21-12-2017

Cómo citar: Blumenfeld A, Carrizo Olalla J, D'Angelo SI, et al. Retraso del desarrollo del lenguaje en niños de 24 meses en un centro de salud en la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):242-247.

INTRODUCCIÓN

Desde la infancia temprana, los niños desarrollan pautas de lenguaje de complejidad progresiva, siguiendo una secuencia predecible que comienza por vocalizaciones, sílabas y luego palabras.¹ Según el modelo ecológico, este desarrollo está determinado por factores biológicos, hereditarios, psicológicos y socioeconómicos.² Si bien el término "retraso del desarrollo del lenguaje" carece de una definición específica, en la literatura científica, se emplea universalmente para identificar a niños y niñas de 18-36 meses de edad que no alcanzan las pautas mínimas de vocabulario expresivo esperables para su edad y género. Son sinónimos "retraso en la adquisición del lenguaje" y "retraso temprano del lenguaje".³ También se encuentra muy difundido en la literatura el término más coloquial de "hablantes tardíos" (en inglés: *late talkers*).⁴

No se han encontrado estudios en Argentina sobre la prevalencia del retraso del lenguaje. En estudios de otros países donde se abordaron poblaciones de niveles socioeconómicos predominantemente medio y alto, la prevalencia se ubicó entre 10 y 20%.⁵⁻⁸ Si bien el pronóstico de estos niños es, por lo general, bueno, se ha estimado que

aproximadamente un tercio presenta compromiso adicional del vocabulario receptivo, lo que incrementa el riesgo de problemas del lenguaje en etapas posteriores de la infancia.⁹ Además, existe un subconjunto de niños que presenta causas subyacentes de retraso del lenguaje, como, por ejemplo, síndromes genéticos, discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista (TEA), hipoxia perinatal o hipoacusia.¹

El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia del retraso del desarrollo del lenguaje en niños/as de 24 meses en un centro de salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y los factores asociados.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó entre febrero de 2015 y octubre de 2016 en el Centro de Salud y Acción Comunitaria (CeSAC) n° 44, un efector público del primer nivel de atención ubicado en el sur de la CABA. En las evaluaciones de causas subyacentes, participaron también el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero" y el Servicio de Audiología del Hospital de Rehabilitación "Manuel Rocca", también de la CABA.

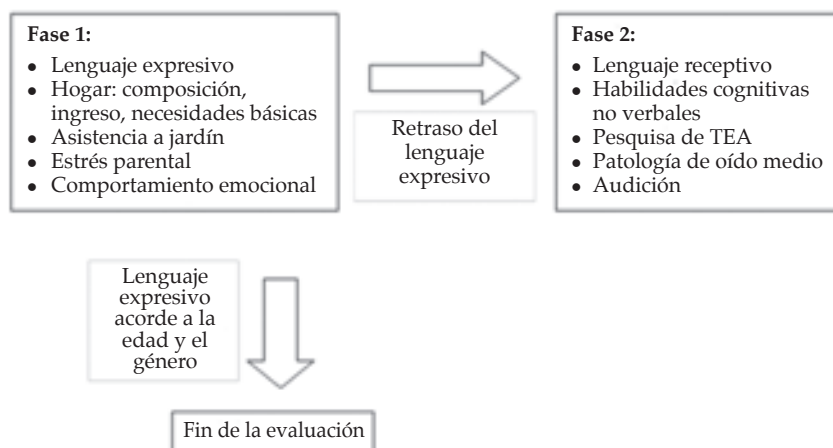
Se utilizó un diseño observacional analítico de corte transversal. Se incluyeron niños y niñas de 24 meses de edad que contaran con historia clínica en el CeSAC 44. Los criterios de exclusión fueron hipoacusia, problemas del desarrollo o TEA previamente diagnosticados, síndromes asociados a discapacidad intelectual (ej.: síndrome de Down), parálisis cerebral, patología perinatal que hubiera requerido ventilación mecánica

o exanguinotransfusión, prematuros o de bajo peso al nacer (menores de 2500 gramos), antecedente de meningitis, convulsiones sin fiebre o epilepsia, neurocirugía, cardiopatías congénitas, patología oncológica y la pertenencia a hogares no hispanoparlantes o bilingües (así considerados si, al menos, uno de los padres hablaba diariamente otro idioma distinto del español). Estos criterios fueron usados en otros trabajos y permitieron determinar la prevalencia del retraso del lenguaje en niños y niñas aparentemente sanos.^{6-8,10}

Se utilizó un muestreo por conveniencia, y se incorporaron consecutivamente todos los participantes disponibles. La convocatoria se realizó por contacto telefónico y se citó a uno de los padres. De manera complementaria, se dejaron notas de invitación en los domicilios ubicados a menos de 1000 metros del CeSAC 44 y se utilizaron carteles en la sala de espera e invitaciones en forma personal.

Las investigaciones se dividieron en 2 fases (Figura 1). En la fase 1, se estudiaron todos los participantes. La variable principal de resultado fue el vocabulario expresivo, evaluado mediante el instrumento Inventario de Desarrollo de Habilidades Comunicativas MacArthur-Bates. Palabras y Enunciados, versión breve (adaptación argentina) (*Spanish-language MacArthur-Bates Communicative Development Inventories short form II, S-CDI SF-II*). Este instrumento fue autoadministrado por uno de los padres y consistía en identificar de una lista preseleccionada de 100 palabras aquellas que el niño usaba regularmente.¹¹ Fue validado en México, y, para este estudio, 12 de las 100 palabras

FIGURA 1. Fases del estudio y variables analizadas en cada etapa



TEA: trastornos del espectro autista.

fueron adaptadas culturalmente al español local durante la fase piloto, con la autorización de los autores originales del instrumento, respetando el sentido de la palabra original. Por ejemplo, se utilizó *fósforos* en lugar de *cerillos* o *arveja* en lugar de *chícharo*. Este mismo procedimiento se ha utilizado previamente en versiones en inglés.^{7,12} El investigador presente actuó como facilitador, según se describía en el manual de uso del instrumento. Se utilizaron las normas de referencia para cada sexo y edad, que establecían la presencia del retraso del lenguaje con puntajes por debajo del percentil 10. Si bien el *S-CDI SF-II* también incluía la evaluación de la capacidad de combinar palabras, no se utilizó por la falta de disponibilidad de los valores de referencia al momento de iniciar el estudio.

Las variables independientes registradas dentro de la fase 1 mediante cuestionario fueron el sexo, la cantidad de convivientes adultos y de hermanos menores de 18 años, el nivel de educación formal materno (según si completó el nivel secundario o no), el nivel socioeconómico, que medía el ingreso del hogar (indigente, pobre o no pobre, según datos oficiales),¹³ y las necesidades básicas insatisfechas (NBI) (hogares con hacinamiento, vivienda inadecuada, sin inodoro, niños en edad escolar no escolarizados o de 4 o más integrantes por miembro ocupado con un jefe del hogar con menos de 3 años de primaria),¹⁴ la asistencia al jardín (en meses) y el antecedente de retraso del lenguaje en los familiares de primer grado. También se indagó sobre el nivel de estrés relacionado con la función parental, mediante la versión corta en español del *Parenting Stress Index (PSI)*, un instrumento validado en España^{15,16} y utilizado previamente en Argentina¹⁷ y en otros trabajos sobre el retraso del lenguaje.^{5,18} Según el puntaje total, se categorizó el resultado como normal o estrés clínicamente significativo. Para indagar sobre problemas del comportamiento y emocionales, se utilizó la versión en español del *Childhood Behavior Checklist (CBCL)* para niños de entre 1,5 y 5 años,¹⁹ validada en Argentina²⁰ y también empleada en trabajos sobre el retraso del lenguaje.²¹ Según el puntaje total, se categorizó el resultado como normal o problemático (dentro del rango clínico). Cada participante fue evaluado por un único investigador integrante del grupo de 4 pediatras previamente capacitados en la administración de los instrumentos citados y en la recolección de datos.

Todos los participantes que presentaron retraso del lenguaje en la fase 1 fueron

posteriormente evaluados en la fase 2. El objetivo de esta segunda fase fue identificar el compromiso del vocabulario receptivo y la posibilidad de causas subyacentes del retraso. El vocabulario receptivo fue estudiado mediante el Inventario de Desarrollo de Habilidades Comunicativas MacArthur-Bates. Palabras y Gestos, versión breve (adaptación argentina) (*Spanish-language MacArthur-Bates Communicative Development Inventories short form I, S-CDI SF-I*).¹¹ En este instrumento autoadministrado, uno de los padres identificó, en una lista de 104 palabras, aquellas que el niño comprendía, y se tomó como lenguaje típico si superaba el percentil 50 para 18 meses (edad máxima de normas del instrumento). Para esta versión, también con autorización de los autores originales, se adaptaron culturalmente durante la fase piloto 11 palabras a sus equivalentes en español local. Otra versión corta al español se validó en Chile y presentó propiedades psicométricas adecuadas.²²

Las habilidades cognitivas no verbales se investigaron mediante la versión en español del *Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS)*,²³ recomendada por el Ministerio de Salud de la Nación²⁴ y utilizada localmente.²⁵ Los resultados podían ser "normal", "sospechoso" o "en rango patológico" (lo cual sugería retraso global del desarrollo). La posibilidad de retraso del lenguaje secundario a TEA fue explorada a través de la versión en español del *Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised with Follow up (M-CHAT-R/F)*,²⁶ validada en Argentina.²⁷ Los 3 instrumentos de fase 2 fueron administrados por el investigador principal del estudio.

Para el examen de oídos, los participantes fueron estudiados por un especialista en Otorrinolaringología en el Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero" mediante microotoscopia binocular, instrumento de alta sensibilidad en la detección de patologías otológicas.²⁸ El examen de audición fue llevado a cabo mediante audiometría tonal por juego (Audiómetro Kamplex® AD 229) en el Hospital de Rehabilitación "Manuel Rocca". En caso de dificultades con la colaboración del participante, se realizó una audiometría en campo libre o por refuerzo visual. No se utilizó como punto de corte el umbral de hipoacusia mínima, sino que se adoptaron los criterios utilizados en la validación de la Prueba Nacional de Pesquisa,²⁹ que consideró patológico al participante que presentara como mínimo hipoacusia leve (pérdida

de 15 a 30 dB) de un oído y moderada (pérdida de 30 a 60 dB) del otro.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero". La madre o el padre de cada participante brindó el consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad de los datos.

Análisis estadístico

Considerando una prevalencia de retraso del lenguaje de 10-20% según estudios previos,^{6,30} para un $\alpha=0,1$, se calculó un tamaño muestral de 138 participantes.

Se realizó el análisis univariado, en el que se describieron proporciones con intervalos de confianza (IC) para variables categóricas y medianas con rango intercuartílico para variables numéricas con distribución no normal. Para el análisis bivariado, se emplearon la prueba de chi cuadrado o la prueba de Fisher para la comparación de proporciones (según correspondiera) y la prueba de Mann-Whitney para la comparación entre grupos de variables numéricas de distribución no normal.

Los datos fueron procesados con el programa estadístico Stata 11.2 (Statacorp LP® 2009, TX, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron 138 participantes de 994 candidatos. La principal razón para no participar fue la imposibilidad de contactar al candidato (dato telefónico ausente o incorrecto). En los candidatos contactados, los dos principales criterios de exclusión fueron el hogar bilingüe y el nacimiento pretérmino, y solo 2 candidatos

rechazaron la invitación. Ningún participante fue excluido por hipoacusia ni problemas del desarrollo previamente diagnosticados. Las respuestas fueron suministradas por la madre en 136 casos (98,5%).

Las características de los participantes se describen en la *Tabla 1*. Más de la mitad fueron varones, y un tercio ($n=46$; 33%) de los participantes no tenía hermanos convivientes. Según el ingreso del hogar, 30 (22%) vivían en hogares indigentes; 93 (67%), en hogares pobres, y 15 (11%), en hogares no pobres. En cuanto a la asistencia al jardín, dos tercios de los participantes ($n=91$; 66%) nunca concurren, mientras que aquellos que sí lo hicieron presentaron una mediana de asistencia de 4 meses (rango intercuartílico: 3-10).

Se identificó el retraso del desarrollo del lenguaje en 16 de los 138 participantes (11,6%; IC 95%: 6,2-17%). La prevalencia de retraso del lenguaje fue 5 veces mayor si existía antecedente familiar de retraso y 4 veces mayor en caso de comportamiento problemático según el CBCL. También se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto de los participantes con estrés parental, si bien la magnitud de asociación fue menor (razón de prevalencia -RP- 2,6; IC 95%: 1-6,5). En la fase 2, el compromiso receptivo se observó en 13 de los 16 casos. 4 participantes presentaron habilidades cognitivas no verbales sospechosas de patología y 1 en rango patológico. A su vez, 4 participantes presentaron sospecha de TEA. El examen del oído medio se realizó en 9 participantes, de los cuales 4 fueron normales, 4 presentaron otitis media con derrame bilateral y 1, retracción timpánica unilateral. Finalmente, se realizó una audiometría en los 9 participantes y fue normal en todos los casos.

TABLA 1. Resultados de la evaluación inicial (fase 1, según la presencia de retraso del desarrollo del lenguaje. $n=138$)

	Total ($n=138$)	Lenguaje típico ($n=122$)	Retraso del lenguaje ($n=16$)	RP (IC 95%)	p
<i>N (%) o mediana (rango intercuartílico)</i>					
Sexo masculino	76 (55)	67 (55)	9 (56)		0,9
Madre c/ secundaria completa	64 (46)	56 (46)	8 (50)		0,8
Convivientes adultos	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3,5)		0,6
Convivientes hermanos	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1,5)		0,8
Pobre o indigente (según el ingreso)	123 (89)	110 (90)	13 (81)		0,3
Necesidades básicas insatisfechas (NBI)	72 (52)	66 (54)	6 (38)		0,2
Asistencia al jardín (meses)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-1)		0,7
Antecedente familiar de retraso del lenguaje	40 (29)	30 (25)	10 (63)	4,1 (1,6-10,5)	0,002
Estrés parental	26 (19)	20 (16)	6 (38)	2,6 (1-6,5)	0,04
Comportamiento problemático (en rango clínico)	6 (4)	3 (2)	3 (19)	5,1 (2-13,1)	0,003

RP: razón de prevalencia; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se identificó el retraso del desarrollo del lenguaje en aproximadamente 1 de cada 10 niños, proporción equivalente a la de otros trabajos realizados en poblaciones con mayor representación de niveles socioeconómicos medio y alto.⁵⁻⁸ Este problema se presenta cotidianamente en la consulta pediátrica, y se ha destacado la importancia de su identificación y evaluación oportunas.³¹

La asociación encontrada entre el retraso del lenguaje y los problemas de comportamiento se ha observado previamente, al igual que el vínculo con el estrés parental y los antecedentes familiares.^{5,18,21} El nexo entre el nivel socioeconómico y el retraso del desarrollo de lenguaje continúa siendo controvertido, y, si bien existen pruebas que sustentan esta relación,³² nuestros hallazgos sugieren lo contrario, en concordancia con otras publicaciones.⁵⁻⁸ Tampoco se observó una asociación entre el retraso del lenguaje y la asistencia al jardín, al igual que otros autores,⁶ aunque se destaca que, en un estudio reciente, sí se evidenció dicha relación.⁸ Tampoco se pudo demostrar la asociación con la cantidad de convivientes (niños o adultos), en contraposición a la teoría de dilución de recursos familiares³³ y a la noción de que un mayor número de hermanos influiría positivamente sobre el vocabulario temprano.

Se encontró un compromiso concurrente del vocabulario receptivo en los participantes con retraso del desarrollo del lenguaje. Llama la atención la alta prevalencia en comparación con los datos anteriores que muestran el compromiso en un tercio total de los participantes. Los distintos enfoques para medir el vocabulario receptivo dificultan las comparaciones en este aspecto.³⁰

También se destaca que ninguno de los 9 participantes con retraso del lenguaje presentó una patología auditiva según los criterios utilizados, aun aquellos con otitis media con derrame. Si bien se ha propuesto la evaluación formal de la audición en todos los niños con retraso del desarrollo del lenguaje,¹⁰ la estrategia óptima de selección de candidatos para la audiometría requiere estudiarse con mayor profundidad, utilizando diseños adecuados a tal fin. Además, a partir de la identificación del retraso del desarrollo del lenguaje, se hallaron casos sospechosos de TEA y de retraso global del desarrollo no detectados previamente, lo que aportó más sustento a la propuesta de

pesquisa del lenguaje en la consulta pediátrica de supervisión de salud. Con respecto a esto último, se debe mencionar que, hasta el momento, el grado de evidencia científica sobre los riesgos y los beneficios de pesquisa de retraso del lenguaje en la población general es indeterminado.³⁴

Existieron algunas limitaciones en el presente trabajo. Si bien el *MacArthur-Bates CDI* no fue validado al español en Argentina, otras versiones en español reportaron una validez equivalente a la versión en inglés y otros idiomas.¹² Aunque los cuestionarios autoadministrados están influenciados por las perspectivas del encuestado, ofrecen la ventaja del conocimiento que este tiene sobre la amplitud del vocabulario del niño en su ámbito natural y por períodos más prolongados, en comparación con el evaluador profesional al que el niño no está familiarizado, en un entorno extraño que puede inhibir sus respuestas. Además, utilizamos el *M-CHAT* y el *CAT/CLAMS*, instrumentos que, si bien no ofrecen diagnóstico confirmatorio, poseen sensibilidad y especificidad elevadas en la detección del TEA y del retraso global del desarrollo.^{23,27} La asociación entre el retraso del lenguaje y las variables estudiadas no pudo ser analizada mediante análisis multivariado debido a limitaciones en el tamaño muestral, por lo que se limitó al análisis bivariado. Finalmente, cerca de la mitad de los participantes con retraso del lenguaje no completaron las evaluaciones de fase 2, lo que evidenció dificultades de accesibilidad y adherencia que también se observaron en otros países.³⁵

Entre las principales fortalezas de este trabajo, se resaltan la base poblacional en el primer nivel de atención, el abordaje multidimensional según el modelo ecológico con instrumentos equivalentes a los utilizados en la bibliografía internacional y, en su mayoría, validados localmente, como también la caracterización de los niños y niñas con retraso del lenguaje respecto del compromiso receptivo y posibles causas subyacentes.

La posibilidad de extrapolar los resultados a otros sectores de la población de la CABA puede ser considerada, en particular, a aquellos de estratos socioeconómicos bajos que utilizan los CeSAC para la atención de su salud. Si bien no se indagó sobre el origen étnico de los participantes, el papel de esta característica (considerada en forma aislada del nivel socioeconómico) como determinante del desarrollo del lenguaje es, hasta la actualidad, incierto.⁸

CONCLUSIONES

El retraso del desarrollo del lenguaje representa un problema prevalente en nuestra población y se asoció principalmente con problemas de comportamiento y antecedentes familiares de retraso del lenguaje. ■

Agradecimientos

Donna Jackson-Maldonado por su generosidad y predisposición.

REFERENCIAS

- Feldman HM, Messick C. Language and speech disorders. En: Carey W, Crocker A, Elías E, et al. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 4th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. Págs. 717-29.
- Bornstein MH, Haynes MO, Painter KM. Sources of child vocabulary competence: a multivariate model. *J Child Lang* 1998;25(2):367-93.
- Hawa VV, Spanoudis G. Toddlers with delayed expressive language: An overview of the characteristics, risk factors and language outcomes. *Res Dev Disabil* 2014;35(2):400-7.
- Thal D. Late-talking toddlers: Are they at risk? San Diego, CA: San Diego State University; 2000.
- Horwitz SM, Irwin JR, Briggs-Gowan MJ, et al. Language delay in a community cohort of young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(8):932-40.
- Zubrick SR, Taylor CL, Rice ML, et al. Late language emergence at 24 months: an epidemiological study of prevalence, predictors and covariates. *J Speech Lang Hear Res* 2007;50(6):1562-92.
- Reilly S, Bavin EL, Bretherton L, et al. The Early Language in Victoria Study (ELVS): A prospective, longitudinal study of communication skills and expressive vocabulary development at 8, 12 and 24 months. *Int J Speech Lang Pathol* 2009;11(5):344-57.
- Collisson BA, Graham SA, Preston JL, et al. Risk and protective factors for late talking: An epidemiologic investigation. *J Pediatr* 2016;172:168-74.
- Rescorla L. Late talkers: Do good predictors of outcome exist? *Dev Disabil Res Rev* 2011;17(2):141-50.
- Buschmann A, Jooss B, Rupp A, et al. Children with developmental language delay at 24 months of age: results of a diagnostic work-up. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(3):223-9.
- Jackson-Maldonado D, Marchman VA, Fernald LCH. Short-form versions of the Spanish MacArthur-Bates Communicative Development Inventories. *Appl Psycholinguist* 2013;34(4):837-68.
- Dale PS, Penfold M. Adaptations of the MacArthur-Bates CDI Into Non-U.S. English Languages. 2011. [Acceso: 8 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://mb-cdi.stanford.edu/documents/AdaptationsSurvey2011.pdf>.
- Dirección General de Estadística y Censos, Ministerio de Hacienda, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Canastas de consumo de la Ciudad de Buenos Aires. Metodología y cálculos iniciales. 2009. [Acceso: 8 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2015/04/canastas_consumo_2010_enero.pdf.
- Equipo de trabajo de la Encuesta de Hogares y Empleo. Dirección Provincial de Estadística de la provincia de Buenos Aires. Métodos de Medición de la Pobreza. Conceptos y aplicaciones en América Latina. *Entrelíneas de la Política Económica* 2010;26(4):31-41. [Acceso: 8 de marzo de 2017]. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/15399/Documento_completo.pdf?sequence=1.
- Abidin RR. Parenting Stress Index (PSI) manual. 3rd ed. Charlottesville, VA: Pediatric Psychology Press; 1995.
- Díaz-Herrero A, López Pina JA, Pérez-López J, et al. Validity of the Parenting Stress Index-short form in a sample of Spanish fathers. *Span J Psychol* 2011;14(2):990-7.
- Basa JA. Estrés parental con hijos autistas. Un estudio comparativo. [Tesis]. Paraná: Universidad Católica Argentina; 2010. [Acceso: 8 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/tesis/estres-parental-con-hijos-autistas.pdf>.
- Irwin JR, Carter AS, Briggs-Gowan MJ. The social-emotional development of "late-talking" toddlers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(11):1324-32.
- Achenbach TM, Rescorla LS. Manual for the ASEBA Preschool Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families; 2000.
- Vázquez N, Samaniego VC. El Child Behavior Checklist para niños en edad preescolar (CBCL 1½-5): su estandarización en población urbana de Argentina. Trabajo presentado en el VI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología, XXI Jornadas de Investigación Décimo Encuentro de Investigación en Psicología del MERCOSUR; 27 a 29 de noviembre de 2014. Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires; 2014.
- Carson DK, Klee T, Perry CK, et al. Comparisons of children with delayed and normal language at 24 months of age on measures of behavioral difficulties, social and cognitive development. *Infant Ment Health J* 1998;19(1):59-75.
- Farkas Ch. Inventario del desarrollo de habilidades comunicativas MacArthur-Bates (CDI): propuesta de una versión abreviada. *Univ Psychol* 2011;10(1):245-62.
- Accardo PJ, Capute AJ. The Capute scales: Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic & Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS). Baltimore: Brookes Publishing; 2005.
- Couceiro C, Escandar A, Novali L, et al. Evaluación del neurodesarrollo. En: Unidad Coordinadora Ejecutora de Programas Materno Infantiles y Nutricionales, Ministerio de Salud de la Nación. *Guía de Seguimiento del Recién Nacido de Riesgo*. 2001: 66-92. [Acceso: 10 de diciembre de 2014]. Disponible en: <http://docshare01.docshare.tips/files/18704/187040359.pdf>.
- Lejarraga H, Berardi C, Ortale S, et al. Crecimiento, desarrollo, integración social y prácticas de crianza en niños que viven con sus madres en prisión. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(6):485-91.
- Robins D, Fein D, Barton M. Lista de Chequeo Modificada para Deambuladores, Revisada con Seguimiento. 2009. [Acceso: 8 de marzo de 2017]. Disponible en: http://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2015/05/MCHAT-R_F_Spanish_Argentina_Uruguay.pdf.
- Manzone LA. Adaptación y validación del Modified Checklist for Autism in Toddlers para población urbana Argentina. *Psicodebate* 2013;13:79-105.
- Rogers DJ, Boseley ME, Adams MT, et al. Prospective comparison of handheld pneumatic otoscopy, binocular microscopy, and tympanometry in identifying middle ear effusions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(10):1140-3.
- Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(5):374-84.
- Desmarais C, Sylvestre A, Meyer F, et al. Systematic review of the literature on characteristics of late-talking toddlers. *Int J Lang Commun Disord* 2008;43(4):361-89.
- Camarasa A. Trastornos de la comunicación y el lenguaje: detección temprana. En Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*; 3, 2010. Págs. 58-80.
- Hoff E. The specificity of environmental influence: Socioeconomic status affects early vocabulary development via maternal speech. *Child Dev* 2003;74(5):1368-78.
- Downey DB. Number of siblings and intellectual development. *Am Psychol* 2001;56(6-7):497-504.
- Siu AL. Screening for speech and language delay and disorders in children aged 5 years or younger: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2015;136(2):e474-81.
- Brown CM, Beck AF, Steuerwald W, et al. Narrowing care gaps for early language delay: A quality improvement study. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(2):137-44.

Language development delay in 24-month-old children at a health care center of the City of Buenos Aires

Alejandro Blumenfeld, M.D.,^a José Carrizo Olalla, M.D.,^b Sabrina I. D'Angelo, M.D.,^c Natalia S. González, M.D.,^c Yael Sadras, M.D.,^c Sandra Graizer, B.S.,^d Alejandro Macario, M.D.^a and Graciela Salamanca, M.D.^e

ABSTRACT

Introduction. Language development delay is a frequent challenge for pediatricians and other health care providers. The main objective of this study was to establish its prevalence among children attending a health care center.

Population and methods. The expressive vocabulary of 24-month-old children attending a health care center was assessed using the Spanish-language MacArthur-Bates Communicative Development Inventories, short form (Argentine version). The association between language delay and demographic, socioeconomic, behavioral/emotional, and parental stress characteristics was analyzed. In children with expressive language delay, receptive vocabulary was assessed and possible underlying causes were studied (non-verbal cognitive delay, autistic spectrum disorders, middle ear pathology, and hearing impairment).

Results. Language development delay was observed in 16 out of 138 participants (11.6%; 95% confidence interval: 6.2-17%), significantly associated with a family history of language delay, parental stress, and problem behavior. Receptive vocabulary compromise was identified in 13 out of 16 children with language development delay, and 7 were suspected of autistic spectrum disorder, overall developmental delay, or both. A middle ear pathology was observed in 5 out of 9 studied children. The 9 participants who had an audiometry did not have pathological results based on this study's criteria.

Conclusions. Language development delay is a prevalent condition in our population and has been mainly associated with behavioral problems and a family history of language delay.

Key words: oral language development delay, primary health care, child development, autistic spectrum disorder, hearing impairment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.242>

To cite: Blumenfeld A, Carrizo Olalla J, D'Angelo SI, et al. Language development delay in 24-month-old children at a health care center of the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):242-247.

- a. Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero".
 - b. Division of Epidemiology, Ministry of Health.
 - c. Center for Health and Community Action (Centro de Salud y Acción Comunitaria, CeSAC) no. 44.
 - d. Hospital de Rehabilitación "Manuel Rocca".
 - e. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
- Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

Alejandro Blumenfeld, M.D.:
alejandroblumenfeld@hotmail.com

Funding:

None

Conflict of interest:

None.

Received: 8-8-2017

Accepted: 12-21-2017

INTRODUCTION

Since early childhood, children develop language milestones of increasing complexity, following a predictable sequence of speech-like sounds, syllables, and eventually words.¹ Based on the ecological model, such development is determined by biological, hereditary, psychological, and socioeconomic factors.² Although there is no specific definition for "language development delay," the term has been used in the scientific literature universally to identify children aged 18-36 months who fail to achieve the minimum expressive vocabulary milestones expected for their age and sex. It is a synonym for "language acquisition delay" and "early language delay".³ The more informal term "late talkers" is also widely used in the literature.⁴

No studies have been found in Argentina on the prevalence of language delay. In other countries, studies have been conducted that focused predominantly on middle and high socioeconomic level populations, which found a prevalence of 10-20%.⁵⁻⁸ Although the prognosis of these children is in general good, it has been estimated that approximately one third also have receptive vocabulary compromise, which increases their risk for language disorders later in childhood.⁹ In addition, there is a subset of children who have underlying causes of language delay, such as genetic disorders, intellectual disability, autistic spectrum disorders (ASDs), perinatal hypoxia or hearing impairment.¹

The objective of this study was to determine the prevalence of language development delay in 24-month-old children at a health care center of the Autonomous City of Buenos Aires (CABA) and associated factors.

POPULATION AND METHODS

This study was conducted between February 2015 and October 2016 at the Center for Health and Community Action (*Centro de Salud y Acción Comunitaria*, CeSAC) no. 44, a primary care health center located in the south of the CABA. Underlying causes were assessed with the collaboration of the Ear, Nose and Throat Department of Hospital General de Agudos “Parmenio Piñero” and the Department of Audiology of Hospital de Rehabilitación “Manuel Rocca,” both also located in the CABA.

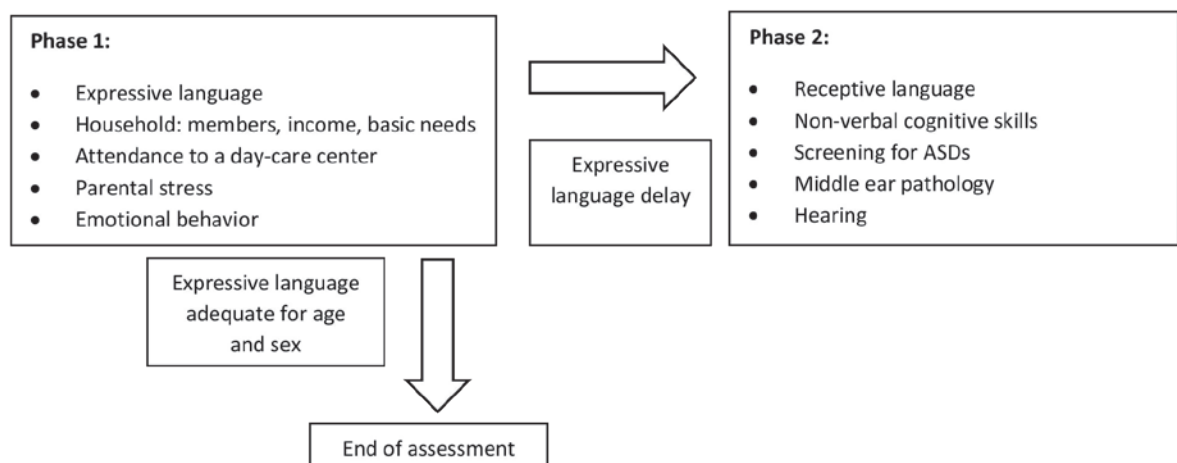
An observational, analytical, cross-sectional design was used. Children aged 24 months with a medical record at the CeSAC 44 were included. Exclusion criteria were hearing impairment, previous diagnosis of developmental disorders or ASD, intellectual disability-associated disorders (e.g., Down’s syndrome), cerebral palsy, perinatal pathology that would have required mechanical ventilation or exchange transfusion, preterm or low birth weight (less than 2500 grams) infants, a history of meningitis, nonfebrile seizures or epilepsy, neurosurgery, congenital heart diseases, cancer, and living in a non-Spanish speaking or bilingual household (defined as a household where one of the parents spoke a language other than Spanish on a daily basis). These criteria were used in other studies to determine the prevalence of language delay among apparently healthy children.^{6-8,10}

Participants were selected by convenience sampling and all those available were included consecutively. Participants were invited on the

telephone and an appointment was made with one of the parents. Additionally, invitation notes were left at the houses located within 1000 meters of the CeSAC 44, posters were placed in the waiting room, and personal invitations were handed out.

The investigation was divided in 2 phases (Figure 1). In phase 1, all participants were studied. The primary outcome measure was expressive vocabulary assessed using the Spanish-language MacArthur-Bates Communicative Development Inventories, short form II (S-CDI SF-II) (Argentine version). This instrument was self-administered by one of the parents and consisted in identifying the words regularly used by the child out of a preselected list of 100 words.¹¹ The instrument was validated in Mexico and, for this study, 12 out of the 100 words were culturally adapted to the local Spanish language during the pilot phase, with the authorization of the instrument’s original authors and maintaining the original sense of the word. For example, the Spanish term “fósforos” was used instead of “cerillos” to mean “matches” or “arveja” instead of “chícharo” to refer to “peas”. The same procedure had been used before with English language versions.^{7,12} The investigator of this study acted as a facilitator, as described in the instrument’s user manual. The reference standards for each sex and age were used, which established the presence of language delay with a score below the 10th percentile. Although the S-CDI SF-II also assessed the ability to combine words, this was not used because reference values were not available at the time of study initiation.

FIGURE 1. Study phases and outcome measures analyzed in each phase



ASDs: autistic spectrum disorders.

Independent outcome measures were recorded during phase 1 using a questionnaire and included sex, number of adults and siblings under 18 years sharing the household, level of maternal formal education (complete or incomplete secondary education), socioeconomic level, which measured household income (indigent, poor or not poor, according to official data)¹³ and unmet basic needs (UBNs) (overcrowding, inadequate housing, lack of toilet, school-aged children not attending school or 4 or more household members per employed member with a head of household who completed less than 3 years of primary school),¹⁴ attendance to a day-care center (in months), and a family history of language delay in first-degree relatives. The level of stress in relation to the parental role was also assessed using the Parenting Stress Index (PSI), an instrument validated in Spain^{15,16} and previously used in Argentina¹⁷ and in other studies on language delay.^{5,18} Based on the total score, the result was classified as normal or clinically significant stress. To assess behavioral and emotional problems, we used the Spanish-language version of the Childhood Behavior Checklist (CBCL) for ages 1.5-5,¹⁹ validated in Argentina²⁰ and also implemented in studies on language delay.²¹ Based on the total score, the result was classified as normal or problem behavior (within the clinical range). Each participant was assessed by a single investigator from a group of 4 pediatricians who were previously trained on data collection and how to administer the instruments mentioned above.

All participants who showed language delay during phase 1 were subsequently assessed during phase 2. The objective of phase 2 was to identify receptive vocabulary compromise and the possible underlying causes of such delay. Receptive vocabulary was studied using the Spanish-language MacArthur-Bates Communicative Development Inventories, short form (S-CDI SF-II) (Argentine version).¹¹ This instrument was self-administered: one of the parents identified the words his/her child understood out of a list of 104 words. Language was considered typical if the result was above the 50th percentile for 18 months old (maximum age as per the instrument's standards). For this version, and also with the original authors' authorization, 11 words were culturally adapted to the local Spanish language during the pilot phase. Another Spanish-language short form of the instrument was validated in Chile and

showed adequate psychometric properties.²²

Non-verbal cognitive skills were assessed using the Spanish-language version of the Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS),²³ recommended by the Ministry of Health of Argentina,²⁴ which has been used locally.²⁵ Results were classified as normal, suspicious or in the pathological range (suggesting an overall developmental delay). The possibility of a language delay secondary to ASD was assessed using the Spanish-language version of the Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised with Follow up (M-CHAT-R/F),²⁶ which has been validated in Argentina.²⁷ The 3 instruments used in phase 2 were administered by the study's principal investigator.

For the ear examination, participants were assessed by an Ear, Nose, and Throat specialist from Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero" using a binocular micro-otoscopy, a highly-sensitive device to detect ear disorders.²⁸ The hearing test was done using a play-based pure tone audiometry (Kamplex® AD 229 audiometer) at Hospital de Rehabilitación "Manuel Rocca." If the participant was not collaborative, a free field audiometry or a visual reinforcement audiometry was done. The minimum hearing loss threshold was not used as cut-off point; instead, the criteria used for the National Screening Test (Prueba Nacional de Pesquisa, PRUNAPE) validation were adopted,²⁹ which consider that a participant is pathological if he/she has mild hearing impairment (loss of 15-30 dB) in one ear and moderate hearing impairment (loss of 30-60 dB) in the other.

Ethical considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero." An informed consent was obtained from the mother or father of each participant. Data confidentiality was warranted.

Statistical analysis

Considering a language delay prevalence of 10-20% established in prior studies,^{6,30} for an $\alpha = 0.1$, the sample size was estimated at 138 participants.

A univariate analysis was done, for which proportions and confidence intervals (CIs) were described for categorical outcome measures, and medians and interquartile ranges were expressed for numerical outcome measures

with an abnormal distribution. For the bivariate analysis, the χ^2 test or Fisher's test was used to compare proportions (as applicable) and the Mann-Whitney test, to compare numerical outcome measures with an abnormal distribution between groups.

Data were processed using the Stata 11.2 statistical software (Statacorp LP® 2009, TX, USA).

RESULTS

A total of 138 participants were included out of 994 candidates. The main reason for not participating was the impossibility to contact the candidate (missing or incorrect telephone number). Among contacted candidates, the 2 main exclusion criteria were a bilingual household and prematurity, and only 2 candidates refused the invitation to participate. No participants were excluded due to previously diagnosed developmental disorders or hearing impairment. Answers were provided by the mother in the case of 136 participants (98.5%).

The characteristics of participants are described in *Table 1*. More than half were boys, and one third ($n=46$; 33%) of participants did not share the household with siblings.

Based on the household income, 30 (22%) participants lived in indigent households; 93 (67%), in poor households; and 15 (11%), in not poor households. In relation to day-care attendance, two thirds of participants ($n=91$; 66%) never attended a day-care center, whereas those who did had a median attendance duration of 4 months (interquartile range: 3-10).

Language development delay was observed in 16 out of 138 participants (11.6%; 95% CI: 6.2-17%). The prevalence of language delay was 5 times higher among participants with a family

history of language delay and 4 times higher among those with problem behavior according to the CBCL. Statistically significant differences were also observed in terms of parental stress, although the size of the association was smaller (prevalence ratio [PR]: 2.6; 95% CI: 1-6.5). During phase 2, receptive vocabulary compromise was observed in 13 out of the 16 participants. Four participants had non-verbal cognitive skills, which were suspected to be pathological, and 1, in the pathological range. In turn, 4 participants were suspected of ASD. A middle ear examination was done in 9 participants; 4 results were normal, 4 participants had otitis media with bilateral effusion, and 1 had unilateral tympanic membrane retraction. Finally, an audiometry was done in the 9 participants and results were normal in all cases.

DISCUSSION

In this study, language development delay was identified in approximately 1 out of every 10 children, which is equivalent to the proportion observed in other studies conducted in populations with a greater representation of middle and high socioeconomic levels.⁵⁻⁸ This condition is observed in the pediatric office on a day-to-day basis so it is important to identify and assess it in a timely manner.³¹

The association found between language delay and behavioral disorders has been observed before, as well as the relation with parental stress and a family history of delay.^{5,18,21} The relationship between the socioeconomic level and the language development delay is still controversial and, although there is evidence supporting such relationship,³² our findings suggest the contrary, similar to those of other

TABLE 1. Results of the initial assessment (phase 1, based on the presence of language development delay, $n=138$)

	Total ($n=138$)	Typical language ($n=122$)	Language delay ($n=16$)	PR (95% CI)	<i>p</i>
<i>N (%) or median (interquartile range)</i>					
Male sex	76 (55)	67 (55)	9 (56)		0.9
Mother completed secondary education	64 (46)	56 (46)	8 (50)		0.8
Adults sharing the household	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3.5)		0.6
Siblings sharing the household	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1.5)		0.8
Poor/indigent (based on income)	123 (89)	110 (90)	13 (81)		0.3
Unmet basic needs	72 (52)	66 (54)	6 (38)		0.2
Attendance to a day-care center (in months)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-1)		0.7
Family history of language delay	40 (29)	30 (25)	10 (63)	4.1 (1.6-10.5)	0.002
Parental stress	26 (19)	20 (16)	6 (38)	2.6 (1-6.5)	0.04
Problem behavior (in the clinical range)	6 (4)	3 (2)	3 (19)	5.1 (2-13.1)	0.003

PR: prevalence ratio; CI: confidence interval.

publications.⁵⁻⁸ In addition, no association was observed between language delay and attending a day-care center, like other authors did,⁶ although a recent study evidenced such relationship.⁸ It was not possible to demonstrate the association with the number of people sharing the household (children or adults) either, contrary to the theory of family resource dilution³³ and the concept that a greater number of siblings may have a positive influence on early vocabulary.

A concurrent receptive vocabulary compromise was observed among participants with language development delay. The high prevalence observed is striking compared to previous data that showed that one third of participants were affected. The different approaches to measure receptive vocabulary hinder the possibility of making comparisons in this regard.³⁰

It is worth noting that none of the 9 participants with language delay had a hearing disorder based on the criteria used in this study, even those who had otitis media with effusion. Although it has been proposed to perform a formal assessment of all children with language development delay,¹⁰ the optimal strategy to select candidates for an audiometry requires further studies designed to that end. In addition, based on the identification of language development delay, there were some suspected cases of ASD and overall developmental delay that had not been previously detected, which provided even more support to the language screening proposed for pediatric preventive care visits. In relation to this, it is worth mentioning that, to date, the extent of scientific evidence on the risks and benefits of performing a language delay screening in the general population is uncertain.³⁴

This study has certain limitations. Although the MacArthur-Bates CDI was not validated in Argentina, other Spanish-language versions reported a validity equivalent to the English-and other language versions.¹² Although self-administered questionnaires are influenced by the perspectives of the respondent, they offer the advantage that the respondent knows the extent of the child's vocabulary in his/her natural setting for longer periods compared to a professional observer who is not familiarized with the child in an unknown setting that may inhibit his/her responses. In addition, we used the M-CHAT and the CAT/CLAMS instruments, which despite not offering a confirmatory diagnosis, are highly sensitive and specific to detect ASD

and overall developmental delay.^{23,27} It was not possible to analyze the association between language delay and studied outcome measures using a multivariate analysis due to the sample size limitations, so we only used a bivariate analysis. Finally, almost half of participants with language delay did not complete the assessment corresponding to phase 2, which evidenced the difficulties in accessibility and adherence also observed in other countries.³⁵

Among the main strengths of this study, it is worth noting the population base at the primary care level, the multidimensional approach based on the ecological model with instruments equivalent to those used in the international bibliography and mostly locally validated, as well as the characterization of children with language delay in terms of receptive vocabulary compromise and possible underlying causes.

The possibility of extrapolating results to other population sectors of the CABA could be considered, especially to low socioeconomic levels who seek care at the CeSAC. Although the participants' ethnic origin was not studied, to date, the role of this characteristic (considered regardless of socioeconomic level) as a determinant of language development is uncertain.⁸

CONCLUSIONS

Language development delay is a prevalent condition in our population and has been mainly associated with behavioral problems and a family history of language delay. ■

Acknowledgments

We would like to thank Donna Jackson-Maldonado for her generosity and willingness.

REFERENCES

1. Feldman HM, Messick C. Language and speech disorders. In: Carey W, Crocker A, Elias E, et al. *Developmental-Behavioral pediatrics*. 4th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009. Pages 717-29.
2. Bornstein MH, Haynes MO, Painter KM. Sources of child vocabulary competence: a multivariate model. *J Child Lang* 1998;25(2):367-93.
3. Hawa VV, Spanoudis G. Toddlers with delayed expressive language: An overview of the characteristics, risk factors and language outcomes. *Res Dev Disabil* 2014;35(2):400-7.
4. Thal D. Late-talking toddlers: Are they at risk? San Diego, CA: San Diego State University; 2000.
5. Horwitz SM, Irwin JR, Briggs-Gowan MJ, et al. Language delay in a community cohort of young children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(8):932-40.
6. Zubrick SR, Taylor CL, Rice ML, et al. Late language emergence at 24 months: an epidemiological study of

- prevalence, predictors and covariates. *J Speech Lang Hear Res* 2007;50(6):1562-92.
7. Reilly S, Bavin EL, Bretherton L, et al. The Early Language in Victoria Study (ELVS): A prospective, longitudinal study of communication skills and expressive vocabulary development at 8, 12 and 24 months. *Int J Speech Lang Pathol* 2009;11(5):344-57.
 8. Collisson BA, Graham SA, Preston JL, et al. Risk and protective factors for late talking: An epidemiologic investigation. *J Pediatr* 2016;172:168-74.
 9. Rescorla L. Late talkers: Do good predictors of outcome exist? *Dev Disabil Res Rev* 2011;17(2):141-50.
 10. Buschmann A, Jooss B, Rupp A, et al. Children with developmental language delay at 24 months of age: results of a diagnostic work-up. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(3):223-9.
 11. Jackson-Maldonado D, Marchman VA, Fernald LCH. Short-form versions of the Spanish MacArthur-Bates Communicative Development Inventories. *Appl Psycholinguist* 2013;34(4):837-68.
 12. Dale PS, Penfold M. Adaptations of the MacArthur-Bates CDI into Non-U.S. English Languages. 2011. [Accessed on: March, 8th, 2017]. Available at: <http://mb-cdi.stanford.edu/documents/AdaptationsSurvey2011.pdf>.
 13. Dirección General de Estadística y Censos, Ministerio de Hacienda, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Canastas de consumo de la Ciudad de Buenos Aires. Metodología y cálculos iniciales. 2009. [Accessed on: March, 8th, 2017]. Available at: https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2015/04/canastas_consumo_2010_enero.pdf.
 14. Equipo de trabajo de la Encuesta de Hogares y Empleo. Dirección Provincial de Estadística de la provincia de Buenos Aires. Métodos de Medición de la Pobreza. Conceptos y aplicaciones en América Latina. *Entrelíneas de la Política Económica* 2010;26(4):31-41. [Accessed on: March, 8th, 2017]. Available at: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/15399/Documento_completo.pdf?sequence=1.
 15. Abidin RR. Parenting Stress Index (PSI) manual. 3rd ed. Charlottesville, VA: *Pediatric Psychology Press*; 1995.
 16. Díaz-Herrero A, López Pina JA, Pérez-López J, et al. Validity of the Parenting Stress Index-short form in a sample of Spanish fathers. *Span J Psychol* 2011;14(2):990-7.
 17. Basa JA. Estrés parental con hijos autistas. Un estudio comparativo. [Dissertation]. Paraná: Universidad Católica Argentina; 2010. [Accessed on: March, 8th, 2017]. Available at: <http://bibliotecadigital.uca.edu.ar/repositorio/tesis/estres-parental-con-hijos-autistas.pdf>.
 18. Irwin JR, Carter AS, Briggs-Gowan MJ. The social-emotional development of "late-talking" toddlers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41(11):1324-32.
 19. Achenbach TM, Rescorla LS. Manual for the ASEBA Preschool Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families; 2000.
 20. Vázquez N, Samaniego VC. El Child Behavior Checklist para niños en edad preescolar (CBCL 1½-5): su estandarización en población urbana de argentina. Trabajo presentado en el VI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología, XXI Jornadas de Investigación Décimo Encuentro de Investigación en Psicología del MERCOSUR; 27 a 29 de noviembre de 2014. Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires; 2014.
 21. Carson DK, Klee T, Perry CK, et al. Comparisons of children with delayed and normal language at 24 months of age on measures of behavioral difficulties, social and cognitive development. *Infant Ment Health J* 1998;19(1):59-75.
 22. Farkas Ch. Inventario del desarrollo de habilidades comunicativas MacArthur-Bates (CDI): propuesta de una versión abreviada. *Univ Psychol* 2011;10(1):245-62.
 23. Accardo PJ, Capute AJ. The Capute scales: Cognitive Adaptive Test/Clinical Linguistic & Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS). Baltimore: Brookes Publishing; 2005.
 24. Couceiro C, Escandar A, Novali L, et al. Evaluación del neurodesarrollo. In: Unidad Coordinadora Ejecutora de Programas Materno Infantiles y Nutricionales, Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Seguimiento del Recién Nacido de Riesgo. 2001: 66-92. [Accessed on: December 10th, 2014]. Available at: <http://docshare01.docshare.tips/files/18704/187040359.pdf>.
 25. Lejarraga H, Berardi C, Ortale S, et al. Crecimiento, desarrollo, integración social y prácticas de crianza en niños que viven con sus madres en prisión. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(6):485-91.
 26. Robins D, Fein D, Barton M. Lista de Chequeo Modificada para Deambuladores, Revisada con Seguimiento. 2009. [Accessed on: March, 8th, 2017]. Available at: http://mchatscreen.com/wp-content/uploads/2015/05/MCHAT-R_F_Spanish_Argentina_Uruguay.pdf.
 27. Manzone LA. Adaptación y validación del Modified Checklist for Autism in Toddlers para población urbana argentina. *Psicodebate* 2013;13:79-105.
 28. Rogers DJ, Boseley ME, Adams MT, et al. Prospective comparison of handheld pneumatic otoscopy, binocular microscopy, and tympanometry in identifying middle ear effusions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(10):1140-3.
 29. Pascucci MC, Lejarraga H, Kelmansky D, et al. Validación de la prueba nacional de pesquisa de trastornos de desarrollo psicomotor en niños menores de 6 años. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(5):374-84.
 30. Desmarais C, Sylvestre A, Meyer F, et al. Systematic review of the literature on characteristics of late-talking toddlers. *Int J Lang Commun Disord* 2008;43(4):361-89.
 31. Camarasa A. Trastornos de la comunicación y el lenguaje: detección temprana. In: Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP; 3, 2010. Pages 58-80.
 32. Hoff E. The specificity of environmental influence: Socioeconomic status affects early vocabulary development via maternal speech. *Child Dev* 2003;74(5):1368-78.
 33. Downey DB. Number of siblings and intellectual development. *Am Psychol* 2001;56(6-7):497-504.
 34. Siu AL. Screening for speech and language delay and disorders in children aged 5 years or younger: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2015;136(2):e474-81.
 35. Brown CM, Beck AF, Steuerwald W, et al. Narrowing care gaps for early language delay: A quality improvement study. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(2):137-44.

Efectos de la edad al momento del diagnóstico y cumplimiento de la dieta sobre los parámetros de crecimiento de los pacientes con celiaquía

Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease

Dr. Atakan Comba,^a Prof. Asoc. Dra. Gönül Çaltepe,^a Dra. Özlem Yüce,^a
Dra. Esra Eren^a y Prof. Dr. Ayhan G. Kalaycı^a

RESUMEN

Introducción. El objetivo fue evaluar la relación entre edad al diagnóstico y cumplimiento de dieta sin gluten (DSG) y su efecto sobre el crecimiento de niños celíacos y factores que influenciaron el cumplimiento de la DSG.

Población y métodos. Se incluyeron pacientes celíacos con seguimiento en nuestro hospital entre enero 2015 a enero 2017. Se los clasificaron según edad al diagnóstico y cumplimiento de la DSG. Se compararon características antropométricas al diagnóstico y durante el seguimiento.

Resultados. Participaron 73 pacientes con edad promedio de $10,4 \pm 4,5$ años; 35 (47,9%), los pacientes de talla baja al diagnóstico; eran mayores ($7,8 \pm 4,2$ años) que los demás ($5,1 \pm 4,3$ años de edad) ($p=0,005$). Al diagnóstico, 33 (45,2%) pacientes tenían ≤ 6 años y 40 (54,8%) tenían >6 años. Los puntajes Z de estatura y peso a la edad >6 años eran significativamente menores que los diagnosticados a ≤ 6 años, en el diagnóstico ($p=0,01$ y $0,04$, respectivamente) como en el último control ($p=0,001$ y $0,001$, respectivamente). Tuvieron cumplimiento riguroso con DSG en 45 (61,6%) pacientes. Al comparar datos antropométricos, el aumento del índice de masa corporal (IMC) y del puntaje Z de peso en el grupo que cumplió la dieta fue significativamente mayor que en el otro grupo.

Conclusiones. Demorar el diagnóstico de celiaquía afectó la estatura y peso. El cumplimiento de la DSG mejoró los parámetros de crecimiento, principalmente, el puntaje Z de peso y el IMC.

Palabras clave: celiaquía, niño, dieta sin gluten, crecimiento, antropometría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.248>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.248>

a. Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Facultad de Medicina, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Atakan Comba:
adcomba@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-8-2017
Aceptado: 15-1-2018

Cómo citar: Comba A, Çaltepe G, Yüce Ö, et al. Efectos de la edad al momento del diagnóstico y cumplimiento de la dieta sobre los parámetros de crecimiento de los pacientes con celiaquía. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):248-255.

INTRODUCCIÓN

La celiaquía es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que se desarrolla como resultado de la susceptibilidad permanente al gluten en la dieta de las personas con una predisposición genética.¹ A nivel mundial, la prevalencia de la celiaquía varía entre el 0,5% y el 1%.² En Turquía, la prevalencia en una investigación en niños a gran escala fue del 0,47%.³ El espectro clínico de la celiaquía incluye las formas sintomática, asintomática y latente. Los pacientes sintomáticos podrían presentar síntomas típicos o atípicos.^{4,5} En las últimas dos décadas, se produjeron importantes cambios en los síntomas de admisión de los pacientes con celiaquía, y la prevalencia de celiaquía atípica y asintomática ha aumentado significativamente.^{4,6}

La dieta sin gluten (DSG) es el único tratamiento para la celiaquía. La aceleración del crecimiento alcanza su punto máximo en los primeros seis meses con una DSG. Después de iniciar la DSG, el peso se compensa más rápidamente que la estatura.⁴ En general, el peso se compensa en 6-12 meses, mientras que la estatura lo hace en 2-3 años.⁷ El cumplimiento de la dieta también produce una recuperación rápida, como se observa en las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes.^{1,5}

El diagnóstico temprano ayuda a minimizar el impacto de la celiaquía y optimizar la estatura adulta final.⁸ El retraso en el inicio del tratamiento de los niños con celiaquía está asociado con talla baja en la adultez.⁹

Es difícil lograr que los pacientes pediátricos cumplan con la dieta, en especial durante la adolescencia. Esto suele ser un desafío durante este período debido a la vida social y psicológica del paciente. El cumplimiento de la dieta por parte de los pacientes diagnosticados durante este período o asintomáticos es peor cuando se compara con los pacientes con síntomas clásicos o aquellos diagnosticados tempranamente; por lo tanto, se debe brindar seguimiento atento a estos pacientes.¹⁰

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la edad al momento del diagnóstico y el cumplimiento de la DSG y su efecto sobre el crecimiento de los niños con celiaquía y los factores con influencia sobre el cumplimiento de la DSG.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Este estudio se realizó en el Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas de la Facultad de Medicina de Ondokuz Mayıs Üniversitesi entre enero de 2015 y enero de 2017. Fue aprobado por el Consejo de Ética de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de Hitit Üniversitesi (n.º: 2016-54).

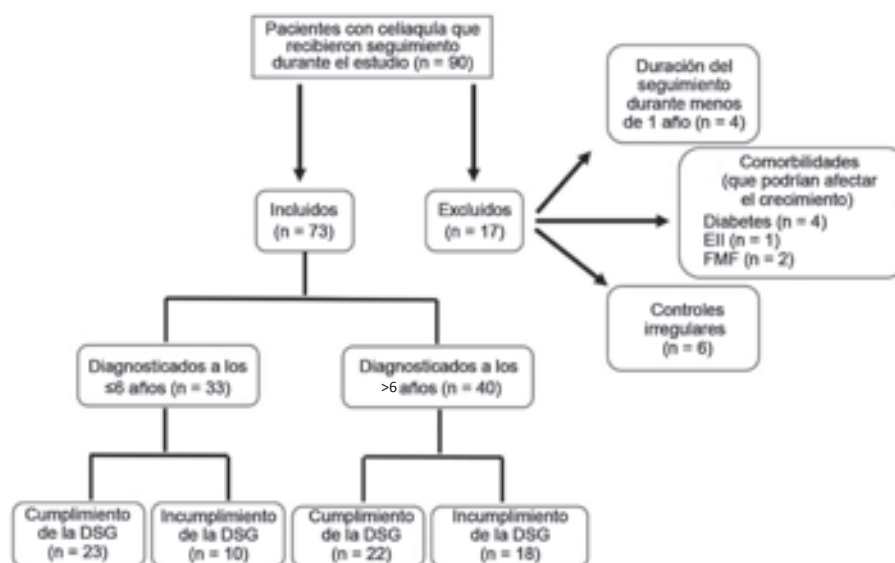
En el estudio se incluyó a los pacientes con celiaquía y atrofia vellosa que recibieron seguimiento en nuestro hospital.

Se analizaron las concentraciones de

transglutaminasa tisular (TG-2) IgA, anticuerpos IgA antiendomiso (*antibodies against endomysium*, EMA) e IgA sérica para diagnosticar la celiaquía. Se verificó la TG-2 IgG en dos de los pacientes con deficiencia de IgA. Se determinaron la TG-2 IgA y la TG-2 IgG por microELISA (Euroimmun, Alemania), y los EMA se detectaron por inmunofluorescencia indirecta (Euroimmun, Alemania). Para determinar el sustrato antigénico, se usó esófago de mono (distal). Se realizó una biopsia de duodeno endoscópica a los pacientes con anticuerpos positivos con un gastroscopio pediátrico (Olympus GIF Q240Z, Japón). Se obtuvieron varias muestras de la segunda porción del duodeno para la biopsia. La gravedad de la atrofia vellosa de la mucosa del intestino delgado se categorizó según la clasificación de Marsh modificada (Oberhuber). Esta es una clasificación morfológica utilizada para demostrar el efecto en los intestinos en los casos de celiaquía y evalúa el aumento de linfocitos intraepiteliales (Marsh 1), la hiperplasia de criptas (Marsh 2) y la atrofia vellosa (parcial [3a], subtotal [3b], total [3c]).¹¹ En el estudio se incluyó a los pacientes con lesiones de tipo Marsh 3 (3a, 3b y 3c).

Se agrupó a los pacientes por celiaquía típica o atípica según el motivo principal de consulta. A aquellos derivados con síntomas que incluían la diarrea se los evaluó como pacientes con “celiaquía típica” mientras que a los que fueron

FIGURA 1. Diagrama de flujo del estudio



EII: enfermedad intestinal inflamatoria, DSG: dieta sin gluten, FMF: fiebre mediterránea familiar.

derivados con otros síntomas gastrointestinales o no gastrointestinales sin diarrea se los consideró pacientes con "celiaquía atípica". Se registraron los datos sociodemográficos, las mediciones antropométricas y los valores de laboratorio de los pacientes. Los puntajes de estatura, peso e índice de masa corporal (IMC) se calcularon según las escalas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos. Se registraron la estatura para la edad, el peso para la edad y el peso para la estatura. Se definió baja talla como un puntaje de estatura para la edad -2 desviaciones estándar.

Se controlaron los anticuerpos de la celiacía cada seis meses. El cumplimiento riguroso de la DSG se definió como un cambio en la serología de

positiva a negativa al final de un año, y se definió el incumplimiento si los anticuerpos seguían siendo positivos.

Se realizaron análisis estadísticos con el programa SPSS, versión 20. En primer lugar, se hicieron pruebas de normalidad para comparar los valores promedio entre ambos grupos. Se usó la prueba *t* para comparar los grupos emparejados independientes que presentaban una distribución normal. En el caso de los datos con distribución anormal, los grupos emparejados independientes se compararon con la prueba *U* de Mann-Whitney. Se usaron la prueba *t* y la prueba de Wilcoxon emparejadas para comparar los grupos emparejados dependientes con distribución normal y anormal, respectivamente. Se realizaron la prueba χ^2 de Pearson y la prueba *z* a la vez que se compararon los porcentajes de los datos cualitativos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes ($n=73$)

Características	n (%)
Sexo	
Femenino	47 (64%)
Masculino	26 (36%)
Edad de los pacientes al momento del diagnóstico (años)*	6,4 \pm 4,4 (1-15)
Edad actual de los pacientes (años)*	10,4 \pm 4,5 (2-17)
Presentación clínica	
Típica	34 (46,6%)
Atípica	39 (53,4%)
Clasificación de Marsh modificada	
3a	20 (27,4%)
3b	31 (42,5%)
3c	22 (30,1%)
Seguimiento (meses)*	47,2 \pm 31 (12-131)

*media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 73 pacientes con celiacía confirmada por biopsia duodenal y con atrofia vellosa (Figura 1). La media de edad de los pacientes en ese momento era de 10,4 \pm 4,5 (intervalo: 2-17) años; 47 (64,4%) pacientes eran mujeres. Según los síntomas que motivaron la consulta, 34 (46,6%) pacientes tenían celiacía típica, mientras que 39 (53,4%) tenían celiacía atípica (Tabla 1). El síntoma más frecuente de los pacientes atípicos fue la talla baja ($n= 31$; 28,7%), que se observó en el 47,9% al momento del diagnóstico. Al momento del diagnóstico, la edad de los pacientes que tenían talla baja

TABLA 2. Asociación entre la edad al momento del diagnóstico y las mediciones antropométricas

	Edad al momento del diagnóstico (años)					
	Al momento del diagnóstico			Última visita		
	≤ 6 ($n= 33$)	>6 ($n= 40$)	<i>p</i>	≤ 6 ($n= 33$)	>6 ($n= 40$)	<i>p</i>
Puntaje Z de estatura	-1,51 \pm 0,9	-2,4 \pm 1,3	0,01	-0,6 \pm 1	-1,6 \pm 1,2	0,001
Mediana (mín.-máx.)	(-3,5; 0,1)	(-6,2; 0,2)		(-2,7; 1,6)	(-3,7; 1,8)	
Puntaje Z de peso	-1,6 \pm 0,87	-2,2 \pm 1,3	0,04	-0,48 \pm 1,1	-1,6 \pm 1,1	0,001
Mediana (mín.-máx.)	(-3,6; 0,4)	(-6,5; -0,3)		(-2,3; 2,8)	(-3,4; 0,76)	
Puntaje Z de IMC	-0,85 \pm 1,2	-0,94 \pm 1,1	0,7	-0,1 \pm 1	-0,8 \pm 1	0,01
Mediana (mín.-máx.)	(-3,7; 1,5)	(-4; 0,9)		(-2,2; 2,8)	(-2,4; 0,96)	
Peso para la edad (%)						
Media \pm DE	81,9 \pm 9,4	72,3 \pm 13	0,006	93,4 \pm 17	80 \pm 14	0,001
Estatura para la edad (%)						
Media \pm DE	93,9 \pm 4,1	90 \pm 5,7	0,006	96,9 \pm 4	93,5 \pm 5	0,001
Peso para la estatura (%)						
Media \pm DE	92,1 \pm 8,9	95,8 \pm 11	0,13	100 \pm 12	99,8 \pm 11	0,93

DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal.

era significativamente mayor que la de aquellos con estatura normal ($7,8 \pm 4,2$ años frente a $5,1 \pm 4,3$ años, respectivamente; $p=0,005$).

La media de edad al momento del diagnóstico de los pacientes era de $6,4 \pm 4,4$ (intervalo: 1-15) años, y se les brindó seguimiento durante un máximo de $47,2 \pm 31$ (intervalo: 12-131) meses. Al momento del diagnóstico, 33 (45,2%) pacientes tenían ≤ 6 años de edad y 40 (54,8%), >6 años de edad. También en relación con el momento del diagnóstico, la media de edad de los pacientes diagnosticados a los ≤ 6 años de edad era de 31 ± 14 meses, mientras que la de aquellos diagnosticados después de los 6 años, era de 124 ± 92 meses. El tiempo de seguimiento de ambos grupos fue similar (48 ± 38 meses frente a 46 ± 25 meses, respectivamente; $p=0,27$). Se compararon las mediciones antropométricas de los pacientes diagnosticados antes y después de los 6 años. Los puntajes Z de estatura y peso de los pacientes diagnosticados después de los 6 años de edad eran significativamente más bajos que en el grupo de pacientes más jóvenes ($p=0,01$ y $0,04$, respectivamente). La comparación de los datos antropométricos de ambos grupos en el último seguimiento demostró que los puntajes Z de estatura, peso e IMC de los pacientes diagnosticados después de los 6 años de edad eran significativamente más bajos que los de los pacientes diagnosticados antes de esa edad ($p=0,001$; $0,001$ y $0,01$, respectivamente) (Tabla 2). Se comparó la velocidad de crecimiento delta de ambos grupos (última DE-primera DE) en términos de peso, estatura e IMC. No se

observaron diferencias en el ritmo de crecimiento de ambos grupos (estatura delta: $p=0,95$; peso delta: $p=0,15$; IMC delta: $p=0,52$).

Se analizó la correlación entre la edad al momento del diagnóstico y los valores antropométricos de los pacientes al momento de la última visita. Se observó una correlación levemente significativa entre la edad al momento del diagnóstico y los puntajes Z de estatura, peso e IMC en la última visita ($r=-0,35$; $p=0,003$; $r=-0,46$; $p<0,001$; $r=-0,34$; $p=0,003$, respectivamente).

Cuarenta y cinco (61,6%) pacientes cumplieron la dieta rigurosamente (anticuerpos negativos), mientras que 28 (38,4%) pacientes no la cumplieron (anticuerpos positivos). No se observó una relación significativa entre el sexo, el tipo de celiaquía, la edad al momento del diagnóstico y la duración del seguimiento con el cumplimiento de la dieta. La media de edad de los pacientes que no cumplieron la DSG ($11,6 \pm 4,2$ años) era mayor que la de aquellos que la cumplieron rigurosamente ($9,6 \pm 4,7$ años); la diferencia fue levemente significativa en términos estadísticos ($p=0,06$).

Al comparar las mediciones antropométricas de los pacientes según el cumplimiento de la DSG en la primera visita y en la última, se observó que todas las mediciones habían mejorado significativamente en ambos grupos y no se observaron diferencias entre las mediciones antropométricas de los niños que cumplieron la dieta y aquellos que no en el último control (Tabla 3). La comparación del ritmo de

TABLA 3. Mediciones antropométricas de los pacientes con celiaquía según el cumplimiento de la dieta sin gluten

	Última visita		p
	Cumplimiento de la DSG (n= 45)	Incumplimiento de la DSG (n= 28)	
Puntaje Z de estatura	$-1,1 \pm 1,3$	$-1,3 \pm 1,1$	0,379
Media \pm DE (intervalo)	(-3,7;1,8)	(-3,6;1,6)	
Puntaje Z de peso	$-1,05 \pm 1,3$	$-1,1 \pm 1$	0,869
Media \pm DE (intervalo)	(-3,4;2,8)	(-3,36;0,6)	
Puntaje Z de IMC	$-0,5 \pm 1,1$	$-0,43 \pm 0,88$	0,592
Media \pm DE (intervalo)	(-2,4;2,8)	(-2,2;0,96)	
Peso para la edad (%)			0,863
Media \pm DE	$86,9 \pm 18$	$85,3 \pm 13$	
Estatura para la edad (%)			0,610
Media \pm DE	$95,5 \pm 5$	$94,2 \pm 4$	
Peso para la estatura (%)			0,342
Media \pm DE	$98,8 \pm 12$	103 ± 10	

DSG: dieta sin gluten, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal

crecimiento de ambos grupos demostró que el aumento del peso delta y del IMC delta en el grupo que cumplió la dieta rigurosamente era significativamente mayor ($p=0,02$; $p=0,03$), aunque no se observaron diferencias en el ritmo de crecimiento de la estatura ($p=0,88$).

Los puntajes Z de estatura, peso e IMC al momento del control final de los pacientes diagnosticados a los ≤ 6 años que cumplieron la dieta rigurosamente fueron significativamente mayores que los de aquellos que cumplieron la dieta rigurosamente pero que fueron diagnosticados después de los 6 años (Tabla 4).

En los pacientes con celiaquía típica y atípica, no se observaron diferencias entre el puntaje Z de estatura al momento del diagnóstico ($-2 \pm 1,1$ y $-2 \pm 1,3$, respectivamente) ni en el puntaje Z de estatura en la última visita ($-1,1 \pm 1,1$ y $-1,1 \pm 1,3$, respectivamente) ($p=0,824$; $p=0,716$, respectivamente).

DISCUSIÓN

La celiaquía es una enteropatía autoinmunitaria que se produce en respuesta a la susceptibilidad permanente al gluten en las personas con una predisposición genética. El único tratamiento de la celiaquía es la DSG durante toda la vida.^{5,12} Hasta la fecha, aproximadamente la mitad de los pacientes son diagnosticados por causa de síntomas atípicos.¹³ Alrededor del 8% al 10% de los pacientes reciben el diagnóstico cuando se los estudia por talla baja, y entre el 10% y el 40% de los pacientes presentan talla baja durante el diagnóstico.¹⁴⁻¹⁶ Aproximadamente del 19% al 59% de las causas de talla baja que no están relacionadas con el sistema endocrino dependen de la celiaquía.⁸ El

28,7% de los pacientes ingresaron a nuestro hospital debido a talla baja, mientras que se observó que el 47,9% tenían talla baja al momento del diagnóstico. Aún no se comprende cabalmente la causa de la talla baja en los pacientes con celiaquía. En cuanto al retraso del crecimiento en la celiaquía, la desnutrición y la absorción deficiente de los alimentos básicos causadas por el daño histológico de la mucosa del intestino delgado son en general responsables de este síntoma. Otras causas incluyen la interrupción del eje hormona de crecimiento / factor insulínico de crecimiento-1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1), la participación de concentraciones séricas de marcadores inflamatorios cada vez más elevadas en la regulación incorrecta del sistema IGF-1, la disminución de las concentraciones de IGF-1 y de la proteína transportadora-3 (*binding protein*, BP) de IGF (IGF-BP-3) y la hipofisitis autoinmunitaria.^{5,17,18}

En este estudio, el diagnóstico temprano y el cumplimiento riguroso de la DSG demostraron tener el mejor efecto positivo sobre los parámetros de crecimiento de los niños. Se demostró que el cumplimiento de la dieta sin gluten tiene un efecto significativamente positivo sobre los puntajes Z de peso e IMC; sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos en términos de los puntajes Z de estatura. Si bien se observa aceleración del crecimiento con la eliminación del gluten en los niños, en varios estudios se informó que las mediciones antropométricas no se correlacionan con el cumplimiento de la dieta.¹⁹ Radlovic y col.²⁰ compararon a los pacientes que cumplieron la DSG rigurosamente frente a aquellos que no la cumplieron. Observaron un aumento en el peso, la estatura y las concentraciones de hemoglobina,

Tabla 4. Relación entre la edad de los pacientes al momento del diagnóstico, el cumplimiento de la dieta sin gluten y los parámetros antropométricos

Edad de los pacientes al momento del diagnóstico (años)	Última visita								
	Puntaje Z de estatura			Puntaje Z de peso			Puntaje Z de IMC		
	≤ 6 (n= 33)	>6 (n= 40)	p	≤ 6 (n= 33)	>6 (n= 40)	p	≤ 6 (n= 33)	>6 (n= 40)	p
Cumplimiento de la DSG* (n= 45)	-0,6 \pm 0,9 -0,7 (2,7; 1,1)	-1,5 \pm 1,4 -1,2 (-3,7; 1,8)	0,016	-0,34 \pm 1,1 -0,39 (-2,31; 2,8)	-1,8 \pm 1 -1,9 (-3,4; 0,7)	0,001	0,02 \pm 1,2 -0,03 (-2,2; 2,8)	-1 \pm 0,9 -1,3 (-2,4; 0,7)	0,001
Incumplimiento de la DSG* (n= 28)	-0,75 \pm 1,2 -1 (-2,5; 1,6)	-1,6 \pm 1 -1,6 (-3,6; 0,1)	0,041	-0,8 \pm 0,6 -0,73 (-1,6; 0,3)	-1,2 \pm 1,1 -1,1 (-3,3; 0,6)	0,276	-0,32 \pm 0,5 -0,45 (-0,94; 0,5)	-0,4 \pm 0,9 -0,36 (-2,1; 0,9)	0,790
p	0,758	0,763		0,237	0,137		0,248	0,02	

*media \pm desviación estándar, mediana, intervalo; DSG: dieta sin gluten.

pero no se halló una diferencia significativa entre ambos grupos. Jadresin y col.¹⁹ informaron una diferencia significativa en el puntaje Z de peso entre los pacientes que cumplían la dieta y aquellos que no, pero no se observó una diferencia significativa en el puntaje Z de estatura. Al igual que en estos estudios, se observó una recuperación significativa en los puntajes Z de peso e IMC de los pacientes del grupo con cumplimiento riguroso de la DSG pero no se observó una diferencia en el puntaje Z de estatura.

En otro estudio se observó que el peso de los pacientes a los que se les diagnosticó celiaquía de manera tardía (>4 años de edad) se normalizó con una DSG; sin embargo, durante el seguimiento a cuatro años, su estatura era significativamente menor que la de aquellos niños diagnosticados de manera temprana (entre los 2 y 4 años de edad).²¹ Weiss y col.²² informaron que la estatura final de los pacientes con celiaquía mostraba una correlación inversa con la edad al momento del diagnóstico. Aydoğdu y col.²³ hallaron una correlación inversa significativa entre la edad al momento del diagnóstico y las puntuaciones de la desviación estándar de peso y estatura de los pacientes con celiaquía al final de un seguimiento de cuatro años. De manera similar, en nuestro estudio, se observó una correlación inversa entre la edad al momento del diagnóstico y los puntajes Z de estatura, peso e IMC en el último seguimiento. En el estudio de Boersma B y col.,⁷ se observó que el puntaje Z de estatura de los niños con celiaquía diagnosticados después de los 3 años de edad era aproximadamente 1 punto de desviación estándar menor que el de aquellos diagnosticados antes de los 3 años de edad. Sin embargo, los patrones de crecimiento acelerado de ambos grupos fueron similares. De manera similar, en nuestro estudio se observó que los puntajes Z de estatura, peso e IMC de los niños diagnosticados después de los 6 años de edad eran significativamente menores que los de aquellos diagnosticados antes de esta edad. Si bien no se notaron diferencias entre los ritmos de crecimiento (estatura delta, peso delta e IMC delta) de ambos grupos, se observó que esta diferencia significativa en los parámetros de crecimiento continuaba en la última visita. En un estudio de Kivela y col.,²⁴ se halló que los pacientes celíacos diagnosticados por detección sistemática eran más jóvenes que aquellos en quienes se detectó la enfermedad de manera clínica, y sus síntomas eran más leves. En nuestro estudio, la edad de los niños con talla baja al

momento del diagnóstico era significativamente mayor que la de aquellos sin talla baja. A pesar de que existen una mayor conciencia sobre la enfermedad y programas de detección sistemática, se producen retrasos de unos 7 a 10 años en el diagnóstico de la celiaquía.^{25,26} Se sabe que el retraso en el inicio del tratamiento de los niños con celiaquía está asociado con talla baja en la adultez.⁹ En un estudio reciente, se observó que los pacientes celíacos eran significativamente más bajos que sus pares.²⁷ Un estudio de Saari y col.⁸ demostró que los niños con celiaquía tenían un ritmo de crecimiento más lento antes del diagnóstico. Hicieron hincapié en que el retraso del crecimiento es el diagnóstico más temprano y más relevante de la celiaquía.

Luego de iniciar una DSG, se produce una rápida aceleración del crecimiento, en especial en los primeros seis meses. El peso se compensa mucho más rápido que la estatura.⁴ La aceleración del crecimiento es un fenómeno extraordinario caracterizado por una velocidad de estatura supranormal tras un período transitorio de inhibición del crecimiento.⁷ Durante la aceleración del crecimiento, el niño podría crecer en estatura hasta cuatro veces más rápido que el ritmo promedio para su edad cronológica.²¹ No solo se observa aceleración del crecimiento después del inicio de una DSG en los niños con celiaquía, sino también tras la recuperación de otros trastornos, como desnutrición y osteoporosis.⁷ La variabilidad podría estar relacionada con el cumplimiento de la DSG y la edad al momento del diagnóstico; por lo que los retrasos en estos aspectos pueden llevar a una compensación del crecimiento más lenta e incompleta. En un estudio, los niños diagnosticados después de los 4 años de edad recuperaron su ritmo de crecimiento de manera más lenta e incompleta.²² Los niños con retraso estatural grave tardan relativamente más tiempo en compensar su estatura, y los pacientes cuyas enfermedades se diagnostican de manera tardía muestran una recuperación del ritmo de crecimiento más lenta e incompleta. Asimismo, en la celiaquía, se producen alteraciones múltiples en el eje del crecimiento e insensibilidad parcial a la hormona del crecimiento durante la fase activa de la enfermedad.^{4,21} La disminución significativa en la estatura de los pacientes con celiaquía diagnosticados de manera tardía en nuestro estudio podría estar relacionada con la información precedente.

El cumplimiento de la dieta en los pacientes con celiaquía es difícil de lograr, en especial en el

caso de los adolescentes. El cumplimiento de la dieta de los pacientes diagnosticados durante la adolescencia o de los pacientes asintomáticos es peor que el de los pacientes con síntomas típicos y de los pacientes diagnosticados tempranamente durante la niñez.²⁸ Varios estudios mostraron niveles elevados de cumplimiento de la DSG, hasta el 75%,²⁹ pero también se observaron valores más bajos, entre el 44% y el 58%.^{18,25} De manera similar a otros estudios, en este estudio se observó una tasa del 61,6% de cumplimiento riguroso. En nuestro estudio, la edad de los pacientes que no cumplían la DSG era mayor que la de aquellos que la cumplían rigurosamente. Este resultado demuestra que la dieta se ve negativamente afectada durante la adolescencia. La DSG no está solamente relacionada con la ingesta de alimentos, sino que también está asociada con el estilo y la calidad de vida.³⁰ En la adolescencia, podría presentarse incumplimiento de la dieta en relación con cambios psicológicos y durante eventos sociales, viajes y salidas a comer afuera. Para los médicos es difícil la evaluación y el seguimiento de esta enfermedad.²⁸ Por lo tanto, los pacientes celíacos adultos deberían recibir seguimiento atento en cuanto al cumplimiento de la dieta, y se los debe alentar para que lo hagan.

La limitación de nuestro estudio fue que la evaluación no se realizó con la estatura final de los pacientes porque, en la última visita, eran todos adolescentes. La evaluación de la estatura final podría brindar resultados más significativos. Además, la pequeña cantidad de pacientes en cada grupo podría haber generado resultados sin relevancia estadística. Y no se consideraron otros factores que afectan el cumplimiento de la dieta, como el nivel educativo y socioeconómico.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, la demora en el diagnóstico de la celiaquía afectó negativamente la estatura y el peso, así como otros parámetros de crecimiento. El cumplimiento de la DSG afectó positivamente todos los parámetros de crecimiento de los pacientes, en especial, el puntaje Z de peso y de IMC. ■

REFERENCIAS

- Maki M. Celiac disease. En: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet OJ, et al eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Shelton CT: People's Medical Publishing House; 2008:319-28.
- Kang JY, Kang AH, Green A, et al. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of celiac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3): 226-45.
- Dalgıç B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1512-7.
- Troncione R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51 Suppl 3:137-8.
- Guandalini S. Celiac disease. En: Guandalini S, ed. *Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. New York: McGraw-Hill; 2005:221-30.
- Lebenthal E, Shteyer E, Branski D. The changing clinical presentation of celiac disease. *Pediatr Adolesc Med*. 2008;12:18-22.
- Boersma B, Houwen RH, Blum WF, et al. Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. Endocrine changes during catch-up growth. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:57-65.
- Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):e1525.
- Scherdel P, Dunkel L, van Dommelen P, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(55):447-56.
- Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(6):707-12.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
- Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(2):112-8.
- Admou B, Essaadouni L, Krati K, et al. Atypical celiac disease: From recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:637187.
- Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(5):566-70.
- Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr*. 2011;52(3):239-44.
- Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):969-71.
- Nurminen S, Kivelä L, Taavela J, et al. Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:125.
- Meazza C, Pagani S, Laareki K, et al. Short stature in children with celiac disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6(4):457-63.
- Jadresin O, Misak Z, Kolacek S, et al. Compliance with gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):344-8.
- Radlović N, Mladenović M, Leković Z, et al. Effect of gluten-free diet on the growth and nutritional status of children with coeliac disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(11-12):632-7.
- Patwari AK, Kapur G, Satyanarayana L, et al. Catch-up growth in children with late-diagnosed celiac disease. *Br J Nutr*. 2005;94(3):437-42.
- Weiss B, Skourikhin Y, Modan-Moses D, et al. Is adult height of patients with celiac disease influenced by delayed diagnosis? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1770-4.
- Aydogdu S, Midyat L, Cakir M, et al. Long-term effect of gluten-free diet on growth velocity in Turkish children with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54(10):2183-7.
- Kivelä L, Kaukinen K, Huhtala H, et al. At-risk screened children with celiac disease are comparable in disease severity and dietary adherence to those found

Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease

Atakan Comba, M.D.^a, Gönül Çaltepe, M.D., Assoc. Prof.^a, Özlem Yüce, M.D.^a, Esra Eren, M.D.^a and Ayhan G. Kalaycı M.D. Prof.^a

ABSTRACT

Introduction. The objective of this study was to evaluate the relation between age at diagnosis and compliance to gluten free diet (GFD) on growth in children with celiac disease and the factors that influenced compliance to GFD.

Population and Methods. Celiac disease (CD) patients with villous atrophy followed in our hospital between January 2015 and January 2017, were included. They were classified according to diagnosis age and GFD compliance. Patients' anthropometric characteristics at diagnosis and follow-up were compared.

Results. There were 73 patients with 10.4 ± 4.5 years of average age, 35 (47.9%) patients had a short stature at diagnosis, the ages of patients who had short stature (7.8 ± 4.2 years) were higher than those who did not (5.1 ± 4.3 years) ($p= 0.005$). At diagnosis, 33 (45.2%) patients were aged ≤ 6 years, 40 (54.8%) were aged >6 years. The height and weight z-scores of patients who were diagnosed at >6 years of age were significantly lower than those who were diagnosed ≤ 6 years of age both at diagnosis ($p= 0.01$ and 0.04) and at last control ($p= 0.001$ and 0.001), respectively. Forty-five (61.6%) patients were fully compliant with GFD. In comparison of anthropometric data in terms of GFD compliance, the increase in BMI and weight z-score in the fully compliant group was found to be significantly higher when compared with the other group.

Conclusions. Delay in CD diagnosis negatively affected both the height and weight and other growth parameters. GFD compliance positively affected the patients' all growth parameters, especially weight and BMI z-score.

Key words: celiac disease, child, gluten free diet, growth, anthropometry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.248>

To cite: Comba A, Çaltepe G, Yüce Ö, et al. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):248-255.

a. Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Samsun, Turkey.

E-mail address:
Atakan Comba, M.D.:
adcomba@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-21-2017
Accepted: 1-15-2018

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is a systemic autoimmune disease that develops as a result of permanent susceptibility to "gluten" in the diet of individuals who have a genetic predisposition.¹ The worldwide prevalence of CD is between 0.5 and 1%.² In Turkey, its prevalence in a large-scale research of children was 0.47%.³ The clinical spectrum of the disease includes symptomatic, silent, and latent forms. Symptomatic patients may present with typical or atypical symptoms.^{4,5} Over the last two decades, significant changes have occurred in the admission symptoms of patients with CD, and the prevalence of atypical and silent CD has significantly increased.^{4,6}

A gluten-free diet (GFD) is the only treatment of CD. Catch-up growth is maximal in the first 6 months on a GFD. After the GFD starts, weight catches up more quickly than height.⁴ Generally, weight catches up in 6-12 months, while height catches up in 2-3 years.⁷ Dietary compliance also results in rapid recovery as shown in the clinical and laboratory findings of the patients.^{1,5}

Early diagnosis helps to minimize the impact of CD and optimize final adult height.⁸ Delays in treatment initiation for children with celiac disease are known to be associated with short stature in adulthood.⁹

Dietary compliance in pediatric patients is difficult, especially in adolescence. In this period, dietary compliance is often a challenge because of the child's psychological and social life. Dietary compliance in patients diagnosed within this period or in asymptomatic patients is worse when compared with patients with

classical symptoms or patients who have been diagnosed at an early age; thus, these patients should be closely followed up.¹⁰

The objective of this study was to evaluate the relation between age at diagnosis and compliance to GFD on growth in children with celiac disease and the factors that influenced compliance to GFD.

POPULATION AND METHOD

This study was conducted at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition between January 2015 and January 2017. This study was approved by Hitit University Faculty of Medicine Clinical Researches Ethical Board (No:2016-54).

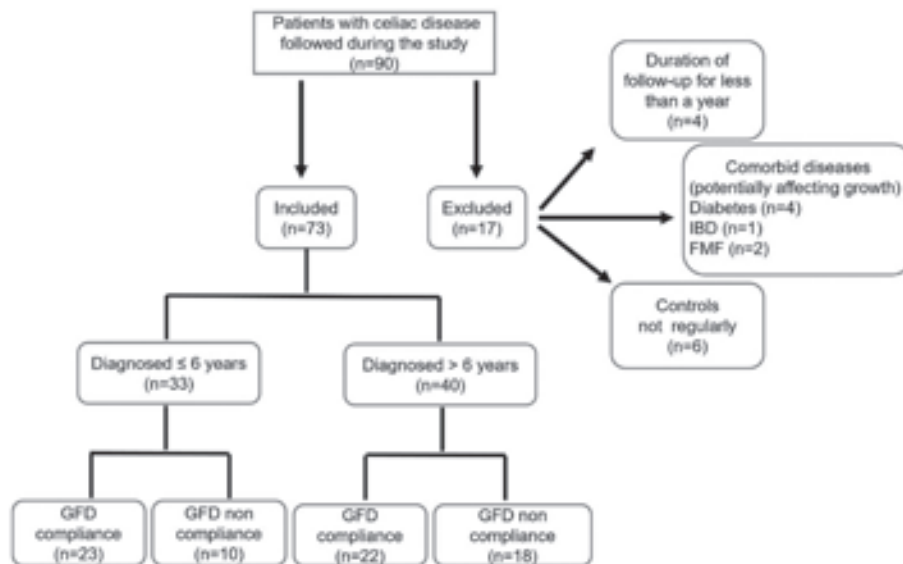
Celiac disease patients with villous atrophy followed in our hospital were included in the study.

Tissue transglutaminase (TG-2) IgA and anti-endomysial antibody IgA and serum IgA levels were examined in the serum to diagnose CD. TG-2 IgG was checked in two of the patients who had IgA deficiency. TG-2 IgA and TG-2 IgG (Euroimmun, Germany) were determined with microELISA, and EMA (antiendomysial antibody) was detected using indirect immunofluorescence. For antigenic substrate, monkey distal esophagus was used. An endoscopic duodenum biopsy was performed on patients with positive antibodies

by using a pediatric gastroscope (Olympus GIF Q240Z Japan). Multiple biopsy samples were obtained from the second part of the duodenum. The severity of small bowel mucosal villous atrophy was categorized based on Modified Marsh (Oberhuber) classification. Modified Marsh (Oberhuber) classification is a morphological classification used to demonstrate the effect in the intestine in cases of celiac disease and assesses intraepithelial lymphocyte increase (Marsh 1), crypt hyperplasia (Marsh 2), and villous atrophy (partial [3a], subtotal [3b], total [3c]).¹¹ Patients with Marsh 3 lesions (3a, 3b and 3c) were included in the study.

The patients were grouped as typical or atypical CD based on their presenting features. Patients whose referral complaints included diarrhoea were assessed as 'typical celiac', whereas patients who were referred with complaints of other GIS or non-GIS findings without diarrhoea were assessed as patients with atypical celiac disease. The sociodemographic data, anthropometric measurements, and laboratory values of the patients were recorded. Height, weight, and body mass index (BMI) scores were calculated according to CDC scales. Height for age, weight for age, and weight for height values were recorded. Short stature was defined by height for age score below -2 standard deviations.

FIGURE 1. Flowchart of the study



IBD: inflammatory bowel disease, GFD: gluten-free diet, FMF: familial mediterranean fever.

Celiac antibodies were evaluated every six months. Full compliance with GFD was defined as the change of patient serology from positive to negative at the end of one year, and they were defined as non-compliant if the antibodies remained positive.

Statistical analyses were performed using SPSS version 20. Normality tests were conducted first to compare the average values between two groups. The *t* test was used to compare independent paired groups that showed normal distribution. In non-normally distributed data, independent paired groups were compared with the Mann-Whitney *U* test. The paired *t*-test and Wilcoxon test were used to compare dependent paired groups that are normally and not normally distributed, respectively. The Pearson chi-square

test and z test were performed while comparing percentages for qualitative data. A $p < 0,05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Seventy-three patients with CD confirmed by duodenal biopsy and villous atrophy were included in the study (Figure 1). The current mean age of patients was 10.4 ± 4.5 (range 2–17) years, and 47 patients (64.4%) were female. Thirty-four (46.6%) of the patients had typical CD, while 39 (53.4%) had atypical CD based on their presenting symptoms (Table 1). The most common symptom of atypical patients was short stature ($n = 31$, 28.7%) while 47.9% were found to have short stature at the time of diagnosis. At diagnosis, the ages of patients who had short stature (7.8 ± 4.2 years) were significantly higher than those who did not (5.1 ± 4.3 years) ($p = 0.005$).

The mean diagnosis age of patients was 6.4 ± 4.4 (range 1–15) years, and they were followed up for 47.2 ± 31 (range 12–131) months. At the time of diagnosis, 33 (45.2%) patients were ≤ 6 years of age and 40 (54.8%) patients were > 6 years of age. At the diagnosis, the mean age of patients who were diagnosed ≤ 6 years of age was 31 ± 14 months, while the mean age of patients who were diagnosed > 6 years of age was 124 ± 92 months. Follow-up times of both groups were similar (48 ± 38 months vs 46 ± 25 months, respectively, $p = 0.27$). A comparison of anthropometric measurements in patients who were diagnosed at ≤ 6 years of age and > 6 years of age was conducted. The height and weight z-scores of the patients who were

TABLE 1. Clinical characteristics of patients ($n = 73$)

Features	n (%)
Gender	
Female	47 (64%)
Male	26 (36%)
Diagnosis age of patients (years)*	6.4 ± 4.4 (1-15)
Current age of patients (years)*	10.4 ± 4.5 (2-17)
Clinical presentation	
Typical	34(46.6%)
Atypical	39 (53.4%)
Modified Marsh classification	
3a	20 (27.4%)
3b	31 (42.5%)
3c	22 (30.1%)
Follow up time (months)*	47.2 ± 31 (12-131)

*mean \pm standart deviation (range).

TABLE 2. Association between age of diagnosis and anthropometric measurements

	Age at the time of diagnosis (years)					
	At the diagnosis time			Last visit		
	≤ 6 ($n = 33$)	> 6 ($n = 40$)	<i>p</i>	≤ 6 ($n = 33$)	> 6 ($n = 40$)	<i>p</i>
Height z score	-1.51 ± 0.9	-2.4 ± 1.3	0.01	-0.6 ± 1	-1.6 ± 1.2	0.001
Range	(-3.5; 0.1)	(-6.2; 0.2)		(-2.7; 1.6)	(-3.7; 1.8)	
Weight z score	-1.6 ± 0.87	-2.2 ± 1.3	0.04	-0.48 ± 1.1	-1.6 ± 1.1	0.001
Range	(-3.6; 0.4)	(-6.5; -0.3)		(-2.3; 2.8)	(-3.4; 0.76)	
Body mass index z score	-0.85 ± 1.2	-0.94 ± 1.1	0.7	-0.1 ± 1	-0.8 ± 1	0.01
Range	(-3.7; 1.5)	(-4; 0.9)		(-2.2; 2.8)	(-2.4; 0.96)	
Weight at age (%)						
Mean \pm SD	81.9 ± 9.4	72.3 ± 13	0.006	93.4 ± 17	80 ± 14	0.001
Height at age (%)						
Mean \pm SD	93.9 ± 4.1	90 ± 5.7	0.006	96.9 ± 4	93.5 ± 5	0.001
Weight at height (%)						
Mean \pm SD	92.1 ± 8.9	95.8 ± 11	0.13	100 ± 12	99.8 ± 11	0.93

SD: standard deviation.

diagnosed at >6 years of age were significantly lower than the younger group ($p=0.01$ and 0.04 , respectively). When the anthropometric data of both groups in the last follow-up were compared, the height, weight, and BMI z scores of the patients who were diagnosed at after the age of 6 were significantly lower than those of the patients who were diagnosed early ($p=0.001$, 0.001 and 0.01 , respectively) (Table 2). Both groups' delta growth (last SD- first SD) for height, weight, and BMI were compared. No difference was found between the growth rates of both groups (delta height: $p=0.95$, delta weight $p=0.15$, delta BMI $p=0.52$).

The correlation between the diagnosis age and the anthropometric values of the patients at the time of the last visit was analysed. A slightly significant correlation was found between the age of diagnosis and the height, weight, and BMI z scores at the last visit ($r=-0.35$ $p=0.003$; $r=-0.46$ $p<0.001$; $r=-0.34$ $p=0.003$, respectively).

Forty-five (61.6%) patients were fully compliant with their diet (negative antibodies), whereas 28 (38.4%) were not (positive antibodies). No significance was found between gender, celiac type, diagnosis age, and follow-up duration with dietary compliance. The mean age of the patients who were not compliant with GFD (11.6 ± 4.2 years) was higher than that of the fully compliant patients (9.6 ± 4.7 years), the difference between was statistically slightly significant ($p=0.06$).

Comparing the anthropometric measurements of the first and last controls of the patients

according to GFD compliance, it was found that all measurements significantly improved in both groups, and no difference was found between the anthropometric measurements of children who complied with the diet and those who did not, in the last control (Table 3). When the growth rates of both groups were compared, it was found that the increase in delta weight and delta BMI of the group fully compliant was found to be significantly higher ($p=0.02$, $p=0.03$), while no difference was found in the height-growth rate ($p=0.88$).

The height z score, weight z score, and BMI z score in the final control in patients who were diagnosed at ≤ 6 years of age and who showed full compliance to their diets were significantly higher than in those who showed full compliance to their diets but who were diagnosed after the age of 6 years (Table 4).

No difference was found between the diagnosis height z score of patients with typical and atypical celiac disease (-2 ± 1.1 and -2 ± 1.3 , respectively), and their height z score during their last visit (-1.1 ± 1.1 and -1.1 ± 1.3 , respectively) ($p=0.824$, $p=0.716$, respectively).

DISCUSSION

CD is an autoimmune enteropathy that occurs in response to permanent susceptibility to gluten in individuals with a genetic predisposition. The only treatment of the disease is lifelong GFD.^{5,12} To date, approximately half of the patients are diagnosed with atypical symptoms.¹³ About 8-10% of the patients are diagnosed when they

TABLE 3. Anthropometric measurements of patients with celiac disease according to gluten-free diet compliance

	Last visit		p
	Compliance with GFD (n= 45)	Non-compliance with GFD (n= 28)	
Height z score mean \pm SD (range)	-1.1 \pm 1.3 (-3.7;1.8)	-1.3 \pm 1.1 (-3.6;1.6)	0.379
Weight z score mean \pm SD (range)	-1.05 \pm 1.3 (-3.4;2.8)	-1.1 \pm 1 (-3.36;0.6)	0.869
BMI z score mean \pm SD (range)	-0.5 \pm 1.1 (-2.4;2.8)	-0.43 \pm 0.88 (-2.2;0.96)	0.592
Weight at age (%) mean \pm SD	86.9 \pm 18	85.3 \pm 13	0.863
Height at age (%) mean \pm SD	95.5 \pm 5	94.2 \pm 4	0.610
Weight at height (%) mean \pm SD	98.8 \pm 12	103 \pm 10	0.342

CD: celiac disease; GFD: gluten-free diet, SD: standard deviation.

are investigated for short stature, and 10-40% of the patients have short stature during the diagnosis.¹⁴⁻¹⁶ Approximately 19-59% of the non-endocrine causes of short stature are CD-dependent.⁸ 28.7% of our patients were admitted due to short stature, while 47.9% were found to have short stature at the time of diagnosis. The cause of short stature is not completely understood in patients with CD. Based on growth retardation in CD, malabsorption and malnutrition of basic food caused by histological damage in the mucosa of the small intestine are generally responsible for this symptom. Disrupted growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, participation of increasing levels of inflammatory markers in serum to IGF-system dysregulation, a decrease in IGF-1 and IGF-BP-3 levels, and autoimmune hypophysitis are also among the causes.^{5,17,18}

In this study, early diagnosis and full compliance to GFD has been shown to result in the best positive effect on children's growth parameters. Compliance to a gluten-free diet was shown to have significantly positive effects on weight and BMI z scores. However, no difference was found between the two groups in terms of height z-scores. While catch-up growth with gluten elimination is observed in children, several studies reported that anthropometric measurements are not correlated with dietary compliance.¹⁹ Radlovic et al.,²⁰ compared patients who were fully compliant and non-compliant with GFD. They found that there was improvement in the weight, height, and hemoglobin levels, but a significant difference was not found between the two groups. Jadresin et al.,¹⁹ reported that a significant difference existed in the weight z scores of compliant and non-compliant patients but observed no

significant difference in the height z scores. Like these studies, a significant recovery was found in the weight and BMI z-scores of the patients in the group fully compliant with GFD, no difference was found in terms of height z-scores.

Another study found that weights of patients with late diagnosed CD (>4 years of age) became normal with a GFD; however, in a 4-year follow-up, their heights were significantly lower than those who were diagnosed early (2-4 years of age).²¹ Weiss et al.,²² reported that the final heights of patients with CD were inversely correlated with diagnosis age. Aydoğdu et al.,²³ found significant inverse correlation between age of diagnosis and height and weight SDS scores of patients with CD at the end of a four-year follow-up. Similarly, in our study, there was an inverse correlation between the age of diagnosis and height, weight, and BMI z scores at the last follow-up. In Boersma B et al.⁷ study, it was found that the height z-scores of children with celiac who were diagnosed after the age of 3 were about 1 SDS lower than those who were diagnosed before the age of 3. However, catch-up growth patterns of both groups were found to be similar. Similarly, it was found in our study that the height, weight, and BMI z-scores of children diagnosed after the age of 6 were significantly lower than those of children diagnosed before the age of 6. Although there were no differences between the growth rates (delta height, delta weight, and delta BMI) of both groups, this significant difference in growth parameters was found to continue in the last visit. In a study by Kivela et al.,²⁴ it was found that celiac patients diagnosed with screening were found to be younger than those clinically detected and their complaints were milder. In our study, the ages of children who had short stature at diagnosis

TABLE 4. Relation between the patients' diagnosis age gluten-free diet compliance and anthropometric parameters

Diagnosis age of patients (years)	Last visit								
	Height z score			Weight z score			BMI z score		
	≤6 (n= 33)	>6 (n= 40)	<i>p</i>	≤6 (n= 33)	>6 (n= 40)	<i>p</i>	≤6 (n= 33)	>6 (n= 40)	<i>p</i>
Compliance with GFD* (n= 45)	-0,6 ± 0,9 -0,7 (2,7; 1,1)	-1,5 ± 1,4 -1,2 (-3,7; 1,8)	0,016	-0,34 ± 1,1 -0,39 (-2,31; 2,8)	-1,8 ± 1 -1,9 (-3,4; 0,7)	0,001	0,02 ± 1,2 -0,03 (-2,2; 2,8)	-1 ± 0,9 -1,3 (-2,4; 0,7)	0,001
Non-compliance with GFD* (n= 28)	-0,75 ± 1,2 -1 (-2,5; 1,6)	-1,6 ± 1 -1,6 (-3,6; 0,1)	0,041	-0,8 ± 0,6 -0,73 (-1,6; 0,3)	-1,2 ± 1,1 -1,1 (-3,3; 0,6)	0,276	-0,32 ± 0,5 -0,45 (-0,94; 0,5)	-0,4 ± 0,9 -0,36 (-2,1; 0,9)	0,790
<i>p</i>	0,758	0,763		0,237	0,137		0,248	0,02	

*mean ± standard deviation, median, range; GFD: gluten-free diet.

were found to be significantly higher than those who did not. Despite increased awareness and screening programs, delays of about 7-10 years occur in the diagnosis of celiac disease.^{25,26} Delays in treatment initiation for children with celiac disease are known to be associated with short adult height.⁹ In a study conducted recently, it was found that adult celiac patients were significantly shorter when compared with their peers.²⁷ A study by Saari et al.,⁸ showed that a slow growth occurs in children with CD prior to diagnosis. They emphasized that growth retardation is the earliest and most important diagnosis of CD.

After starting a GFD, a rapid, catch-up growth occurs, particularly in the first six months. Weight catch-up is much faster than height catch-up.⁴ Catch-up growth is a remarkable phenomenon characterized by a supranormal height velocity, following a transient period of growth inhibition.⁷ During catch-up, the child may grow in height at up to four times the average rate for his or her chronological age.²¹ Catch-up growth is not only observed after onset of GFD in a child with celiac disease, but also observed after recovery from various other disorders, such as malnutrition and osteoporosis.⁷ Variability may be related to GFD adherence and age at diagnosis, delays in which can lead to slower and more incomplete catch-up growth. In a study, children diagnosed after 4 years of age showed slower and incomplete catch-up growth.²² Catch-up in height in severely stunted children takes a relatively longer time, and patients whose conditions are diagnosed late show slower and incomplete catch-up growth. In addition, in celiac disease, multiple alterations in the growth axis and partial growth hormone insensitivity occur during the active phase of the disease.^{4,21} The significant decrease in height among patients with CD who were diagnosed late in our study may be related to aforementioned information.

Dietary compliance in patients with CD is difficult, especially in adolescent patients. Dietary compliance of patients who are diagnosed in the adolescence stage or asymptomatic patients is worse than that of patients with classical symptoms and of patients who are diagnosed in early childhood.²⁸ Several studies showed high levels of compliance to GFD, such as 75%²⁹ but lower values between 44% and 58% were also observed.^{18,25} Similar to other studies, a 61.6% full compliance rate was found in this study. In our study, the ages of patients non-compliant

with gluten-free diet were found to be higher than those of patients who were fully compliant with gluten-free diet. This result shows that diet is negatively affected in adolescence. GFD is not only related with food intake in individuals, it is also associated with lifestyle and life quality.³⁰ Noncompliance may be experienced during social events, such as physiological changes, travel, and eating out in adolescence. Clinicians have difficulty in following up and evaluating this condition.²⁸ Thus, adult celiac patients should be closely followed in terms of compliance with the diet, and they should be encouraged.

The limitation of our study was that the assessment was not conducted with the final height of the patients because they were all in adolescence stage at the last visit. Assessment with the final height can be produced more significant results. In addition, the small number of patients in each group may have caused statistically insignificant results. Other factors that influence adherence to the diet, such as education and socioeconomic level, are not considered.

CONCLUSIONS

In conclusion, delay in CD diagnosis negatively affected both the height and weight and other growth parameters. GFD compliance positively affected the patients' all growth parameters, especially weight and BMI z-score. ■

REFERENCES

1. Maki M. Celiac disease. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet OJ, et al. eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Shelton CT: People's Medical Publishing House; 2008.P.319-28.
2. Kang JY, Kang AH, Green A, et al. Systematic review: Worldwide variation in the frequency of celiac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(3): 226-45.
3. Dalğıç B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106(8):1512-7.
4. Troncone R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51 (Suppl 3):137-8.
5. Guandalini S. Celiac disease. In: Guandalini S, ed. *Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. New York: McGraw-Hill; 2005.P.221-30.
6. Lebenthal E, Shteyer E, Branski D. The changing clinical presentation of celiac disease. *Pediatr Adolesc Med* 2008; 12:18-22.
7. Boersma B, Houwen RH, Blum WF, et al. Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. Endocrine changes during catch-up growth. *Horm Res* 2002;58 (Suppl 1):57-65.
8. Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr* 2015;169(3):e1525.

9. Scherdel P, Dunkel L, van Dommelen P, et al. Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(55):447-56.
10. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(6):707-12.
11. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.
12. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(2):112-8.
13. Admou B, Essaadouni L, Krati K, et al. Atypical celiac disease: From recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:637187.
14. Haapalahti M, Kulmala P, Karttunen TJ, et al. Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(5):566-70.
15. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2011;52(3):239-44.
16. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006;91(12):969-71.
17. Nurminen S, Kivelä L, Taavela J, et al. Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:125.
18. Meazza C, Pagani S, Laarei K, et al. Short stature in children with celiac disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(4):457-63.
19. Jadresin O, Misak Z, Kolacek S, et al. Compliance with gluten-free diet in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(3):344-8.
20. Radlović N, Mladenović M, Leković Z, et al. Effect of gluten-free diet on the growth and nutritional status of children with coeliac disease. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(11-12):632-7.
21. Patwari AK, Kapur G, Satyanarayana L, et al. Catch-up growth in children with late-diagnosed celiac disease. *Br J Nutr* 2005;94(3):437-42.
22. Weiss B, Skourikhin Y, Modan-Moses D, et al. Is adult height of patients with celiac disease influenced by delayed diagnosis? *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1770-4.
23. Aydogdu S, Midyat L, Cakir M, et al. Long-term effect of gluten-free diet on growth velocity in Turkish children with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2009;54(10):2183-7.
24. Kivelä L, Kaukinen K, Huhtala H, et al. At-risk screened children with celiac disease are comparable in disease severity and dietary adherence to those found because of clinical suspicion: a large cohort study. *J Pediatr* 2017;183:115-21.e2.
25. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, et al. Factors associated with long diagnostic delay in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(11):1304-10.
26. Vayricka SR, Vadasz N, Stotz M, et al. Celiac disease diagnosis still significantly delayed- Doctor's but not patients' delay responsive for the increased total delay in women. *Dig Liver Dis* 2016;48(10):1148-54.
27. Esmailzadeh A, Ganji A, Goshaveshi L, et al. Adult celiac disease: Patients are shorter compared with their peers in the general population. *Middle East J Dig Dis*. 2016;8(4):303-9.
28. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr* 2014;168(3):272-8.
29. Chauhan JC, Kumar P, Dutta AK, et al. Assessment of dietary compliance to gluten free diet and psychosocial problems in Indian children with celiac disease. *Indian J Pediatr*. 2010;77(6):649-54.
30. Roma E, Roubani AE, Kolia E, et al. Dietary compliance and life style of children with celiac disease. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(2):176-82.

Características y resultados de la ingestión de cuerpos extraños en niños

Characteristics and outcomes of foreign body ingestion in children

Dr. Gerardo Blanco-Rodríguez,^a Dr. Gustavo Teyssier-Morales,^a
Dr. Jaime Penchyna-Grub,^a Dr. Jorge E. Madriñan-Rivas, Dr. Iván A. Rivas-Rivera,^a
Dr. Adrián Trujillo-Ponce de León,^a Dr. Juan Domingo-Porras,^a
Dr. José G. Jaramillo-Alvarado,^a Dra. Ebenezer V. Cruz-Romero^a y
Dra. Jessie N. Zurita-Cruz^b

RESUMEN

Introducción: La ingestión de un cuerpo extraño (CE) es un accidente frecuente en el hogar en la edad pediátrica; su manejo oportuno por especialistas puede evitar complicaciones a corto y largo plazo.

Objetivo: Describir características y complicaciones de los CE en el tubo digestivo en población pediátrica.

Material y métodos: Estudio transversal, retrospectivo y prospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de ingestión de un CE desde enero de 1971 a diciembre de 2016. Se recabaron características generales de los pacientes, tipo de objeto, métodos de extracción y complicaciones. Se realizó análisis descriptivo.

Resultados: Durante 45 años, se extrajeron 2637 CE localizados en faringe (n= 118), esófago (n= 2410), estómago (n= 103) e intestino (n= 6). Predominaron en el sexo masculino (50,9%); 74% fueron en menores de 5 años. El 57% llegó en las primeras 24 horas; sialorrea, disfagia y vómito fueron los principales síntomas y un 16% estaba asintomático. La radiografía permitió localizar el CE en el 93%; el más ingerido fue la moneda (78%); la localización más común fue el tercio superior del esófago (79%); el 86% se extrajo con endoscopio rígido y las complicaciones se presentaron en el 7,8% de los casos.

Conclusiones: La ingestión de un CE predomina en menores de 5 años, y los metales son los más frecuentes. La radiografía simple es el estudio de elección, que permite realizar el diagnóstico y la extracción es por vía endoscópica con endoscopio rígido o flexible según la experiencia del endoscopista.

Palabras clave: cuerpos extraños, complicaciones, pediatría.

- a. Servicio de Cirugía de Tórax y Endoscopia, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. Unidad de Investigación en Nutrición, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

Correspondencia:
Dra. Jessie N. Zurita-Cruz: zuritajn@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2017
Aceptado: 7-2-2018

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.256>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.256>

Cómo citar: Blanco-Rodríguez G, Teyssier-Morales G, Penchyna-Grub J, et al. Características y resultados de la ingestión de cuerpos extraños en niños. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):256-261.

INTRODUCCIÓN

La ingestión de un cuerpo extraño (CE) es un accidente frecuente en el hogar en la edad pediátrica. En Estados Unidos, en el año 2014, el Centro de Control de la Asociación Americana de Envenenamientos reportó que más de 128 000 pacientes habían ingerido un CE; de estos, más del 69% había ocurrido en menores de 5 años y el 83%, en menores de 19 años.¹ Los pacientes pediátricos, principalmente, los lactantes y preescolares, tienen mayor riesgo de ingerir un CE. Esto se ha relacionado con una combinación de la curiosidad del desarrollo normal en los lactantes y preescolares, la tendencia a llevarse todo a la boca, la inmadurez en la coordinación para deglutir y la ausencia de molares y premolares.²

La historia natural de un objeto ingerido refiere que del 80% al 90% pasarán espontáneamente por todo el tubo digestivo y serán expulsados por el ano; solo de un 10% a un 20% van a quedar retenidos y requerirán ser extraídos por vía endoscópica y menos del 1% deberán ser retirados mediante una intervención.³ El diagnóstico inicial se basa en el alto índice de sospecha, aunado a una historia referida por los padres de cuadro de inicio súbito, o el antecedente de haber observado cuando el menor se llevaba un objeto a la boca mientras jugaba o haber sido referido por el propio paciente y, posteriormente, aparecían los síntomas.

A pesar de que hay múltiples publicaciones acerca de la

epidemiología de los CE, su diagnóstico y tratamiento, hasta ahora, existe controversia en algunos aspectos, dentro de los que se destacan el momento indicado para realizar la endoscopia en un paciente con antecedente de ingestión de CE cuando está asintomático o el uso o no de una radiografía inicial para definir el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.²⁻⁷ Las complicaciones provocadas por un CE pueden variar, desde edema, erosión y perforación hasta la muerte en casos muy raros.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes, de los CE, la forma de extracción y las complicaciones en 45 años de experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo en el que se incluyeron pacientes que ingresaron con diagnóstico de ingestión de un CE al Servicio de Cirugía de Tórax y Endoscopia de un hospital pediátrico de tercer nivel.

En la fase retrospectiva, se buscaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de ingestión de un CE desde enero de 1971 a diciembre de 2002. La fase prospectiva se desarrolló de enero de 2003 a diciembre de 2016, cuando se identificaron todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias con sospecha de CE y se realizó un procedimiento endoscópico u otro para la extracción del objeto. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de CE que ya habían sido atendidos en otro hospital y se eliminaron expedientes incompletos o cuyos datos por analizar eran incompletos.

En las dos fases del estudio, se identificaron las características de los pacientes, que incluyeron edad, sexo, tiempo de evolución desde la sintomatología o identificación de la ingestión de CE hasta la atención médica, presencia de alguna patología que pudiera favorecer la retención del CE, cuadro clínico, naturaleza del CE, tipos, localización, hallazgos radiológicos, métodos de extracción, instrumentos utilizados y si había existido alguna complicación.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizando frecuencia y proporciones. Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico STATA versión 12.0.

RESULTADOS

Características de los pacientes con cuerpos extraños

Durante este período de 45 años, se extrajeron un total de 2803 CE de la vía digestiva. De estos, 1494 se identificaron en la fase retrospectiva del estudio, de los cuales, en 166 casos, no estaban completos los expedientes y se tuvieron que eliminar, por lo que se concluyó con 1328 CE. En la fase prospectiva del estudio, se identificaron 1309 casos de CE.

Se incluyeron un total de 2637 CE; de estos, 1343 (50,9%) habían sido ingeridos por pacientes del sexo masculino. La edad varió de 6 meses a 17 años; el 74% correspondió a menores de 5 años, con un pico de 55% en menores de 3 años (Tabla 1). En cuanto al tiempo de evolución, más de la mitad de los pacientes (n= 1508, 57,1%) acudieron a Urgencias en las primeras 24 horas de ocurrido el accidente y, en 19 casos, se desconocía el momento del evento (Tabla 1). La principal

TABLA 1. Características generales de los pacientes con ingestión de cuerpo extraño

Edad	n	(%)
0-23 meses	551	(20,9)
2-3 años	897	(34,0)
4-5 años	498	(18,9)
6-7 años	292	(11,1)
8-9 años	176	(6,7)
10-11 años	91	(3,5)
> 12 años	132	(5,0)
Tiempo de evolución		
24 horas	1508	(57,2)
1-2 días	580	(22,0)
3-6 días	370	(14,0)
7-29 días	124	(4,7)
> 30 días	36	(1,4)
Desconocido	19	(0,7)
Sintomatología		
Sialorrea	1086	(41,2)
Disfagia/odinofagia	826	(31,3)
Vómito	815	(30,9)
Dolor	348	(13,2)
Náuseas	261	(9,9)
Tos	190	(7,2)
Disnea	156	(5,9)
Otros	284	(10,8)
Asintomáticos	752	(28,5)
Complicaciones		
Úlcera/laceración	87	(42,2)
Erosión	84	(40,8)
Quemadura	20	(9,7)
Úlcera profunda	7	(3,4)
Perforación	4	(1,9)
Mediastinitis	2	(1,0)
Absceso retrofaríngeo	1	(0,5)
Muerte	1	(0,5)

localización de los CE fue el esófago (n= 2410), seguido por la faringe (n= 118), el estómago (n= 103) y el intestino (n= 6). Del total de los pacientes, se encontró patología preexistente en 73 casos (2,7%). Dentro de esta, la principal fue la estenosis del esófago en 69; de ellos, 24 se debieron a ingestión de cáusticos, 20 a cirugía esofágica y 25 a otras causas (congénitas, por reflujo gastroesofágico, por esofagitis eosinofílica, esclerodermia, acalasia, funduplicatura apretada) y cuatro pacientes tuvieron retraso psicomotor.

Diagnostico clínico y radiológico

Dentro del cuadro clínico, cabe mencionar que los pacientes pudieron tener más de un signo o síntoma. Sobresalió la sialorrea en 1086 casos y se encontraban asintomáticos 752 pacientes (Tabla 1).

La radiografía simple permitió localizar el CE por ser radiopaco en 2444 (93%). Sin embargo, la zona donde hubo menos concordancia fue en la faringe (27,9%) y el tercio medio e inferior del esófago (66,9% y 67,03%), debido a que los CE eran comidas como espinas o semillas (CE radiolúcido); mientras que donde hubo mejor concordancia fue en el tercio superior de esófago (99,5%), el estómago (99,02%), el duodeno y el intestino delgado (100%), en donde casi todos los objetos eran radiopacos (Tabla 2, Figura 1).

Características del cuerpo extraño

En cuanto a la naturaleza, 2505 (95%) fueron inorgánicos y 132, orgánicos (5%). Dentro de las características, 2354 (89,3%) fueron objetos romos; 260 (9,8%), punzantes y 23 (0,9%), cortantes. De todos estos, los más frecuentes fueron las monedas en 2065 (78,3%), alfileres y seguros en 79 (3%), joyería en 78 (3%) y los huesos de pollo o espinas de pescado en 75 (2,8%), como se muestra en la Tabla 3.

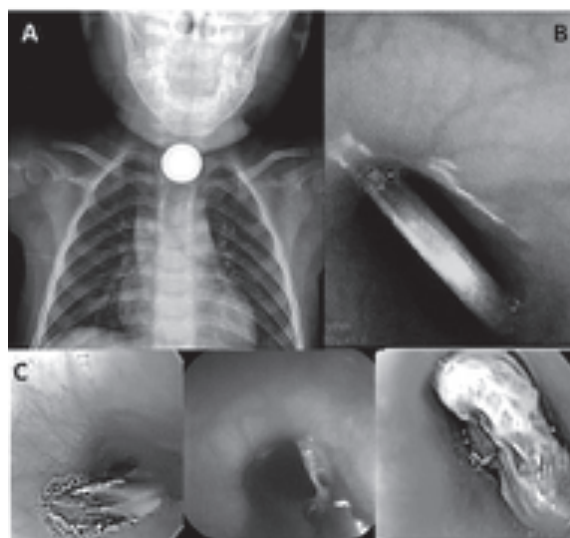
TABLA 2. Número de cuerpos extraños identificados por radiología en comparación con su ubicación real de acuerdo con su localización anatómica

Localización	Radiológica	Real
Faringe	33	118
Tercio superior del esófago	2102	2110
Tercio medio del esófago	140	209
Tercio inferior del esófago	61	91
Estómago	102	103
Duodeno	3	3
Intestino delgado	3	3

Procedimiento para la extracción del cuerpo extraño

La extracción se realizó por medio de la endoscopia rígida a 2259 pacientes, y solo por endoscopia flexible a 362 (Tabla 3). Se empujaron al estómago nueve (que, posteriormente, fueron evacuados) y requirieron cirugía siete pacientes: uno en el esófago (ingirió un penny [moneda estadounidense] que quedó embebido en la mucosa y solo se veía la parte central y, después de varias maniobras, no fue posible extraerlo); dos en el estómago (el primero era una moneda que, después de 1 mes, no pasó el píloro y el segundo, un broche de pelo que estuvo 17 días y, por no contar con pinzas de CE –año 1982– se realizó una gastrostomía y extracción de los objetos); uno en el duodeno (se trató de un clavo que medía 6 cm y no pasó el ángulo de Treitz después de 23 días de seguimiento) y tres en el intestino (uno que ingirió una aguja y que presentó datos de irritación peritoneal; otro que se encontraba asintomático pero no presentó progresión de una aguja después de tres días –se realizó laparotomía, que se localizó libre en la cavidad abdominal cubierta por el epiplón–, y otro que se tragó 17 imanes, se retiraron 3 de la faringe y 8 del estómago y uno se apreciaba incrustado en la pared gástrica y estaba unido

FIGURA 1. Cuerpos extraños radiopacos y radiolúcidos



A. Radiografía simple de cuerpo extraño radiopaco (moneda) alojado en el estrecho cricofaríngeo. B. Imagen donde se observa la extracción de la moneda por endoscopia. C. Tres cuerpos extraños radiolúcidos (cristal, plástico y comida) que no son apreciados en la radiografía simple.

a otros en el intestino, lo que formó una fístula gastroyeyunal que requirió reparación).

Complicaciones

Se reportaron 205 (7,8%) complicaciones, entre las que se encuentran laceraciones en 87, erosiones en 84, quemaduras en 20, úlceras profundas en siete, perforaciones en cuatro, mediastinitis en uno, absceso retrofaríngeo en uno y fallecimiento en uno. De los pacientes que presentaron perforación, en tres, el CE estaba localizado en el esófago (pilas de botón), mientras que el otro paciente presentó perforación gastroyeyunal (el caso de 17 imanes). La mediastinitis se produjo por perforación del esófago al mediastino por un CE cuya naturaleza no se refirió en el expediente y fue necesario realizar una ventana pericárdica. El absceso faríngeo se debió a maltrato infantil, ya que le insertaron al paciente un gancho de metal de 2 cm longitud (gancho de cortina). El único fallecimiento fue el de un niño de 9 años de edad (año 1983), que acudió por hematemesis y choque hipovolémico, por lo que se realizó una laparotomía exploratoria de urgencia. Durante el procedimiento, se detectó que el origen del sangrado era en el esófago y, ante la sospecha de várices, se le colocó una sonda de Sengstaken-

Blakemore. Posteriormente, se decidió realizar una toracotomía para ligar las várices esofágicas y, al sacar la sonda, salió la moneda. Presentó una hemorragia masiva causada por una fístula aortoesofágica. Al realizar el interrogatorio dirigido sobre la presencia de CE, los padres refirieron el antecedente de 6 meses de disfagia (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La extracción de un CE es un procedimiento frecuente en hospitales pediátricos de referencia y, en 45 años de experiencia en nuestro centro, hubo un promedio de 58,6 CE por año y 4,88 retiros por mes, mayor que el encontrado por Cheng,⁸ que extrajo 552 CE en 33 años y 5 meses (17,2 por año y 1,4 por mes), o casi igual que Russell,⁹ que extrajo 657 en 13 años, lo que dio un promedio de 50 por año y 4,1 por mes. La relación entre el sexo masculino y el femenino fue similar a diferencia de lo reportado por Little¹⁰ y Cheng,⁸ en que hubo predominio del sexo masculino. Varios artículos refieren que este accidente se presenta en el 75% de los casos en menores de 5 años con un pico de incidencia entre los 6 meses y los 3 años, similar a lo que ocurrió en nuestra serie.^{2,11} En este estudio, un poco más de la mitad de los pacientes acudieron a Urgencias en las primeras 24 horas posteriores al accidente, un intermedio, ya que lo reportado va de un 50%¹² hasta un 100%¹¹ de los pacientes que acudieron en las primeras 36 horas. Una tercera parte de los sujetos se encontraban asintomáticos al momento del interrogatorio, pero se puede presentar hasta en la mitad de los casos.^{17,18} Para corroborar el diagnóstico y ubicar el CE, es necesario tomar una radiografía frontal y lateral, en la que se incluya cuello, tórax y abdomen.⁷ En este trabajo, se identificó, en la mayoría de los casos, un CE radiopaco, cifra semejante a la reportada por Singh.¹⁹ La extracción se llevó a cabo en todos los casos bajo anestesia general o sedación, como ha sido sugerido por la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN, por sus siglas en inglés).²²⁻²² Usar un endoscopio rígido o uno flexible dependerá de la localización y el tipo del CE, así como de la experiencia de cada grupo de endoscopistas.²¹ En nuestra serie, la extracción se realizó con endoscopio rígido, debido a la localización de la mayoría de los objetos. De los pacientes que requirieron procedimiento quirúrgico, sobresale el caso de la moneda que fue cubierta por la mucosa que no se pudo extraer por endoscopía. Un caso similar fue reportado por Sink y cols.¹² en un menor de 3 años en el que se realizaron

TABLA 3. Características generales de los cuerpos extraños

Tipo de objeto	n	(%)
Monedas	2045	(77,6)
Alfiler/aguja/seguro	79	(3,0)
Joyería	78	(3,0)
Espinas	75	(2,8)
Plástico/juguete	71	(2,7)
Pilas	48	(1,8)
Alimento	43	(1,6)
Semillas	35	(1,3)
Botones	28	(1,1)
Cristales	23	(0,9)
Otros	112	(4,2)
Forma de extracción		
Endoscopía rígida	2259	(85,7)
Endoscopía flexible	362	(13,7)
Se empujó	9	(0,3)
Cirugía	7	(0,3)
Instrumento de extracción		
Pinza de caimán	2298	(87,1)
Canastilla de Dormia	158	(6,0)
Diente de ratón	147	(5,6)
Asa de alambre	18	(0,7)
Se empujó	9	(0,3)
Operados	7	(0,3)

varios intentos con esofagoscopio rígido sin éxito y lo extrajeron con una esofagotomía. Otro caso destacado es el del preescolar que tragó 17 imanes que produjeron una fístula gastroyeyunal. Tavarez y cols.²³ refieren que, cuando existen varios imanes, estos se pueden unir a través de la pared intestinal y producir presión suficiente para provocar la necrosis del tejido y formar una fístula o la perforación, lo que aconteció en el caso. Eisen y cols.²¹ recomiendan que se debe disponer de los siguientes instrumentos para realizar la extracción exitosa: pinza de dientes de ratón o caimán, asa de polipectomía, canastilla de Dormia, canastilla de red y sobretubo. En la actualidad, se cuenta con todos estos aditamentos.

El objeto que con mayor frecuencia se ingirió por ser más fácil de obtener fueron las monedas,^{9,12,15,18} y la mayoría de estas se localizaban en el tercio superior del esófago, como también había sido documentado por otros autores.^{24,25} Waltzman²⁴ refiere que la posibilidad de que una moneda pase espontáneamente al estómago si se encuentra en el tercio superior del esófago es del 14%; cuando está en el tercio medio, 43%, y en el tercio inferior, 67%, por lo que sugiere una observación de 8 a 16 horas en pacientes asintomáticos. Cuando los CE se alojan en el estómago y dan sintomatología clínica de obstrucción, deben ser extraídos al completar el ayuno;^{20,21,25} sin embargo, cuando están asintomáticos, se podría esperar de 4 a 6 semanas.^{20,21} En nuestro caso, se esperó solo de 7 a 10 días,²⁶ pero hay otros que las extraen en el momento del diagnóstico.²⁷

El segundo lugar en los objetos romos lo ocuparon las pilas, que han incrementado su número a partir de esta década. En una primera descripción, se habían extraído 10 pilas de 1996 a 2004,²⁸ 21 pilas de 1996 a 2007²⁹ y, desde entonces a la fecha, han sido 27 más. Es importante su diagnóstico oportuno y su extracción rápida para evitar las complicaciones que suelen presentarse cuando la pila mide ≥ 20 mm y contiene en su interior litio, ya que genera 3 volts de energía y provoca secuelas después de 2 a 2,5 horas de ingerida, que pueden ir según el tiempo de evolución desde una quemadura con posterior estenosis, perforación con fístulas traqueoesofágicas, mediastinitis, fístulas hacia vasos mayores con hemorragia masiva y muerte.^{30,31} Las últimas guías de la NASPGHAN y la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE, por sus siglas en inglés) recomiendan la extracción con menos de 2 horas (de emergencia) cuando se encuentran en el esófago y antes de las 48 horas cuando se localizan en el estómago y los pacientes están asintomáticos.³²

La impactación del objeto ocurre con mayor frecuencia en pacientes que tienen alguna alteración en el esófago;^{1,14,20,33} las guías recomiendan su urgente extracción en aquellos que presentan obstrucción completa y posibilidad de broncoaspiración y en menos de 24 horas en los que la obstrucción es parcial y se encuentran con pocos síntomas.^{20,32}

Las complicaciones causadas fueron poco frecuentes y, en el caso de las complicaciones graves, ya han sido descritas en varios estudios y están en relación con el tipo de objeto, la localización y el tiempo de evolución prolongado.^{12,13,15,22,34}

Por un lado, las limitaciones del estudio fueron la condición retrospectiva de la recolección de datos de la primera fase, lo que pudo condicionar sesgos y eliminar varios expedientes por falta de información. Por otro, los resultados observados fueron equiparables a lo reportado en otros estudios y la descripción de este gran número de pacientes pediátricos con CE fue de gran valor médico.

CONCLUSIONES

La ingestión de un CE es un accidente muy frecuente en nuestro medio, que predomina en menores de 5 años con localización en el esófago. El material más frecuente fue el metal y, de este, la moneda es el principal objeto; sin embargo, las pilas de botón pueden causar complicaciones graves, por lo que es importante diagnosticarlas y extraélas lo antes posible. La radiografía simple anteroposterior y lateral es el estudio primordial para el diagnóstico, debido a que la mayoría de los CE son radiopacos y la extracción es por vía endoscópica con endoscopios rígido o flexible de acuerdo con la experiencia del endoscopista. ■

REFERENCIAS

1. Kurowski JA, Kay M. Caustic ingestions and foreign bodies ingestions in pediatric patients. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(3):507-24.
2. Green S. Ingested and aspirated foreign bodies. *Pediatr Rev* 2015;36(10):430-6.
3. Chung S, Forte V, Campisi P. A review of pediatric foreign body ingestion and management. *Clin Pediatr Emerg Med* 2010;11(3):225-30.
4. Coppola CP. Foreign body ingestion and aspiration. In: Coppola C, Kenedy A Jr, Scorpio R. *Pediatrics Surgery: diagnosis and treatment*. Cham: Springer; 2014:221-7.
5. Göktas Ö, Snidero S, Jahnke V, et al. Foreign body aspiration in children: Field report of a German hospital. *Pediatr Int* 2010;52(1):100-3.
6. Kaushal P, Brown DJ, Lander L, et al. Aspirated foreign bodies in pediatric patients, 1968-2010: A comparison between the United States and other countries. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75(10):1322-6.
7. Pugmire BS, Lim R, Avery L. Review of ingested and aspirated

- foreign bodies in children and the clinical significance for radiologists. *Radiographics* 2015;35(5):1528-38.
8. Cheng W, Tam P. Foreign body ingestion in children: experience with 1265 cases. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1472-6.
 9. Russell R, Lucas A, Johnson J, et al. Extraction of esophageal foreign bodies in children: rigid versus flexible endoscopy. *Pediatr Surg Int* 2014;30(4):412-22.
 10. Little DC, Shah SR, St Peter SD, et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg* 2006;41(5):914-8.
 11. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S, et al. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001;160(8):468-72.
 12. Sink JR, Kitsko DJ, Mehta DK, et al. Diagnosis of pediatric foreign body ingestion: clinical presentation, physical examination, and radiologic finding. *An Otol Rhinol Laryngol* 2016;125(4):342-50.
 13. Jayachandra S, Eslick G. A systematic review of paediatric foreign body ingestion: presentation, complications, and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3):311-7.
 14. Cerri RW, Liacouras C. Evaluation and Management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. *Pediatr Case Rev* 2003;3(3):150-6.
 15. Wright CC, Closson F. Updates in pediatric gastrointestinal foreign bodies. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(5):1221-39.
 16. Louie MC, Bradin S. Foreign body ingestion and aspiration. *Pediatr Rev* 2009;30(8):295-301.
 17. Uyemura MC. Foreign body ingestion in children. *Am Fam Physician* 2005;72(2):287-91.
 18. Chang YJ. Foreign body ingestion in children. *An Emerg Med* 2008;51(4):484.
 19. Singh A, Bajpai M, Panda SS, et al. Oesophagus foreign body in children: 15 years experience in a tertiary care paediatric center. *Afr J Paediatr Sur* 2014;11(3):238-41.
 20. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):562-74.
 21. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7):802-6.
 22. Tokar B, Cevik AA, Ilhan H. Ingested gastrointestinal foreign bodies: predisposing factors for complications in children having surgical or endoscopic removal. *Pediatr Surg Int* 2007;23(2):135-9.
 23. Tavares MM, Saladino RA, Gaines BA, et al. Prevalence, clinical features and management of pediatric magnetic foreign body ingestions. *J Emerg Med* 2013;44(1):261-8.
 24. Waltzman ML. Management of esophageal coins. *Curr Opin Pediatr* 2006;18(5):571-4.
 25. Wahbeh G, Wyllie R, Kay M. Foreign body ingestion in infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41(9):633-40.
 26. Blanco Rodríguez G, Velasco Soria L, Penchyna Grub J, et al. Cuerpos extraños subdiafragmáticos que requirieron manejo endoscópico o quirúrgico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59(11):700-5.
 27. Kim JK, Kim SS, Kim JI, et al. Management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: an analysis of 104 cases in children. *Endoscopy* 1999;31(4):302-4.
 28. Blanco Rodríguez G, Trauernicht Mendietta S, Pechyna Grub J, et al. Diagnóstico y tratamiento de pilas de disco o botón alojadas en el esófago del niño. *Endoscopia* 2006;18(2):149-53.
 29. Blanco Rodríguez G, Penchyna Grub J, Ochoa Guajardo PL, et al. ¿Que tan urgente es extraer una pila de disco alojada en el esófago?. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65(4):282-9.
 30. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, et al. Emerging battery-ingestion Hazard: Clinical implications. *Pediatrics* 2010;125(6):1168-77.
 31. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, et al. Clinical analysis of disc battery ingestion in children. *Chang Gung Med J* 2004;27(9):673-7.
 32. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy* 2017;49(1):83-91.
 33. Diniz LO, Towbin A. Causes of esophageal food bolus impaction in the pediatric population. *Dig Dis Sci* 2012;57(3):690-3.
 34. Kimball SJ, Park AH, Rollins MD 2nd, et al. A review of esophageal disc battery ingestions and a protocol for management. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(9):866-71.




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

INFORMES E INSCRIPCIÓN

<p>Sociedad Argentina de Pediatría • Filial Salta Adolfo Güemes 541 (4400) Ciudad de Salta Tel: (0337)-4210558 E-mail: sociedadpediatriasalta@gmail.com Web Site: http://www.sapfiliasalta.com</p>	<p>Sociedad Argentina de Pediatría • Entidad Matriz Av. Coronel Díaz 1971 (1425) Ciudad de Buenos Aires Tel: (011)-48218612 / Fax: (011)-4821-8612 Interno 501 E-mail: congresos@sep.org.ar Web Site: www.sep.org.ar</p>
--	---

Characteristics and outcomes of foreign body ingestion in children

Gerardo Blanco-Rodríguez, M.D.^a, Gustavo Teyssier-Morales, M.D.^a,
Jaime Penchyna-Grub, M.D.^a, Jorge E. Madriñan-Rivas, M.D.,
Iván A. Rivas-Rivera, M.D.^a, Adrián Trujillo-Ponce de León, M.D.^a,
Juan Domingo-Porras, M.D.^a, José G. Jaramillo-Alvarado, M.D.^a,
Ebenezer V. Cruz-Romero, M.D.^a and Jessie N. Zurita-Cruz, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction: Foreign body (FB) ingestion is a common home accident during childhood; a timely management by the specialists may help prevent complications in the short and long term. **Objective:** To describe the characteristics and complications of FB ingestion located in the gastrointestinal tract in the pediatric population. **Material and methods:** Two phases, retrospective, and prospective study. Patients diagnosed with FB ingestion between January 1971 and December 2016 were included. The general characteristics of patients, FB type, removal method, and complications were registered. A descriptive analysis was performed.

Results: Over 45 years, 2637 FBs were removed from the pharynx (n= 118), the esophagus (n=2410), the stomach (n= 103), and the intestines (n=6). Male patients predominated (50.9%); 74% were younger than 5 years. Besides, 57% arrived within the first 24 hours; ptyalism, dysphagia, and vomiting were the main symptoms; 16% of patients had no symptoms. It was possible to locate the FB using an X-ray in 93% of cases; the most common FBs were coins (78%); the most frequent location was the upper third of the esophagus (79%); 86% of FBs were removed using a rigid endoscope, and complications were observed in 7.8% of patients.

Conclusions: FB ingestion predominated among children younger than 5 years; metal objects were the most common ones. A plain X-ray is the test of choice for diagnosis; removal is usually done with a rigid or flexible endoscope, depending on the endoscopist's experience.

Key words: foreign bodies, complications, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.256>

To cite: Blanco-Rodríguez G, Teyssier-Morales G, Penchyna-Grub J, et al. Characteristics and outcomes of foreign body ingestion in children. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):256-261.

- a. Department of Chest Surgery and Endoscopy, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. Unit for Research in Nutrition, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Social Security Institute (Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS).
Mexico City.

E-mail address:
Jessie N. Zurita-Cruz, M.D.:
zuritajn@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-1-2017
Accepted: 2-7-2018

INTRODUCTION

Foreign body (FB) ingestion is a common home accident during childhood. In the United States of America, in 2014, the American Association of Poison Control Centers reported that more than 128 000 patients had ingested a FB; of these, more than 69% were children younger than 5 years and 83%, children and adolescents younger than 19 years.¹ Pediatric patients, mainly infants, toddlers, and preschoolers, are at a higher risk for FB ingestion. This has been related to the combination of curiosity typical of the development of infants, toddlers, and preschoolers, their tendency to put everything in the mouth, swallowing coordination difficulties due to immaturity, and the absence of molars and premolars.²

The natural history of FB ingestion refers that between 80% and 90% of FBs will spontaneously pass through the gastrointestinal tract and get expelled through the rectum; only 10-20% will be retained and require endoscopic removal, and less than 1% will require surgical removal.³ The initial diagnosis is based on a high degree of suspicion together with the history referred by the parents of a sudden-onset condition or the history of seeing the child putting an item in his/her mouth while playing or the history referred by the patient him/herself, followed by symptom onset.

Although several publications have described the epidemiology of FB ingestion, diagnosis, and management, to date there is controversy regarding certain aspects, such as the adequate time for an endoscopy in a patient with

a history of FB ingestion if there are no symptoms or whether or not doing a baseline X-ray to define the diagnosis and management of these patients.²⁻⁷ The complications of FB ingestion may vary from edema, erosion, and perforation to death in very rare cases.

The objective of this study was to describe the characteristics of patients, FBs, removal method, and the complications observed over 45 years of experience in a tertiary care children’s hospital.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective, prospective study was conducted in patients diagnosed with FB ingestion who were admitted to the Department of Chest Surgery and Endoscopy of a tertiary care children’s hospital.

During the retrospective phase of the study, we looked for the medical records of patients diagnosed with FB ingestion between January 1971 and December 2002. During the prospective phase, between January 2003 and December 2016, all patients who were admitted to the Emergency Department suspected of FB ingestion and who underwent an endoscopy or other type of procedure for FB removal were identified. Patients diagnosed with FB ingestion who had been seen at a different hospital were excluded, and incomplete medical records or those with missing data were left out.

During both study phases, patients’ characteristics were identified, including age, sex, time elapsed since symptom onset or from the moment FB ingestion was detected until care was received, presence of a disease that may have favored FB retention, clinical presentation, FB nature, type, location, radiological findings, removal methods and instruments, and whether there was any complication.

Statistical analysis

A descriptive analysis of outcome measures was done using frequency and proportion. Data were analyzed using the STATA version 12.0 statistical software package.

RESULTS

Characteristics of patients with foreign body ingestion

Over the 45-year period, a total of 2803 FBs were removed from the gastrointestinal tract. Of these, 1494 were identified in the study’s retrospective phase; 166 corresponded to incomplete medical records and were excluded, resulting in 1328 cases of FB ingestion. During

the prospective phase, 1309 cases of FB ingestion were identified.

A total of 2637 patients with FB ingestion were included; of these, 1343 (50.9%) were boys. Patients’ age ranged from 6 months to 17 years old; 74% corresponded to children younger than 5 years, and a peak incidence (55%) was observed among those younger than 3 years (Table 1). In relation to the time elapsed since ingestion, more than half of the patients (n= 1508, 57.1%) attended the Emergency Department in the first 24 hours, but the time of the event was unknown in 19 cases (Table 1). The main location of FBs was the esophagus (n= 2410), followed by the pharynx (n= 118), the stomach (n= 103), and the intestines (n= 6). Out of all patients, 73 (2.7%) had a pre-existing condition. The main pre-existing condition was esophageal stenosis in 69 patients; in 24 of them, it was caused by caustic ingestion; in 20, by esophageal surgery;

TABLE 1. General characteristics of patients with foreign body ingestion

Age	n	(%)
0-23 months old	551	(20.9)
2-3 years old	897	(34.0)
4-5 years old	498	(18.9)
6-7 years old	292	(11.1)
8-9 years old	176	(6.7)
10-11 years old	91	(3.5)
> 12 years old	132	(5.0)
Time elapsed since ingestion		
24 hours	1508	(57.2)
1-2 days	580	(22.0)
3-6 days	370	(14.0)
7-29 days	124	(4.7)
> 30 days	36	(1.4)
Unknown	19	(0.7)
Symptoms		
Ptyalism	1086	(41.2)
Dysphagia /odynophagia	826	(31.3)
Vomiting	815	(30.9)
Pain	348	(13.2)
Nausea	261	(9.9)
Cough	190	(7.2)
Dyspnea	156	(5.9)
Others	284	(10.8)
No symptoms	752	(28.5)
Complications		
Ulceration/laceration	87	(42.2)
Erosion	84	(40.8)
Burn wound	20	(9.7)
Deep ulceration	7	(3.4)
Perforation	4	(1.9)
Mediastinitis	2	(1.0)
Retropharyngeal abscess	1	(0.5)
Death	1	(0.5)

and in 25, by other causes (congenital disease, gastroesophageal reflux, eosinophilic esophagitis, scleroderma, achalasia, tight fundoplication); besides, 4 patients had psychomotor impairment.

Clinical and radiological diagnosis

In relation to the clinical presentation, it is worth mentioning that patients may have had more than one sign or symptom. Ptyalism stood out and was observed in 1086 cases; 752 patients had no symptoms (Table 1).

The plain X-ray helped to locate radiopaque FBs in 2444 cases (93%). However, the level of agreement was lower when the FB was located in the pharynx (27.9%) and the middle and lower third of the esophagus (66.9% and 67.03%) because FBs corresponded to foods like spinach or seeds (radiolucent FB); whereas a better agreement was observed when the FB was located in the upper third of the esophagus (99.5%), the stomach (99.02%), the duodenum and the small intestine (100%), where almost all FBs were radiopaque (Table 2, Figure 1).

Foreign body characteristics

Regarding the nature of FBs, 2505 (95%) were inorganic and 132, organic (5%). In relation to their characteristics, 2354 (89.3%) were blunt objects; 260 (9.8%), pointed objects; and 23 (0.9%), sharp objects. Among all FBs, the most common were coins in 2065 patients (78.3%), pins and safety pins in 79 (3%), jewelry in 78 (3%), and chicken or fish bones in 75 (2.8%), as shown in Table 3.

Foreign body removal procedure

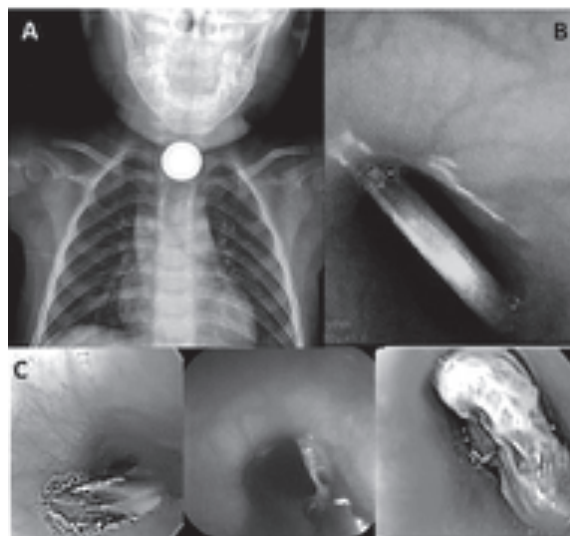
FBs were removed using a rigid endoscope in 2259 patients, whereas a flexible endoscope was used only in 362 (Table 3). Nine FBs were pushed down to the stomach (and subsequently

evacuated); 7 patients required surgery: 1 in the esophagus (a penny that was absorbed into the mucosa, showing only its center, that could not be removed after several attempts); 2 in the stomach (a coin that, after 1 month, did not pass the pylorus and a hairpin that was lodged in the stomach for 17 days and, since there were no forceps for FBs back then [1982], the patient underwent a gastrostomy and removal of FB); 1 in the duodenum (a 6-cm nail that did not pass the angle of Treitz after 23 days of follow-up), and 3 in the intestines (a needle with signs of peritoneal irritation; a patient without symptoms and who did not show needle progression 3 days later, so he underwent a laparotomy and the needle was found in the abdomen covered by the omentum; and a patient who swallowed 17 magnets: 3 were removed from the pharynx, 8, from the stomach, and 1 was lodged in the gastric wall, stuck to other magnets, which resulted in a gastrojejunal fistula that required repair).

Complications

A total of 205 complications (7.8%) were reported, including lacerations in 87 patients, erosions in 84, burn wounds in 20, deep ulcerations in 7, perforations in 4, and mediastinitis, retropharyngeal abscess, and

FIGURE 1. Radiopaque and radiolucent foreign bodies



A. Plain X-ray of a radiopaque foreign body (coin) lodged in the cricopharyngeal sphincter.

B. Image showing the endoscopic removal of a coin.

C. Three radiolucent foreign bodies (glass, plastic, and food) that cannot be seen in a plain X-ray.

TABLE 2. Number of foreign bodies identified with an X-ray compared to their actual anatomical location

Location	X-ray	Actual
Pharynx	33	118
Upper third of the esophagus	2102	2110
Middle third of the esophagus	140	209
Lower third of the esophagus	61	91
Stomach	102	103
Duodenum	3	3
Small intestine	3	3

death in 1 each. Among the patients who had a perforation, the FB was located in the esophagus in 3 of them (disc batteries) and the fourth patient had a gastrojejunal perforation (17 magnets). Mediastinitis occurred due to a perforation of the esophagus to the mediastinum caused by a FB whose nature was not described in the medical record; the patient required a pericardial window. The pharyngeal abscess was the result of child abuse: the patient had a 2-cm metal curtain hook inserted. The only death occurred in 1983, in a 9-year-old boy who arrived with hematemesis and hypovolemic shock and had an emergency exploratory laparotomy. During the procedure, it was observed that the bleeding came from the esophagus and, in view of suspected varices, a Sengstaken-Blakemore tube was inserted. Then, it was decided to perform a thoracotomy to ligate the esophageal varices and the coin came out while pulling out the tube. The patient had massive bleeding caused by an aorto-esophageal fistula. During guided case history regarding the presence of a FB, the parents referred a 6-month history of dysphagia (Table 3).

DISCUSSION

The removal of a FB is a common procedure at tertiary referral children’s hospitals and, over

45 years of experience at our facility, an average of 58.6 FB ingestions were observed per year and 4.88 FBs were removed per month, which is more than what was observed by Cheng,⁸ where 552 FBs were removed over 33 years and 5 months (17.2 per year and 1.4 per month), or almost equal to what was described by Russell,⁹ where 657 FBs were removed over 13 years, with an average of 50 per year and 4.1 per month. The male: female ratio was similar, unlike the reports by Little¹⁰ and Cheng,⁸ who found a male prevalence. Several articles have indicated that 75% of these accidents occur in children younger than 5 years, with a peak incidence between 6 months and 3 years old, similar to what has been observed in our series.^{2,11} In this study, a little more than half of patients attended the Emergency Department in the first 24 hours after the ingestion, which is an average value between the reports indicating that 50%¹² and 100%¹¹ of patients attended the Emergency Department in the first 36 hours. One third of subjects did not have symptoms at the time of the case history, but symptoms may occur in up to half of cases.^{17,18} To confirm the diagnosis and locate the FB, a frontal and lateral X-ray is necessary, including the neck, chest, and abdomen.⁷ In this study, a radiopaque FB was identified in most cases, similar to what was reported by Singh.¹⁹ Removal was performed, in all cases, under general anesthesia or sedation, as suggested by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN).²²⁻²² The use of a rigid or flexible endoscope will depend on the FB type and location, and on the endoscopy team’s experience.²¹ In our series, given the location of most FBs, removal was performed using a rigid endoscope. Among the patients who required a surgery, it is worth noting the case of a coin covered by the mucosa which could not be removed by endoscopy. A similar case was reported by Sink et al.¹² in a child younger than 3 years with several unsuccessful attempts to remove the FB using a rigid esophagoscope, so removal was completed with an esophagostomy. Another stand-out case is that of a preschooler who swallowed 17 magnets that resulted in a gastrojejunal fistula. Tavarez et al.²³ referred that if there are several magnets, they may stick together though the intestinal wall and exert enough pressure to cause tissue necrosis and form a fistula or perforation, as in this case. Eisenet al.²¹ recommend that the following instruments should be available for a successful removal: rat-tooth or alligator forceps, polypectomy loop,

TABLE 3. General characteristics of foreign bodies

Type of foreign body	n	(%)
Coins	2045	(77.6)
Pin/needle/safety pin	79	(3.0)
Jewelry	78	(3.0)
Fish bones	75	(2.8)
Plastic/toy	71	(2.7)
Batteries	48	(1.8)
Food	43	(1.6)
Seeds	35	(1.3)
Buttons	28	(1.1)
Glass	23	(0.9)
Others	112	(4.2)
Removal method		
Rigid endoscopy	2259	(85.7)
Flexible endoscopy	362	(13.7)
Pushed down	9	(0.3)
Surgery	7	(0.3)
Removal instrument		
Alligator forceps	2298	(87.1)
Dormia basket	158	(6.0)
Rat-tooth forceps	147	(5.6)
Loop wire	18	(0.7)
Pushed down	9	(0.3)
Surgery	7	(0.3)

Dormia basket, wire net basket, and overtube. All these items are available nowadays.

The most commonly ingested FB were coins^{9,12,15,18} because they are easily accessible; most were located in the upper third of the esophagus, similar to what was documented by other authors.^{24,25} Waltzman²⁴ referred a 14% chance that a coin may pass spontaneously to the stomach if located in the upper third of the esophagus; a 43% chance if located in the middle third; and a 67% chance if located in the lower third; therefore, he suggested asymptomatic patients should remain under observation for 8-16 hours. If FBs are located in the stomach and cause obstruction symptoms, they should be removed once fasting is completed;^{20,21,25} however, if patients have no symptoms, health care providers may wait 4-6 weeks.^{20,21} In our case, we waited only 7-10 days,²⁶ but other health care providers remove them at the time of diagnosis.²⁷

Batteries are the second most commonly ingested blunt objects; the number of ingestions has increased in this decade. In an initial description, 10 batteries had been removed between 1996 and 2004;²⁸ 21, between 1996 and 2007;²⁹ and 27 more, since that moment. A timely diagnosis and a rapid removal are critical to prevent complications that are common when the battery is ≥ 20 mm and contains lithium, because it has a voltage of 3 volts and has consequences 2-2.5 hours after ingestion, which may go from a burn wound followed by stenosis, a perforation with tracheoesophageal fistulas, mediastinitis, and fistulae to great vessels with massive bleeding, and death.^{30,31} The latest guidelines issued by the NASPGHAN and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) recommend FB removal within 2 hours (as an emergency) if it is in the esophagus and within 48 hours if it is in the stomach and patients have no symptoms.³²

FB impaction is most common in patients with an alteration of the esophagus;^{1,14,20,33} the guidelines recommend urgent removal in the case of complete obstruction and potential bronchial aspiration, and within 24 hours if there is partial obstruction and few symptoms.^{20,32}

Complications were uncommon and, in the case of severe complications, they have been described in several studies and related to FB type and location and a longer time elapsed since ingestion.^{12,13,15,22,34}

On the one side, the limitations of this study were the retrospective nature of data collection during the first phase, which may have resulted in biases, and the elimination of several medical

records due to missing data. On the other side, the results of this study were comparable to those reported in other studies, and the description of such large number of pediatric patients with FB ingestion was very valuable from a medical stance.

CONCLUSIONS

FB ingestion is a very common accident in our setting, predominately among children younger than 5 years; FBs were most frequently located in the esophagus. The most common material was metal and, among metallic FBs, the most frequent were coins; however, disc batteries may cause severe complications, so it is important to diagnose their ingestion and remove them as soon as possible. A plain anterior-posterior and lateral X-ray is the essential diagnostic test because most FBs are radiopaque; removal may be performed with a rigid or flexible endoscope, depending on the endoscopist's experience. ■

REFERENCES

1. Kurowski JA, Kay M. Caustic ingestions and foreign bodies ingestions in pediatric patients. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(3):507-24.
2. Green S. Ingested and aspirated foreign bodies. *Pediatr Rev* 2015; 36(10):430-6.
3. Chung S, Forte V, Campisi P. A review of pediatric foreign body ingestion and management. *Clin Pediatr Emerg Med* 2010; 11(3):225-30.
4. Coppola CP. Foreign body ingestion and aspiration. In: Coppola C, Kenedy A Jr, Scorpio R. *Pediatrics Surgery: diagnosis and treatment*. Cham: Springer; 2014.p.221-7.
5. Göktas Ö, Snidero S, Jahnke V, et al Foreign body aspiration in children: Field report of a German hospital. *PediatrInt* 2010; 52(1):100-3.
6. Kaushal P, Brown DJ, Lander L, et al. Aspirated foreign bodies in pediatric patients, 1968-2010: A comparison between the United States and other countries. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(10):1322-6.
7. Pugmire BS, Lim R, Avery L. Review of ingested and aspirated foreign bodies in children and the clinical significance for radiologists. *Radiographics* 2015; 35(5):1528-38.
8. Cheng W, Tam P. Foreign body ingestion in children: experience with 1265 cases. *J Pediatr Surg* 1999; 34(10):1472-6.
9. Russell R, Lucas A, Johnson J, et al. Extraction of esophageal foreign bodies in children: rigid versus flexible endoscopy. *Pediatr SurgInt* 2014; 30(4):412-22.
10. Little DC, Shah SR, St Peter SD, et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg* 2006; 41(5):914-8.
11. Arana A, Hauser B, Hachimi-Idrissi S, et al. Management of ingested foreign bodies in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2001; 160(8):468-72.
12. Sink JR, Kitsko DJ, Mehta DK, et al. Diagnosis of pediatric foreign body ingestion: clinical presentation, physical examination, and radiologic finding. *An Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125(4):342-50.
13. Jayachandra S, Eslick G. A systematic review of paediatric foreign body ingestion: presentation, complications, and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(3):311-7.

14. Cerri RW, Liacouras C. Evaluation and Management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract. *Pediatr Case Rev* 2003; 3(3):150-6.
15. Wright CC, Closson F. Updates in pediatric gastrointestinal foreign bodies. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(5):1221-39.
16. Louie MC, Bradin S. Foreign body ingestion and aspiration. *Pediatr Rev* 2009; 30(8):295-301.
17. Uyemura MC. Foreign body ingestion in children. *Am Fam Physician* 2005; 72(2):287-91.
18. Chang YJ. Foreign body ingestion in children. *An Emerg Med* 2008; 51(4):484.
19. Singh A, Bajpai M, Panda SS, et al. Oesophagus foreign body in children: 15 years experience in a tertiary care paediatric center. *Afr J Paediatr Sur* 2014; 11(3):238-41.
20. Kramer RE, Lerner DG, Lin T, et al. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(4):562-74.
21. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(7):802-6.
22. Tokar B, Cevik AA, Ilhan H. Ingested gastrointestinal foreign bodies: predisposing factors for complications in children having surgical or endoscopic removal. *Pediatr Surg Int* 2007; 23(2):135-9.
23. Tavarez MM, Saladino RA, Gaines BA, et al. Prevalence, clinical features and management of pediatric magnetic foreign body ingestions. *J Emerg Med* 2013; 44(1):261-8.
24. Waltzman ML. Management of esophageal coins. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18(5):571-4.
25. Wahbeh G, Wyllie R, Kay M. Foreign body ingestion in infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 2002; 41(9):633-40.
26. Blanco Rodríguez G, Velasco Soria L, PechynaGrub J, et al. Cuerpos extraños subdiafragmáticos que requirieron manejo endoscópico o quirúrgico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59(11):700-5.
27. Kim JK, Kim SS, Kim JI, et al. Management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: an analysis of 104 cases in children. *Endoscopy* 1999; 31(4):302-4.
28. Blanco Rodríguez G, Trauernicht Mendieta S, Pechyna Grub J, et al. Diagnóstico y tratamiento de pilas de disco o botón alojadas en el esófago del niño. *Endoscopia* 2006; 18(2): 149-53.
29. Blanco Rodríguez G, PechynaGrub J, Ochoa Guajardo PL, et al. ¿Que tan urgente es extraer una pila de disco alojada en el esófago? *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65(4):282-9.
30. Litovitz T, Whitaker N, Clark L, et al. Emerging Battery-Ingestion Hazard: Clinical implications. *Pediatrics* 2010; 125(6):1168-77.
31. Chang YJ, Chao HC, Kong MS, et al. Clinical analysis of disc battery ingestion in children. *Chang Gung Med J* 2004; 27(9):673-7.
32. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy* 2017; 49(1):83-91.
33. Diniz LO, Towbin A. Causes of esophageal food bolus impaction in the pediatric population. *Dig Dis Sci* 2012; 57(3):690-3.
34. Kimball SJ, Park AH, Rollins MD 2nd, et al. A review of esophageal disc battery ingestions and a protocol for management. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(9):866-71.

Medidas declaradas por padres y cuidadores de lactantes y preescolares para prevenir la exposición a humo de tabaco ambiental

Measures stated by parents and caregivers of infants, toddlers, and preschoolers to prevent environmental tobacco smoke exposure

Lic. Sandra Ríos^a, Lic. Joselyn Concha^a y Dr. R. Mauricio Barría^b

RESUMEN

Introducción. La exposición a humo de tabaco ambiental constituye un problema de salud pública por sus potenciales riesgos en los niños. **Objetivo.** Determinar las acciones preventivas adoptadas por padres y/o cuidadores de lactantes y preescolares respecto de la exposición a humo de tabaco ambiental.

Métodos. Estudio transversal analítico en padres y cuidadores de lactantes y preescolares escolarizados, residentes en la ciudad de Valdivia, Chile. Se aplicó un cuestionario sobre medidas preventivas del humo de tabaco ambiental. Se analizó con estadística descriptiva y de asociación usando el test exacto de Fisher y la regresión logística para calcular *odds ratio* (OR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) como estimación de riesgo de no adopción de medidas preventivas en el hogar.

Resultados. Participaron 469 padres y cuidadores. La prevalencia de hogares con un miembro fumador fue 51,8%. La mayoría fumaba fuera del hogar (92,2%). La medida más adoptada fuera del hogar fue evitar lugares con gente fumando. En este ambiente, hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres en no prevenir la exposición (7,6% vs. 2,2%; $p=0,040$). Se constató mayor riesgo de no prevenir el consumo en el hogar (dentro o fuera) cuando hubo algún miembro fumador (OR 3,55; IC95%: 2,05-6,14). Y menor riesgo cuando hubo dos o más niños en el hogar (OR 0,46; IC95%: 0,26-0,83).

Conclusiones. La mayoría de los padres y cuidadores piden que se fume fuera del hogar y evitan los lugares con gente fumando, aunque, en los hogares con miembros fumadores, la prevención es menor.

Palabras clave: preescolar, tabaquismo, contaminación por humo de tabaco.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.262>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.262>

- a. Unidad de Neonatología, Subdepartamento de Pediatría, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.
- b. Oficina de Salud Basada en Evidencia (OSBE), Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Correspondencia:
Dr. R. Mauricio Barría,
rbarria@uach.cl

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2017
Aceptado: 8-1-2018

INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco es un importante problema de salud pública asociado a más de siete millones de muertes al año; seis millones son consumidores directos y casi novecientos mil son no fumadores expuestos al humo ajeno.¹ En el mundo, 40%, 35% y 33% de niños, mujeres y hombres no fumadores, respectivamente, se han expuesto al humo de segunda mano, y se han observado desigualdades en la carga de enfermedad: los niños son los más afectados en términos de años de vida ajustados por discapacidad.²

La exposición infantil a humo de tabaco ambiental (HTA) deriva, principalmente, de adultos que fuman donde viven y juegan niños, que incluye la exposición de segunda y tercera mano.³⁻⁶ Sus consecuencias están dadas por la susceptibilidad de los niños a la toxicidad del humo e incluyen mayor riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante, enfermedad del oído medio, asma grave, infección respiratoria aguda, neumonía y disminución de la función pulmonar, así como ausentismo escolar y restricción de actividad.^{7,8}

Consecuentemente, los Gobiernos han implementado políticas e intervenciones tendientes a reducir la exposición en el hogar a través de campañas de educación dirigidas a padres y eliminar la exposición de los niños en lugares públicos.⁹ En Chile, esto se evidenció con la implementación de la ley antitabaco (19419 y 20660).^{10,11} No obstante, pese a estas iniciativas, la exposición a HTA

Cómo citar: Ríos S, Concha J, Barría RM. Medidas declaradas por padres y cuidadores de lactantes y preescolares para prevenir la exposición a humo de tabaco ambiental. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):262-268.

persiste en lugares públicos abiertos y, además, no se logra proteger a los niños de esta exposición donde son más vulnerables: el hogar.^{12,13}

A nivel local, hay datos de prevalencia de consumo de tabaco intradomiciliario,¹⁴⁻¹⁶ pero no se cuenta con información respecto de las medidas preventivas de la exposición a HTA.

Objetivo: determinar las acciones preventivas utilizadas por padres y cuidadores de lactantes y preescolares de la ciudad de Valdivia, Chile, para disminuir la exposición de los niños al HTA.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio se basó y amplió los hallazgos de la tesis de las investigadoras SR y JC como requisito para optar al grado de Licenciada en Enfermería de la Universidad Austral de Chile. Se eligió un estudio observacional de corte transversal en una muestra representativa de la ciudad de Valdivia, Chile, para responder pertinentemente al objetivo propuesto. La población diana correspondió a padres y cuidadores de lactantes o preescolares asistentes a centros educacionales de la ciudad. Los criterios de elegibilidad fueron ser mayor de 18 años (por su capacidad de discernimiento y competencia legal), residente en la ciudad de Valdivia (por mayor factibilidad de contacto y recolección de datos) y ser apoderado de un niño menor de siete años matriculado en algún jardín infantil o sala cuna perteneciente a la Junta Nacional de Jardines Infantiles (JUNJI), Fundación Integra o centros particulares empadronados, además de establecimientos públicos, particulares subvencionados y particulares del Ministerio de Educación con cursos de enseñanza prebásica (*prekínder* y *kínder*).

Se calculó una muestra probabilística de 469 sujetos considerando como población 6624 matriculados en 2013 (informe de la Fundación Integra, la JUNJI y el Departamento Provincial de Educación), una prevalencia de consumo de cigarrillo intradomiciliario de 12,1%,¹⁷ nivel de confianza de 95% y 3% de error de estimación. La técnica de muestreo fue aleatoria y estratificada, proporcional por establecimiento y nivel. Es decir, de 21 establecimientos que atendían a lactantes y 15 que atendían a preescolares seleccionados al azar, se obtuvo una muestra proporcional ponderada por la población de dichos centros. Lo mismo se hizo dentro de cada establecimiento con respecto a todos los niveles. El contacto con los potenciales participantes ocurrió en

reuniones de curso, y luego, una vez desarrollado el proceso de consentimiento informado, se seleccionó aleatoriamente el total definido por nivel. Para completar los 469 sujetos requeridos, se invitó a 474 personas, dado que cinco se negaron a participar; con esto, la participación alcanzó 98,9%. Aquellos que no se incluyeron en el estudio no difirieron en sus características respecto de los incluidos.

La recolección de datos ocurrió entre abril y diciembre de 2014 usando un cuestionario autoadministrado y anónimo basado en preguntas cerradas, el cual se confeccionó a partir del juicio de expertos y fue sometido a una prueba piloto en una muestra similar a la del estudio. Este piloto consideró 31 sujetos de uno de los establecimientos no seleccionados para participar y con similares características a los elegidos para el estudio. Como resultado, se reestructuraron preguntas desde una modalidad abierta a cerrada y se agregaron opciones de respuesta. Conforme lo anterior, se contó con validez de apariencia y contenido.

Como variables, se consideraron aspectos sociodemográficos (edad del padre, madre o cuidador, sexo, estado civil, escolaridad, etc.), hábito tabáquico (fumador activo: sí/no), intensidad de consumo (cigarrillos/día), consumo intradomiciliario (sí/no), lugar habitual de consumo y acciones para prevenir la exposición a HTA en el hogar. En esta variable, se consideraron los integrantes fumadores activos del hogar e incluyó lo siguiente: I) fumar fuera; II) fumar dentro y ventilar; III) fumar en otra habitación y IV) no tomar medidas preventivas. También se evaluaron las medidas respecto de las personas fumadoras ajenas al hogar (acciones en el hogar ante terceros fumadores) y se consideró lo siguiente: I) pedía que no fumaran; II) pedía que fumaran fuera del hogar y III) permitía fumar a veces. Por último, se evaluaron las acciones o medidas para prevenir la exposición a HTA fuera del hogar, que incluían estas: I) no prevenía; II) evitaba la exposición prolongada (es decir, solo pasaba por el lugar donde había alguien fumando, pero no permanecía); III) evitaba lugares con gente fumando; IV) otro.

Análisis estadístico

La información obtenida fue codificada y digitada en duplicado en planillas de datos por dos de los investigadores para, posteriormente, evaluar su consistencia. El análisis exploratorio contempló la detección de datos faltantes o inconsistentes y las características distribucionales

de las variables. Los datos se analizaron con estadística descriptiva usando la distribución de frecuencias, las medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables categóricas y nominales, como sexo, estado civil, etc., se describieron como proporción. Para las variables cuantitativas (ej.: edad, intensidad de consumo de cigarrillos, etc.), se determinó la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango, según el ajuste a la normalidad evaluada mediante representación gráfica (histograma) y test Kolmogorov-Smirnov. Establecida la condición de hábito tabáquico, las acciones de prevención de HTA se presentaron según sus categorías (sí/no) y factores sociodemográficos. Dado que el hogar era el principal lugar de exposición, se desarrolló un modelo multivariado usando la regresión logística para evaluar el efecto de diferentes variables sobre las “medidas preventivas adoptadas en el hogar con terceros”. Para ello, se dicotomizó esta variable en lo siguiente: I) no permitía fumar y II) permitía fumar (fuera o dentro del hogar). Se incorporaron al modelo variables que se asociaron univariadamente al resultado y por criterio de plausibilidad teórica. Se estimaron *odds ratio* (OR) crudos y ajustados con sus respectivos intervalos

de confianza del 95% (IC95%) fijando como nivel de significación estadística un valor de $p < 0,05$. El análisis se efectuó con el programa Stata v.11.1 (Stata Corp, College Station, TX, 2009).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Valdivia (Ord. 064, 10 de marzo de 2014) y fue autorizado por la Dirección Regional de la Fundación Integra, la Dirección Regional de la JUNJI, el Departamento de Administración de Educación Municipalizada y el Departamento Provincial de Educación de Valdivia.

RESULTADOS

1. Características generales

Se destacó de la relación con el menor que, en su mayoría, eran madres (72,5%); la edad media (\pm DE) de los participantes fue 32,9 años \pm 9,2, con escolaridad media de 13,6 años \pm 4,1; la mayoría con educación media (50,8%) y estado civil casado (38%) (Tabla 1). El número mediano de hijos/niños a cargo del padre, madre o cuidador fue 4, y la edad media de los niños fue 4,0 \pm 1,5 años, que osciló entre 0,2 y 6 años.

TABLA 1. Características sociodemográficas del padre o cuidador (n= 469)

Variable	
Tipo de cuidador, n (%)	
Padre	97 (20,7)
Madre	340 (72,5)
Cuidador	32 (6,8)
Edad (años), media \pm DE (min.-máx.)	
Padre	32,9 \pm 9,2 (18-70)
Madre	35,5 \pm 8,4 (18-55)
Cuidador	30,8 \pm 7,2 (18-51)
Edad (años), media \pm DE (min.-máx.)	
Padre	47,0 \pm 14,1 (18-70)
Escolaridad (años), media \pm DE (min.-máx.)	
Padre	13,6 \pm 4,1 (3-24)
Madre	14,9 \pm 4,3 (5-24)
Cuidador	13,5 \pm 3,9 (4-24)
Escolaridad (tipo), n (%)	
Básica	11,4 \pm 3,8 (3-18)
Media	44 (9,4)
Técnica superior, profesional	238 (50,8)
Estado civil, n (%)	187 (39,9)
Soltero/a	156 (33,3)
Separado/a	19 (4,0)
Conviviente	102 (21,8)
Casado/a	178 (38,0)
Viudo/	2 (0,4)
Divorciado/a	12 (2,6)

DE: desviación estándar; min.: valor mínimo; máx.: valor máximo.

2. Exposición a humo de tabaco ambiental

Se constató el 51,8% de hogares (n= 243) con miembros fumadores. En 140 (57,6%), existía solo un integrante fumador. Se declaró el 11,9% de consumo en presencia de los niños. De los hogares con fumadores, se destacó que el 56% de los padres fumaban (n= 136) con un consumo medio diario de cigarrillos de $5,1 \pm 4$. De estos, 5,9% consumía entre uno y cuatro cigarrillos dentro del hogar diariamente. Hubo 130 hogares con madres fumadoras (53,5%), con un consumo medio diario de $2,8 \pm 2,6$. De estas, 9,2% fumaba entre 1 y 6 cigarrillos diarios dentro del hogar (Tabla 2). Del total de fumadores, el 32,5% declaró fumar en el

trabajo; el 5,8%, en la casa; el 31,3%, en la calle; el 67,1%, en el patio, y el 0,8%, en otros lugares.

3. Medidas preventivas generales

De los hogares con fumadores (n= 243), el 92,2% consumía fuera del hogar, y el 3,3% no prevenía la exposición a HTA en su interior. Tres sujetos (1,2%) fumaban dentro y ventilaban, y el 3,3% fumaba en otra habitación. Respecto de los participantes fumadores, el 34,2% declaró nunca haber intentado dejar de fumar; el 50,6%, alguna vez; y el 15,2%, múltiples intentos.

Del total de encuestados, la mayoría (82,7%) solicitaba fumar fuera del hogar y solo tres (0,6%)

TABLA 2. Características del hábito tabáquico en hogares con fumadores (n= 243)

Relación con el niño	n	Consumo diario		Consumidor intradomiciliario		Consumo intradomiciliario (min.-máx.)
		Media \pm DE	(min.-máx.)	n	%	
Padre	136	$5,1 \pm 4,0$	0,5-20	8	5,9	1-4
Madre	130	$2,8 \pm 2,6$	0,5-17	12	9,2	1-6
Hermanos	12	$6,3 \pm 6,7$	1-25	1	8,3	15
Abuelos	68	$6,3 \pm 5,6$	0,5-20	5	7,4	0-10
Otros	24	$5,0 \pm 3,4$	1-15	1	4,17	3
Número de fumadores						
Solo uno	140	$4,7 \pm 4,3$	0,5-20	8	5,7	0-6
Dos o más	103	$10,0 \pm 8,4$	1-60	18	17,5	0-27

DE: desviación estándar; min.: valor mínimo; máx.: valor máximo.

TABLA 3. Medidas preventivas adoptadas en el hogar con terceros (n= 469)

Variable	Pide que no fumen n %	Pide que fumen fuera del hogar n %	Permite fumar a veces n %	p
Sexo del cuidador				
Hombre	21 (19,8)	85 (80,2)	0 (0)	0,455
Mujer	57 (15,7)	303 (83,5)	3 (0,8)	
Edad del cuidador				
Menor de 33 años	36 (14,3)	214 (84,9)	2 (0,8)	0,322
33 años y más	42 (19,3)	174 (80,2)	1 (0,5)	
Edad del niño				
Menor de 2 años	8 (16,0)	41 (82,0)	1 (2,0)	0,430
Entre 2 y 4 años	17 (14,1)	103 (85,1)	1 (0,8)	
Mayor de 4 años	53 (17,8)	244 (81,9)	1 (0,3)	
Número de hijos/niños				
Uno	20 (10,7)	166 (88,8)	1 (0,5)	0,009
Dos y más	58 (20,6)	222 (78,7)	2 (0,7)	
Condición de pareja				
Sin pareja	28 (14,8)	160 (84,7)	1 (0,5)	0,762
Con pareja	50 (17,9)	228 (81,4)	2 (0,7)	
Escolaridad del cuidador				
Básica	10 (22,7)	34 (77,3)	0 (0)	0,747
Media	37 (15,6)	199 (83,6)	2 (0,8)	
Técnico/profesional	31 (16,6)	155 (82,9)	1 (0,5)	
Fumadores en el hogar				
No	57 (25,2)	169 (74,8)	0 (0)	< 0,001
Sí	21 (8,6)	219 (90,1)	3 (1,2)	

permitían fumar dentro. Al analizar las variables sociodemográficas (Tabla 3), se destacó que, en hogares con dos o más hijos o niños, la proporción de padres/cuidadores que exigía no fumar fue significativamente mayor que cuando solo había un niño (20,6% vs. 10,7%; $p = 0,009$). También se constató una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre hogares con y sin

fumadores, pues, en 25,2% de los primeros, se exigía no fumar, mientras que, en hogares con fumadores, alcanzó solo el 8,6%, incluso en tres (1,2%) se permitía fumar dentro del hogar.

En tanto, respecto de las medidas fuera del hogar (Tabla 4), la más frecuente fue evitar lugares con gente fumando y hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres respecto de no prevenir

TABLA 4. Medidas preventivas adoptadas fuera del hogar ($n = 469$)

Variable	No previene n %	Evita la exposición prolongada n %	Evita lugares con gente fumando n %	Otro n %	<i>p</i>
Sexo del cuidador					
Hombre	8 (7,6)	7 (6,6)	91 (85,9)	0 (0)	0,040
Mujer	8 (2,2)	33 (9,1)	316 (87,1)	6 (1,7)	
Edad del cuidador					
Menor de 33 años	9 (3,6)	15 (5,9)	224 (88,9)	4 (1,6)	0,172
33 años y más	7 (3,2)	25 (11,5)	183 (84,3)	2 (0,9)	
Edad del niño					
Menor de 2 años	3 (6,0)	3 (6,0)	44 (88,0)	0 (0)	0,865
Entre 2 y 4 años	4 (3,3)	9 (7,4)	107 (88,4)	1 (0,8)	
Mayor de 4 años	9 (3,0)	28 (9,4)	256 (85,9)	5 (1,7)	
Número de hijos/niños					
Uno	6 (3,2)	13 (7,0)	164 (87,7)	4 (2,1)	0,433
Dos y más	10 (3,6)	27 (9,6)	243 (86,1)	2 (0,7)	
Condición de pareja					
Sin pareja	5 (2,6)	15 (7,9)	167 (88,4)	2 (1,1)	0,871
Con pareja	11 (3,9)	25 (8,9)	240 (85,7)	4 (1,4)	
Escolaridad del cuidador					
Básica	4 (9,1)	2 (4,6)	37 (84,1)	1 (2,3)	0,309
Media	6 (2,5)	24 (10,1)	205 (86,1)	3 (1,3)	
Técnico/profesional	6 (3,2)	14 (7,5)	165 (88,2)	2 (1,1)	
Fumadores en el hogar					
No	7 (3,1)	19 (8,4)	199 (88,1)	1 (0,4)	0,502
Sí	9 (3,7)	21 (8,6)	208 (85,6)	5 (2,1)	

TABLA 5. Estimación de riesgo para no adoptar medidas preventivas en el hogar*

Variable	OR (crudo)	IC95%	<i>p</i>	OR (ajustado)	IC95%	<i>p</i>
Sexo del cuidador						
Hombre	**			**		
Mujer	1,33	0,76-2,31	0,319	1,34	0,75-2,42	0,315
Número de hijos/niños						
Uno	**			**		
Dos y más	0,46	0,27-0,80	0,006 [†]	0,46	0,26-0,83	0,010 [†]
Condición de pareja						
Sin pareja	**			**		
Con pareja	0,80	0,48-1,32	0,386	1,07	0,62-1,87	0,795
Escolaridad del cuidador						
Básica	**			**		
Media	1,60	0,73-3,51	0,243	1,26	0,55-2,88	0,584
Técnico/profesional	1,48	0,66-3,30	0,339	1,33	0,60-3,09	0,511
Fumadores en el hogar						
No	**			**		
Sí	3,56	2,08-6,11	<0,001 [†]	3,55	2,05-6,14	<0,001 [†]

* Compara: no permitir fumar versus permitir fumar dentro o fuera; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%;

** : categoría de referencia; [†] : asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

la exposición (7,6% vs. 2,2%; $p=0,040$). No hubo diferencias significativas ($p=0,502$) al comparar entre hogares con y sin fumadores.

4. Riesgo para no adoptar medidas preventivas en el hogar

Del modelo multivariado (*Tabla 5*) para establecer los factores asociados a permitir fumar (dentro o fuera del hogar), se destacó como principal riesgo la existencia de algún miembro fumador (OR ajustado 3,55; IC95%: 2,05-6,14). Por el contrario, la presencia de más de un hijo o niño en el hogar constituyó un factor protector (OR ajustado 0,46; IC95%: 0,26-0,83).

DISCUSIÓN

Se obtuvo una aproximación al fenómeno de la exposición a HTA y las medidas preventivas utilizadas por cuidadores de lactantes y preescolares en una ciudad del sur de Chile, escenario antes no evaluado. Se constataron diferencias significativas en la adopción de medidas preventivas en el hogar conforme existieran miembros fumadores en él. En tanto fuera del hogar, si bien se tomaron medidas para evitar la exposición a HTA, también hubo padres y cuidadores que no la prevenían, principalmente hombres.

Se determinó una alta prevalencia de hábito tabáquico (51,8%), pero en un porcentaje reducido (< 10%), se fumaba dentro del hogar, similar al 8,7% encontrado previamente también en Valdivia en hogares de recién nacidos.¹⁵ Mientras que, en Temuco, 46,3% de madres y cuidadoras de lactantes y preescolares fumaban y 36,8% lo hacían en el domicilio.¹⁴

A nivel internacional, en Suecia, se informó una prevalencia de 7% de consumo en hogares de lactantes;¹⁸ en Canadá, 22% en hogares con niños¹⁹ y, en Portugal, 36,7% en hogares con menores de 18 años.²⁰ En Argentina, por su parte, se encontró una prevalencia de exposición a HTA en el hogar de 27,6% de la población general.²¹

Se estableció que casi todos los padres fumadores fumaban fuera del hogar, lo cual fue destacable, pues había evidencia de que esto disminuía la exposición a HTA por consumo intradomiciliario.^{22,23} De las medidas adoptadas hacia terceros, la opción más frecuente fue solicitar fumar fuera del hogar, tal como se reportó en Suecia, donde el 56% realizaba la misma acción: resultados positivos, pero menores a los encontrados por esta investigación.¹⁸ En contraste, datos de Inglaterra informaron que, en 42% de los hogares, se fumaba en presencia

de niños, porcentaje altísimo en comparación al 11,9% encontrado en este estudio.²⁴

Este trabajo también encontró una asociación significativa de la adopción de las medidas de prevención de HTA en el hogar con el número de niños presentes en él. Esto fue consistente con datos que demostraron que los hogares con niños tenían 17% menos de probabilidad de experimentar la exposición al HTA en el hogar que aquellos sin niños (OR 0,83; IC95%: 0,80-0,87).¹⁹

Respecto de las medidas preventivas fuera del hogar, la mayoría evitaba lugares públicos con gente fumando. Esto fue consistente con un estudio previo en Santiago, donde el 83,5% afirmó que era agradable estar en lugares sin humo de tabaco. De hecho, el 25,4% de los fumadores declararon fumar menos a partir de la implementación de la ley.²⁵ Consistente con ello, se plantea que los lugares públicos libres de humo parecen estimular la adopción de hogares libres de humo de tabaco, una estrategia asociada tanto con mayor frecuencia de intentos de abandono como con el éxito de esos intentos.²⁶ En Argentina, la regulación de la publicidad, promoción y consumo de tabaco, así como la prohibición de fumar en lugares cerrados de acceso público, generó también una disminución en la exposición a HTA en los hogares.²¹

No obstante, hay reportes que no avalan una reducción del consumo de tabaco parental tras implementar reglamentaciones y restricciones. Además, como los padres no abandonan el hábito tabáquico, el hogar constituye el principal lugar para fumar cuando existen restricciones para el consumo en áreas públicas.²⁷

Como intervenciones específicas, algunos estudios informan cambios en la concentración de material particulado o nicotina que sugieren programas efectivos para reducir el HTA en los hogares. Sin embargo, persiste la contaminación que requiere otras estrategias para proteger plenamente a los niños.²⁸ Así, es necesaria una combinación de acciones efectivas para la protección infantil en el hogar, tales como las siguientes: I) alentar a los padres a dejar de fumar; II) intervenciones para promover hogares libres de humo; III) implementar enfoques reglamentarios, como viviendas libres de humo; IV) campañas de educación en salud pública para fomentar viviendas libres de humo más allá del alcance de los enfoques regulatorios.²⁸ Ahora bien, no hay pruebas suficientes para recomendar una estrategia sobre otra para reducir la exposición a HTA en niños ni evidencia

de éxito en diferentes contextos (niños sanos, enfermos y comunidad).²⁹ Consecuentemente, se requieren evaluaciones de impacto en cada contexto y región para establecer aquellas intervenciones más costo-efectivas.

Finalizando, en consideración a las variables no medidas que podrían interactuar en la relación entre la exposición y las medidas de prevención, esta investigación no analizó las características del consumo de tabaco individual, pues se enfocó en el consumo del grupo familiar; los niños eran menores de 7 años, lo que no permitió determinar las medidas de prevención con niños mayores, y por último, algunas cifras podrían ser subestimadas por la presión de responder lo socialmente aceptable. Esta limitación también debe entenderse en el contexto de una medición por autorreporte que no contó con validación bioquímica, por ejemplo, midiendo la cotinina en la orina.

Con referencia a las medidas adoptadas para prevenir la exposición a HTA, este ha sido un estudio pionero en el análisis de las acciones realizadas por padres y cuidadores en Chile, por lo que las comparaciones con hallazgos de otras investigaciones pueden diferir por los contextos socioculturales en que se desarrollaron.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los padres y cuidadores piden que se fume fuera del hogar y evita los lugares con gente fumando, aunque, en los hogares con miembros fumadores, la prevención es menor. ■

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Tabaco. Nota descriptiva n.º 339. OMS 2017. [Acceso: 15 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/es/>.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-46.
- Roberts C, Wagler G, Carr MM. Environmental Tobacco Smoke: Public Perception of Risks of Exposing Children to Second- and Third-Hand Tobacco Smoke. *J Pediatr Health Care* 2017;31(1):e7-13.
- Jacob P 3rd, Benowitz NL, Destailats H, et al. Thirdhand Smoke: New Evidence, Challenges, and Future Directions. *Chem Res Toxicol* 2017;30(1):270-94.
- Figueiro LR, Ziulkoski AL, Dantas DC. Thirdhand smoke: when the danger is more than you can see or smell. *Cad Saude Publica* 2016;32(11):e00032216.
- Acuff L, Fristoe K, Hamblen J, et al. Third-Hand Smoke: Old Smoke, New Concerns. *J Community Health* 2016;41(3):680-7.
- Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
- Rosen LJ, Myers V, Hovell M, et al. Meta-analysis of parental protection of children from tobacco smoke exposure. *Pediatrics* 2014;133(4):698-714.
- Organización Panamericana de la Salud. Exposición al humo de Tabaco Ajeno en las Américas: Una perspectiva de derechos humanos. Washington: OPS; 2006.
- Ministerio de Salud. Ley n.º 19419. Regula actividades que indica relacionadas con el tabaco. Santiago, Chile, 22 de septiembre de 1995.
- Ministerio de Salud, Secretaría de Salud Pública. Ley n.º 20660, modifica ley n.º 19419, en materia de ambientes libres de humo de tabaco. Santiago, Chile, 31 de enero de 2013.
- Flores A, Iglesias V, Oyarzún M. Exposición a humo de tabaco ambiental: efectos sobre la salud respiratoria infantil. *Neumol pediátr.* 2011;6:16-21.
- Bertrand P. Efectos clínicos de la exposición directa e indirecta a tabaco en los niños. *Neumol pediátr* 2011;6:8-11.
- Rivas RE, Barrios CS, Dorner PA, et al. Fuentes de contaminación intradomiciliaria y enfermedad respiratoria en jardines infantiles y salas cuna de Temuco y Padre Las Casas, Chile. *Rev Med Chil* 2008;136(6):767-74.
- Barría RM, Calvo M, Pino P. Contaminación intradomiciliaria por material particulado fino (MP_{2.5}) en hogares de recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 2016;87(5):343-50.
- Barría RM, Calvo M. Factores asociados a infecciones respiratorias dentro de los tres primeros meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2008;79(3):281-9.
- Barría RM. Contaminación aérea intradomiciliaria por material particulado fino (MP_{2.5}) e incidencia de Infección Respiratoria Aguda en los primeros seis meses de vida. [Tesis Doctoral]. Santiago: Universidad de Chile; 2012.
- Johansson A, Halling A, Hermansson G. Indoor and outdoor smoking: impact on children's health. *Eur J Public Health* 2003;13(1):61-6.
- Slogrove AL, Bettinger JA. Home environmental tobacco smoke exposure in Canadian children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18(4):499-504.
- Pereira AM, Morais-Almeida M, Sa e Sousa A, et al. Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the general Portuguese population - the INAsma study. *Rev Port Pneumol* 2013;19(3):114-24.
- Galante M, Konfino J, Ondarsuho D, et al. Principales resultados de la 3a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de enfermedades no transmisibles en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2015;6(24):22-9.
- Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 2004;13(1):29-37.
- Johansson A, Hermansson G, Ludvigsson J. How should parents protect their children from environmental tobacco smoke exposure in the home? *Pediatrics* 2004;113(4):e291-5.
- Alwan N, Siddiqi K, Thomson H, et al. Children's exposure to second-hand smoke in the home: a household survey in the North of England. *Health Soc Care Community* 2010;18(3):257-63.
- Amarales L. Estudio de Opinión Pública sobre nueva Ley de Tabaco Demoscópica. 2013. [Acceso: 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.chilelibredetabaco.cl/wp-content/uploads/2013/05/encuesta-flash-tabaco-demoscopica-abril-2013.pdf>.
- Borland R, Yong HH, Cummings KM, et al. Determinants and consequences of smoke-free homes: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control* 2006;15(Suppl 3):iii42-50.
- Zheng ZL, Deng HY, Wu CP, et al. Secondhand smoke exposure of children at home and prevalence of parental smoking following implementation of the new tobacco control law in Macao. *Public Health* 2017;144:57-63.
- Rosen LJ, Myers V, Winickoff JP, et al. Effectiveness of Interventions to Reduce Tobacco Smoke Pollution in Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(12):16043-59.
- Baxi R, Sharma M, Roseby R, et al. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD001746.

Measures stated by parents and caregivers of infants, toddlers, and preschoolers to prevent environmental tobacco smoke exposure

Sandra Ríos, B.S.^a, Joselyn Concha, B.S.^a and R. Mauricio Barría, Dr PH^b

ABSTRACT

Introduction. The exposure to environmental tobacco smoke is a public health problem because of its potential risks for children.

Objective. To determine the preventive actions taken by parents and/or caregivers of infants, toddlers, and preschoolers regarding environmental tobacco smoke exposure.

Methods. Cross-sectional, analytical study in parents and caregivers of infants, toddlers, and preschoolers from Valdivia, Chile. A questionnaire on preventive measures regarding environmental tobacco smoke was administered. The questionnaire was analyzed with descriptive and association statistics using Fisher's exact test and logistic regression to calculate the odds ratios (ORs) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) as an estimation of the risk for not taking preventive measures at home.

Results. A total of 469 parents and caregivers participated. The prevalence of households with one member who smoked was 51.8%. Most of them smoked outside the house (92.2%). The most common measure taken outside the household was to avoid places where people smoked. In this setting, a significant difference was observed between men and women in relation to avoiding exposure (7.6% versus 2.2%; $p=0.040$). A higher risk for not avoiding tobacco use inside or outside the house was confirmed when a household member smoked (OR: 3.55; 95% CI: 2.05-6.14). Also, a lower risk was observed when there were two or more children in the household (OR: 0.46; 95% CI: 0.26-0.83).

Conclusions. Most parents and caregivers ask others to smoke outside and avoid places where people smoke; however, the level of prevention is lower among households with smokers.

Key words: preschooler, smoking, tobacco smoke pollution.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.262>

To cite: Ríos S, Concha J, Barría RM. Measures stated by parents and caregivers of infants, toddlers, and preschoolers to prevent environmental tobacco smoke exposure. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):262-268.

- a. Division of Neonatology, Sub-Department of Pediatrics, Hospital Base Valdivia.
- b. Office for Evidence-Based Health (Oficina de Salud Basada en Evidencia, OSBE), Faculty of Medicine, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

E-mail address:
R. Mauricio Barría,
DrPH: rbarría@uach.cl

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-22-2017
Accepted: 1-8-2018

INTRODUCTION

Tobacco use is an important public health problem associated with more than seven million deaths every year; six million people are direct users and almost nine hundred thousand are non-smokers exposed to secondhand smoke.¹ Worldwide, 40%, 35%, and 33% of children, women, and men who do not smoke, respectively, have been exposed to secondhand smoke; the burden of disease has shown to be unequal: children are the most affected ones in terms of disability-adjusted life years.²

The exposure of children to environmental tobacco smoke (ETS) leads mainly to adults who smoke in places where children live and play, which includes exposure to second- and thirdhand smoke.³⁻⁶ The consequences are given by the susceptibility of children to smoke toxicity and include a higher risk for sudden infant death, middle ear pathology, severe asthma, acute respiratory infection, pneumonia, and impaired lung function, as well as school absenteeism and restricted activities.^{7,8}

Therefore, the different governments have implemented policies and interventions aimed at reducing home exposure through education campaigns for parents and at avoiding the exposure of children in public places.⁹ This was evidenced in Chile by the implementation of the anti-smoking law (19419 and 20660).^{10,11}

However, in spite of these initiatives, ETS exposure still occurs in outdoor public places and it has not been possible to protect children at the place where they are most vulnerable: their home.^{12,13}

At a local level, data are available on the prevalence of indoor tobacco use,¹⁴⁻¹⁶ but there is no information regarding the measures taken to prevent ETS exposure.

The objective was to determine preventive actions taken by parents and caregivers of infants, toddlers, and preschoolers from the city of Valdivia, Chile, to reduce the exposure of children to ETS.

POPULATION AND METHODS

This study was based on and broadened the findings of the dissertations by researchers SR and JC as a requirement to qualify for their Bachelor of Science in Nursing of Universidad Austral de Chile. An observational, cross sectional design was selected for the study in a sample representative of the city of Valdivia, Chile, to meet the proposed objective in a timely manner. The target population was made up of parents and caregivers of infants, toddlers or preschoolers attending educational facilities in the city of Valdivia. The eligibility criteria were being older than 18 years (based on their discernment and legal competence), living in the city of Valdivia (to facilitate contact and data collection), and being the legal guardian of a child younger than 7 years enrolled in a nursery school or a day-care center that was part of the National Board of Nursery Schools (*Junta Nacional de Jardines Infantiles, JUNJI*) or Fundación Integra or a registered private facility, besides public schools, publicly-subsidized private schools, and private schools corresponding to the Ministry of Education that offered preschool education (pre-kindergarten and kindergarten).

A probability sample of 469 subjects based on a population of 6624 subjects enrolled in 2013 (report by Fundación Integra, the JUNJI, and the Provincial Department of Education), a prevalence of indoor cigarette smoking of 12.1%,¹⁷ a 95% confidence level, and a 3% estimation error were estimated. The sampling was done using a random and stratified technique, proportional by facility and level. This means that out of the randomly selected 21 facilities for infants and 15 facilities for preschoolers, a proportional weighted sample was obtained based on the population of these facilities. The same process was performed within each facility for every level. Potential participants were contacted during facility meetings; then, once the informed consent process was developed, the total number of participants defined by level was randomly

selected. To complete the 469 subjects required, 474 individuals were invited because five refused to participate; with this, participation reached 98.9%. No differences were observed in the characteristics of those who were not included in the study and those who were.

Data were collected between April and December 2014 using a self-administered, anonymous questionnaire based on close-ended questions, which was developed based on expert opinion and pilot-tested in a sample similar to that of the study. The pilot test included 31 subjects from a facility that was not selected for participation and that shared similar characteristics with the ones included in the study. As a result, questions were restructured from open to close-ended, and answer options were included. On the basis of this, appearance and content were validated.

The following outcome measures were considered: sociodemographic aspects (age, sex, marital status, level of education, etc. of the father, mother or caregiver), smoking habit (active smoker: yes/no), smoking intensity (cigarettes/day), indoor smoking (yes/no), usual place for smoking, and actions taken to prevent ETS exposure at home. For this outcome measure, only household members who were active smokers were taken into consideration; it included the following: I) smoking outside the house; II) smoking indoors and airing the room; III) smoking in a different room, and IV) not taking any preventive measure. Measures regarding people who smoked but were not part of the household (actions taken at home in the presence of a third-party who smoked) were also assessed, including the following: I) asking them not to smoke; II) asking them to smoke outside the house, and III) allowing them to smoke sometimes. Lastly, actions or measures taken to prevent ETS exposure outside the household were assessed, including the following: I) no prevention; II) avoiding prolonged exposure (i.e., passing by a place where someone was smoking but not staying there); III) avoiding places where people smoked; IV) other.

Statistical analysis

Collected data were coded and included in data collection sheets in duplicate by two of the researchers for subsequent consistency assessment. The exploratory analysis included detecting missing or inconsistent data and the distribution characteristics of outcome

measures. Data were analyzed using descriptive statistics with frequency distribution, measures of tendency and dispersion. Categorical and nominal outcome measures, such as sex, marital status, etc., were described as proportions. For quantitative outcome measures (e.g., age, intensity of cigarette smoking, etc.), mean and standard deviation (SD) or median and range were determined, based on the adjustment to normality as assessed by graphic representation (histogram) and the Kolmogorov-Smirnov test. Once the smoking habit status was established, the actions to prevent ETS were described by category (yes/no) and sociodemographic factors. Since the household was the main place of exposure, a multivariate model was developed using logistic regression to assess the effect of different outcome measures on "preventive measures taken at home regarding a third-party who smoked." To this end, this outcome measure was dichotomized into: I) did not allow smoking and II) allowed smoking (inside or outside the house). Outcome measures that showed a univariate association with the result and based on the theoretical plausibility criterion were included in the model. Crude and adjusted odds ratios (ORs), and their corresponding 95% confidence intervals (95% CIs), were estimated; a p value < 0.05 was considered statistically significant. The Stata software, v.11.1 (Stata-Corp, College Station, TX, 2009) was used for analysis.

Ethical aspects

The study was approved by the Ethics Committee of the Department of Health of Valdivia (Resolution 064, dated March 10th, 2014) and authorized by the Regional Division of Fundación Integra, the Regional Division of the JUNJI, the Department of Municipal Education Management, and the Provincial Department of Education of Valdivia.

RESULTS

1. General characteristics

Regarding the relationship with the child, it was observed that most participants were the mothers (72.5%); the participants' mean age (\pm SD) was 32.9 years \pm 9.2, their mean level of education corresponded to 13.6 years \pm 4.1; most had completed secondary education (50.8%) and were married (38%) (Table 1). The median number of children in the care of a parent or caregiver was 4; the mean age of children was 4.0 \pm 1.5 years, ranging between 0.2 and 6 years.

2. Exposure to environmental tobacco smoke

It was observed that 51.8% of households ($n= 243$) included at least one member who smoked. In 140 (57.6%) of these, only one member smoked. Eleven point nine percent of participants stated that they smoked in the presence of children. Among the households of smokers, 56% of fathers were tobacco users ($n= 136$). They smoked a mean number of 5.1 \pm 4 cigarettes per day. Of these, 5.9% smoked 1-4 cigarettes inside the house on a daily basis. The mothers of 130 households (53.5%) were tobacco users. They smoked a mean number of 2.8 \pm 2.6 cigarettes per day. Of these, 9.2% smoked 1-6 cigarettes inside the house on a daily basis (Table 2). Out of all smokers, 32.5% stated that they smoked at work; 5.8%, at home; 31.3%, in the street; 67.1%, in the backyard; and 0.8%, in other places.

3. General preventive measures

Among the households with smokers ($n= 243$), 92.2% smoked outside the house and 3.3% did not avoid ETS exposure indoors. Three participants (1.2%) smoked indoors and aired the room, and 3.3% smoked in a different room. Among

TABLE 1. Sociodemographic characteristics of parents or caregivers ($n= 469$)

Outcome measure	
Type of caregiver, n (%)	
Father	97 (20.7)
Mother	340 (72.5)
Caregiver	32 (6.8)
Age (years), mean \pm SD (min.-max.)	32.9 \pm 9.2 (18-70)
Father	35.5 \pm 8.4 (18-55)
Mother	30.8 \pm 7.2 (18-51)
Caregiver	47.0 \pm 14.1 (18-70)
Education (years), mean \pm SD (min.-max.)	13.6 \pm 4.1 (3-24)
Father	14.9 \pm 4.3 (5-24)
Mother	13.5 \pm 3.9 (4-24)
Caregiver	11.4 \pm 3.8 (3-18)
Education (type), n (%)	
Primary	44 (9.4)
Secondary	238 (50.8)
Higher technical, professional	187 (39.9)
Marital status, n (%)	
Single	156 (33.3)
Separated	19 (4.0)
Living with a couple	102 (21.8)
Married	178 (38.0)
Widow / widower	2 (0.4)
Divorced	12 (2.6)

SD: standard deviation; min.: minimum value; max.: maximum value.

smokers, 34.2% stated that they had never attempted quitting; 50.6%, had attempted once; and 15.2%, multiple times.

Among all respondents, most (82.7%) asked others to smoke outside, and only 3 (0.6%) allowed smoking inside the house. The analysis of sociodemographic outcome measures (Table 3) underscored that the proportion of parents and caregivers who asked others not to smoke was significantly higher in the households with two or more children than in those where there was only one child (20.6% versus 10.7%; $p=0.009$). A statistically significant difference ($p < 0.001$)

was also observed between households with and without smokers: smoking was prohibited in 25.2% of households of non-smokers but only in 8.6% of households with smokers, and even smoking indoors was allowed in 3 (1.2%) of these.

In relation to the measures taken outside the household (Table 4), the most common one was avoiding places where people smoked; a significant difference was observed between men and women in terms of avoiding exposure (7.6% versus 2.2%; $p=0.040$). No significant differences ($p=0.502$) were observed between the households of smokers and non-smokers in this regard.

TABLE 2. Characteristics of the smoking habit in households with smokers ($n=243$)

Relationship with the child	n	Smoking on a daily basis		Indoor smoker		Indoor smoking (min.-max.)
		Mean \pm SD	(min.-max.)	n	%	
Father	136	5.1 \pm 4.0	0.5-20	8	5.9	1-4
Mother	130	2.8 \pm 2.6	0.5-17	12	9.2	1-6
Siblings	12	6.3 \pm 6.7	1-25	1	8.3	15
Grandparents	68	6.3 \pm 5.6	0.5-20	5	7.4	0-10
Other	24	5.0 \pm 3.4	1-15	1	4.17	3
Number of smokers						
Only one	140	4.7 \pm 4.3	0.5-20	8	5.7	0-6
Two or more	103	10.0 \pm 8.4	1-60	18	17.5	0-27

SD: standard deviation; min.: minimum value; max.: maximum value.

TABLE 3. Preventive measures taken at home regarding third-parties ($n=469$)

Outcome measure	Asking others not to smoke n %	Asking others to smoke outside the house n %	Allowing others to smoke sometimes n %	p
Caregiver's sex				
Male	21 (19.8)	85 (80.2)	0 (0)	0.455
Female	57 (15.7)	303 (83.5)	3 (0.8)	
Caregiver's age				
< 33 years old	36 (14.3)	214 (84.9)	2 (0.8)	0.322
\geq 33 years old	42 (19.3)	174 (80.2)	1 (0.5)	
Child's age				
< 2 years old	8 (16.0)	41 (82.0)	1 (2.0)	0.430
Between 2 and 4 years old	17 (14.1)	103 (85.1)	1 (0.8)	
> 4 years old	53 (17.8)	244 (81.9)	1 (0.3)	
Number of children				
One	20 (10.7)	166 (88.8)	1 (0.5)	0.009
Two or more	58 (20.6)	222 (78.7)	2 (0.7)	
Couple status				
Single	28 (14.8)	160 (84.7)	1 (0.5)	0.762
In a couple	50 (17.9)	228 (81.4)	2 (0.7)	
Caregiver's level of education				
Primary	10 (22.7)	34 (77.3)	0 (0)	0.747
Secondary	37 (15.6)	199 (83.6)	2 (0.8)	
Technical/professional	31 (16.6)	155 (82.9)	1 (0.5)	
Smokers at home				
No	57 (25.2)	169 (74.8)	0 (0)	< 0.001
Yes	21 (8.6)	219 (90.1)	3 (1.2)	

4. Risk for not taking preventive measures at home

The multivariate model (Table 5) to establish the factors associated with allowing smoking (inside or outside the house) showed that the main risk was the presence of a smoker in the household (adjusted OR: 3.55; 95% CI: 2.05-6.14).

On the contrary, the presence of more than one child in the household was a protective factor (adjusted OR: 0.46; 95% CI: 0.26-0.83).

DISCUSSION

We approached ETS exposure and the preventive measures taken by the caregivers of

TABLE 4. Preventive measures taken outside the household (n= 469)

Outcome measure	No prevention	Avoiding prolonged exposure	Avoiding places where people smoke	Other	p
	n %	n %	n %	n %	
Caregiver's sex					
Male	8 (7.6)	7 (6.6)	91 (85.9)	0 (0)	0.040
Female	8 (2.2)	33 (9.1)	316 (87.1)	6 (1.7)	
Caregiver's age					
< 33 years old	9 (3.6)	15 (5.9)	224 (88.9)	4 (1.6)	0.172
≥ 33 years old	7 (3.2)	25 (11.5)	183 (84.3)	2 (0.9)	
Child's age					
< 2 years old	3 (6.0)	3 (6.0)	44 (88.0)	0 (0)	0.865
Between 2 and 4 years old	4 (3.3)	9 (7.4)	107 (88.4)	1 (0.8)	
> 4 years old	9 (3.0)	28 (9.4)	256 (85.9)	5 (1.7)	
Number of children					
One	6 (3.2)	13 (7.0)	164 (87.7)	4 (2.1)	0.433
Two or more	10 (3.6)	27 (9.6)	243 (86.1)	2 (0.7)	
Couple status					
Single	5 (2.6)	15 (7.9)	167 (88.4)	2 (1.1)	
In a couple	11 (3.9)	25 (8.9)	240 (85.7)	4 (1.4)	
Caregiver's level of education					
Primary	4 (9.1)	2 (4.6)	37 (84.1)	1 (2.3)	0.309
Secondary	6 (2.5)	24 (10.1)	205 (86.1)	3 (1.3)	
Technical/professional	6 (3.2)	14 (7.5)	165 (88.2)	2 (1.1)	
Smokers at home					
No	7 (3.1)	19 (8.4)	199 (88.1)	1 (0.4)	0.502
Yes	9 (3.7)	21 (8.6)	208 (85.6)	5 (2.1)	

Table 5. Estimation of the risk for not taking preventive measures at home*

Outcome measure	OR (crude)	95% CI	p	OR (adjusted)	95% CI	p
Caregiver's sex						
Male	**			**		
Female	1.33	0.76-2.31	0.319	1.34	0.75-2.42	0.315
Number of children						
One	**			**		
Two or more	0.46	0.27-0.80	0.006†	0.46	0.26-0.83	0.010†
Couple status						
Single	**			**		
In a couple	0.80	0.48-1.32	0.386	1.07	0.62-1.87	0.795
Caregiver's level of education						
Primary	**			**		
Secondary	1.60	0.73-3.51	0.243	1.26	0.55-2.88	0.584
Technical/professional	1.48	0.66-3.30	0.339	1.33	0.60-3.09	0.511
Smokers at home						
No	**			**		
Yes	3.56	2.08-6.11	< 0.001†	3.55	2.05-6.14	< 0.001†

* Comparison: forbidding smoking versus allowing smoking inside or outside the house; OR: odds ratio; CI: confidence interval; **: reference category; †: statistically significant association (p < 0.05).

infants, toddlers, and preschoolers of a city in the south of Chile, a scenario that had not been assessed before. Significant differences were observed in the preventive measures taken at home depending on the presence of smokers in the household. Outside the house, although measures were taken to avoid ETS exposure, some parents and caregivers did not prevent exposure, especially men.

A high prevalence of the smoking habit was observed (51.8%), but a small percentage (< 10%) of participants smoked indoors, similar to the 8.7% observed previously in the households of newborn infants in Valdivia.¹⁵ Also, in Temuco, 46.3% of mothers and female caregivers of infants, toddlers, and preschoolers smoked, and 36.8% of them did it indoors.¹⁴

At an international level, in Sweden the prevalence of smoking was 7% in households with infants;¹⁸ in Canada, it was 22% in households with children,¹⁹ and in Portugal, it was 36.7% in households with children and adolescents younger than 18 years.²⁰ In Argentina, on their part, the prevalence of ETS exposure at home was 27.6% in the general population.²¹

It was established that almost all parents smoked outside the house, which is noteworthy because there was evidence that this reduced exposure to ETS resulting from indoor smoking.^{22,23} Regarding the measures taken towards third-parties who smoked, the most common action was asking them to smoke outside the house, as reported in Sweden, where 56% described the same action: results were positive but on a smaller scale than those found in this study.¹⁸ By contrast, in England, data reported that, in 42% of households, people smoked in the presence of children, which is much higher than the 11.9% observed in this investigation.²⁴

This study also found a significant association between the preventive measures taken regarding ETS at home and the number of children present in the household. This was consistent with the data that demonstrated that households with children were 17% less likely to experience ETS exposure at home than those without children (OR: 0.83; 95% CI: 0.80-0.87).¹⁹

Regarding the preventive measures taken outside the household, most avoided public places where people smoked. This was consistent with a previous study conducted in Santiago, where 83.5% of participants indicated that it was pleasant to be in smoke-free places. Actually, 25.4% of smokers stated that they smoked

less since the anti-tobacco law was passed.²⁵ Consistent with this, it has been proposed that smoke-free public places appear to stimulate the adoption of smoke-free households, a strategy that has been associated with both a higher frequency of quitting attempts and their success.²⁶ In Argentina, the regulation of advertising, promotion, and use of tobacco and the prohibition of smoking in closed public areas also led to a reduced exposure to ETS at home.²¹

However, some reports do not show a reduction in parental tobacco use following the implementation of regulations and restrictions. In addition, as parents do not quit smoking, their house remains the main place for smoking when smoking is restricted in public areas.²⁷

In relation to specific interventions, some studies have reported changes in the level of particulate matter or nicotine, thus suggesting effective programs to reduce ETS at home. However, pollution persists and requires other strategies to fully protect children.²⁸ Thus, it is necessary to combine effective actions to protect children at home, such as the following: I) encouraging parents to quit smoking; II) making interventions aimed at promoting smoke-free households; III) implementing regulatory approaches, such as smoke-free households; IV) running public health education campaigns to encourage smoke-free households beyond the extent of regulatory approaches.²⁸ That said, there is not sufficient data to recommend one strategy over another to reduce ETS exposure in children or evidence of success in different contexts (healthy children, sick children, the community).²⁹ Impact assessments are required accordingly for each context and region so as to establish which interventions are most cost-effective.

Finally, considering the outcome measures that were not assessed and that may interact in the relationship between exposure and preventive measures, this study did not analyze the individual characteristics of tobacco use because it centered on family use; children were younger than 7 years, which did not allow us to establish preventive measures regarding older children; lastly, some numbers may have been underestimated due to the pressure of giving a response that was socially acceptable. Such limitation should also be considered in the context of a self-reported measurement that was not biochemically validated, for example, by measuring urine cotinine levels.

In relation to the measures taken to prevent ETS exposure, this was a ground-breaking study that analyzed the actions taken by parents and caregivers in Chile, so comparisons with the findings of other studies may be different based on the sociocultural contexts where they were developed.

CONCLUSION

Most parents and caregivers ask others to smoke outside and avoid places where people smoke; however, the level of prevention is lower among households with smokers. ■

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. Tabaco. Nota descriptiva n.º 339. OMS 2017. [Accessed on: September 15th, 2017]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/es/>.
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-46.
- Roberts C, Wagler G, Carr MM. Environmental Tobacco Smoke: Public Perception of Risks of Exposing Children to Second- and Third-Hand Tobacco Smoke. *J Pediatr Health Care* 2017;31(1):e7-13.
- Jacob P 3rd, Benowitz NL, Destailats H, et al. Thirdhand Smoke: New Evidence, Challenges, and Future Directions. *Chem Res Toxicol* 2017; 30(1):270-94.
- Figueiro LR, Ziulkoski AL, Dantas DC. Thirdhand smoke: when the danger is more than you can see or smell. *Cad Saude Publica* 2016; 32(11):e00032216.
- Acuff L, Fristoe K, Hamblen J, et al. Third-Hand Smoke: Old Smoke, New Concerns. *J Community Health* 2016; 41(3):680-7.
- Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
- Rosen LJ, Myers V, Hovell M, et al. Meta-analysis of parental protection of children from tobacco smoke exposure. *Pediatrics* 2014; 133(4):698-714.
- Organización Panamericana de la Salud. Exposición al humo de Tabaco Ajeno en las Américas: Una perspectiva de derechos humanos. Washington: OPS; 2006.
- Ministerio de Salud. Ley n.º 19419. Regula actividades que indica relacionadas con el tabaco. Santiago, Chile, 22 de septiembre de 1995.
- Ministerio de Salud, Secretaría de Salud Pública. Ley n.º 20660, modifica ley n.º 19419, en materia de ambientes libres de humo de tabaco. Santiago, Chile, 31 de enero de 2013.
- Flores A, Iglesias V, Oyarzún M. Exposición a humo de tabaco ambiental: efectos sobre la salud respiratoria infantil. *Neumolpediatr* 2011; 6:16-21.
- Bertrand P. Efectos clínicos de la exposición directa e indirecta a tabaco en los niños. *Neumolpediatr* 2011; 6:8-11.
- Rivas RE, Barrios CS, Dorner PA, et al. Fuentes de contaminación intradomiciliaria y enfermedad respiratoria en jardines infantiles y salas cuna de Temuco y Padre Las Casas, Chile. *Rev Med Chil* 2008; 136(6):767-74.
- Barría RM, Calvo M, Pino P. Contaminación intradomiciliaria por material particulado fino (MP2,5) en hogares de recién nacidos. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87(5):343-50.
- Barría RM, Calvo M. Factores asociados a infecciones respiratorias dentro de los tres primeros meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79(3):281-9.
- Barría RM. Contaminación aérea intradomiciliaria por material particulado fino (MP2,5) e incidencia de Infección Respiratoria Aguda en los primeros seis meses de vida. [Dissertation]. Santiago: Universidad de Chile; 2012.
- Johansson A, Halling A, Hermansson G. Indoor and outdoor smoking: impact on children's health. *Eur J Public Health* 2003; 13(1):61-6.
- Slogrove AL, Bettinger JA. Home environmental tobacco smoke exposure in Canadian children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(4):499-504.
- Pereira AM, Morais-Almeida M, Sa e Sousa A, et al. Environmental tobacco smoke exposure at home and smoking prevalence in the general Portuguese population—the INASMA study. *Rev Port Pneumol* 2013; 19(3):114-24.
- Galante M, Konfino J, Ondarsuh D, et al. Principales resultados de la 3a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de enfermedades no transmisibles en Argentina. *Rev Argent Salud Pública* 2015; 6(24):22-9.
- Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 2004; 13(1):29-37.
- Johansson A, Hermansson G, Ludvigsson J. How should parents protect their children from environmental tobacco smoke exposure in the home? *Pediatrics* 2004; 113(4):e291-5.
- Alwan N, Siddiqi K, Thomson H, et al. Children's exposure to second-hand smoke in the home: a household survey in the North of England. *Health Soc Care Community* 2010; 18(3):257-63.
- Amarales L. Estudio de Opinión Pública sobre nueva Ley de Tabaco Demoscópica. 2013. [Accessed on: May 20th, 2016]. Available at: <http://www.chilelibredetabaco.cl/wp-content/uploads/2013/05/encuesta-flash-tabaco-demoscopica-abril-2013.pdf>.
- Borland R, Yong HH, Cummings KM, et al. Determinants and consequences of smoke-free homes: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Tob Control* 2006; 15(Suppl 3):iii42-50.
- Zheng ZL, Deng HY, Wu CP, et al. Secondhand smoke exposure of children at home and prevalence of parental smoking following implementation of the new tobacco control law in Macao. *Public Health* 2017; 144:57-63.
- Rosen LJ, Myers V, Winickoff JP, et al. Effectiveness of Interventions to Reduce Tobacco Smoke Pollution in Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12(12):16043-59.
- Baxi R, Sharma M, Roseby R, et al. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3):CD001746.

Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down

Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without Down syndrome

Méd. Carla L. Pennella^a, Dr. Jorge G. Rossi^b, Bioq. Edgardo M. Baialardo^c,
Dra. Cristina N. Alonso^b, Méd. Myriam R. Gutter^a,
Méd. Cristian G. Sánchez La Rosa^a, Méd. Natalia C. Millán^a,
Méd. Elizabeth M. Alfaro^a, Dr. Pedro A. Zubizarreta^a y Dra. María S. Felice.^a

RESUMEN

Introducción: Los niños con síndrome de Down (SD) tienen mayor frecuencia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y menor supervivencia que pacientes sin síndrome de Down (NSD). Analizamos las características clínicas, demográficas-biológicas y respuestas al tratamiento en SD-LLA versus NSD-LLA.

Pacientes y métodos: Pacientes (0-19 años) con LLA desde enero de 1990 a noviembre de 2016. Se compararon características demográficas biológicas y respuestas al tratamiento con chi cuadrado y *Wilcoxon rank sum*. La supervivencia global y el intervalo libre de eventos (ILE) se analizaron con Kaplan-Meier y el test *log-rank*.

Resultados: Se incluyeron 1795 pacientes, 54 con SD. Los SD-LLA presentaron edad mayor ($p=0,0189$). Todos inmuno fenotipo precursor-B, con menor incidencia de anomalías recurrentes ($p<0,0001$). Demostraron mejor tasa de respuesta a prednisona ($p=0,09$) y mayor mortalidad en inducción y remisión completa ($p<0,0001$). Todas las muertes de los SD-LLA fueron relacionadas con el tratamiento. La sobrevida libre de eventos en niños SD-LLA vs. NSD-LLA fue 47 (± 8)% vs. 73 (± 1)% ($p=0,006$) y el ILE de los SD-LLA vs. NSD-LLA fue 54 (± 9)% vs. 75 (± 1)% ($p=0,0297$). La tasa de recaídas fue similar en ambos grupos ($p=0,6894$). El ILE de los SD-LLA fue menor en el grupo de 6-9 años: 39 (± 19)% ($p=0,7885$).
Conclusiones: Los niños de 6-9 años con SD-LLA años presentó menor sobrevida. Aunque estos niños presentaron una mejor respuesta temprana, la sobrevida libre de eventos e ILE fueron menores debido a la mortalidad relacionada con el tratamiento.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, niños, síndrome de Down, pronóstico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e500>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e500>

- a. Servicio de Hematología-Oncología.
 - b. Servicio de Inmunología.
 - c. Servicio de Genética.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Méd. Carla L. Pennella,
carlapen@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-8-2017
Aceptado: 2-1-2018

Cómo citar: Pennella CL, Rossi JG, Baialardo EM, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e500-e507.

GLOSARIO

ILE: Intervalo libre de eventos.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

MRT: Muerte relacionada con el tratamiento.

RC: Remisión completa.

NSD: Sin síndrome de Down.

SD: Síndrome de Down.

SG: Sobrevida global.

SLE: Sobrevida libre de eventos.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con síndrome de Down (SD) tienen un riesgo aumentado 10-35 veces de desarrollar leucemias agudas.^{1,2} Si bien estos pacientes conforman un grupo bien caracterizado de mejor pronóstico dentro de las leucemias mieloides agudas, los pacientes con SD y leucemia linfoblástica aguda (SD-LLA) presentan una menor tasa de sobrevida respecto a los pacientes con LLA sin SD (NSD-LLA).

Los SD-LLA representan 3% de las LLA.³⁻⁵ Si bien no se han descrito diferencias significativas respecto a la demografía y clínica inicial,^{4,5} es inusual el diagnóstico en los niños menores de 1 año con SD.^{4,6} Los SD-LLA presentan casi exclusivamente el inmunofenotipo precursor B, y el inmunofenotipo T y B maduro es infrecuente.⁵⁻⁷ El 40% presenta cariotipo con bandedo-G normal vs. el 10-20% en los NSD-LLA.^{4,8} La menor sobrevida no se ha podido asociar

a alteraciones citogenéticas recurrentes con implicancia pronóstica.^{3-5,7-10} Recientemente, la deleción del gen *IKZF1* presente en el 30% de los SD-LLA se asoció a inferior sobrevida.^{3,11-14}

No se reportaron diferencias significativas en la respuesta temprana al tratamiento y la distribución por grupos de riesgo.^{5,15} Sin embargo, los pacientes con SD-LLA presentan mayores tasas de mortalidad¹⁵ con sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE) 10-20% menores que los pacientes NSD. El peor pronóstico se ha atribuido a una mayor morbimortalidad relacionada con el tratamiento (MRT)^{3,8} y mayor tasa de recaídas.⁸ No se han descrito segundas neoplasias en los pacientes con SD-LLA.^{4,15}

La falta de conocimiento de las características de valor pronóstico en estos pacientes y la búsqueda de un balance entre menor MRT y tasa aumentada de recaídas generan serias dificultades sobre el mejor modo de adecuar la intensidad del tratamiento.

Con la finalidad de sumar herramientas que sirvan para la comprensión de este subgrupo de pacientes, el objetivo del presente estudio fue analizar las características clínicas, demográficas-biológicas y la respuesta al tratamiento de los pacientes con SD-LLA comparando con NSD-LLA.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional. Se incluyeron, inicialmente, en el estudio, todos los pacientes con diagnóstico de LLA menores de 19 años admitidos desde enero de 1990 a noviembre de 2016 en el Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Todos fueron enrolados en 4 protocolos sucesivos de tratamiento: LLA-90, LLA-96, *Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental* (ALLIC) 2002 y ALLIC 2009.^{16,17} El tratamiento fue adaptado al grupo de riesgo de acuerdo con los criterios de cada estudio. En todos los casos, se realizó el diagnóstico por microscopía óptica, citometría de flujo, bandeado-G y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) siguiendo los métodos previamente descritos para tales determinaciones.¹⁸⁻²¹

No se utilizaron criterios de exclusión para el análisis de las características clínicas y demográficas. Para el estudio de las características biológicas, se excluyeron los de edad menor de 1 año y, para el resto del trabajo, se consideraron evaluables los que no cumplieran los siguientes

criterios: edad menor de un año, la utilización de tratamiento previo y la pérdida del seguimiento.

Las variables de interés buscadas fueron, para el análisis de las características clínicas y demográficas, el recuento inicial de leucocitos, compromiso extramedular al momento del diagnóstico, distribución por edad y sexo. Para el análisis de las características biológicas, inmunofenotipo, citogenética y alteraciones genéticas recurrentes. Se analizaron, además, los parámetros de respuesta temprana al tratamiento (respuesta a prednisona al día 8, remisión morfológica en la médula ósea al día 15), estratificación por grupos de riesgo (alto, estándar o bajo riesgo de falla de respuesta al tratamiento según los criterios utilizados en los protocolos de tratamiento),^{16,17} SLE, intervalo libre de eventos (ILE), SG y causas de mortalidad, que incluían MRT.

Se definieron como eventos las fallas en inducción, recaídas, segunda enfermedad maligna y muertes durante la inducción y en remisión completa (RC). Para el estudio de la SG, se utilizó como evento la muerte por cualquier causa.

Se definió como MRT toda muerte ocurrida en cualquier momento luego de haberse iniciado el tratamiento que no se relacionara con recaída o segunda enfermedad. Si la muerte se había producido en el curso de una infección documentada en forma clínica o microbiológica, se asumió de causa infecciosa.

Se utilizaron como métodos estadísticos los cálculos de chi cuadrado y el test *Wilcoxon-rank sum*. La probabilidad de SLE, ILE y SG se analizaron utilizando el cálculo de Kaplan-Meier y sus comparaciones, con el test de *log-rank*.

El estudio fue aprobado por Comité de Ética del Hospital.

RESULTADOS

En el lapso reportado, se admitieron 1795 pacientes con diagnóstico de LLA menores de 19 años, de los cuales 54 (3%) presentaban SD. La totalidad de esta población se utilizó para comparar las características clínicas y demográficas. Dado que ningún paciente con SD fue menor de 1 año vs. 109 pacientes NSD-LLA, se excluyó a la población de infantes para el estudio de las características biológicas. Un paciente con SD-LLA se excluyó por haber recibido tratamiento previo. Para el resto de las variables analizadas, se evaluaron 53 pacientes con SD-LLA y 1491 pacientes NSD-LLA.

El análisis de las características clínicas y

demográficas solo demostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución por grupos etarios ($p=0,0189$) (Tabla 1, Figura 1), con una edad mediana mayor en los SD-LLA, debido a la ausencia de menores de un año. Tampoco se observaron diferencias significativas en el compromiso inicial de sitios extramedulares (evaluado con el compromiso inicial del sistema nervioso central mediante punción lumbar).

En el análisis comparativo de las características inmunofenotípicas y citogenéticas, se observó una diferencia significativa ($p < 0,0001$) (Figura 2). En los

SD-LLA, no se detectaron anomalías genéticas recurrentes asociadas a mal pronóstico, como la hipodiploidía, la translocación $t(9;22)$ y rearrreglos del cromosoma 11q23. Las relacionadas con buen pronóstico, como la hiperdiploidía y la translocación $t(12;21)$, se detectaron en menor proporción (11% en SD-LLA vs. 30% en NSD-LLA).

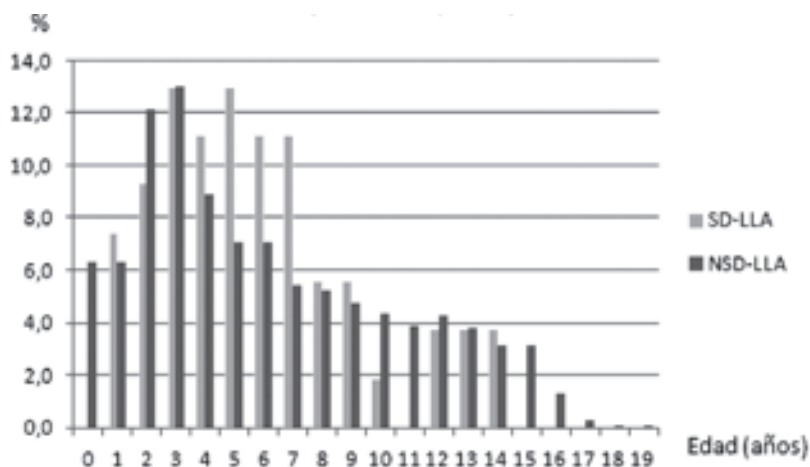
Con respecto a la trisomía adquirida en células leucémicas del cromosoma 21 (+21), fue detectada en un 14,6% de los NSD-LLA precursor B y en un 49% de los NSD-LLA que presentaban hiperdiploidía.

TABLA 1. Distribución de las características clínicas y demográficas de las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down ($n=54$) vs. leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down ($n=1741$)

	SD-LLA ($n=54$)	NSD-LLA ($n=1741$)	Valor de p
Edad:			
Rango	1 a. y 4 m.-14 a. y 7 m.	0 a. y 0 m.-16 a. y 11 m.	
Mediana	5 a. y 9 m.	5 a. y 7 m.	
< 1 año	$n=0$ (0%)	$n=109$ (6,3%)	$p=0,0189$
De 1 a 6 años	$n=29$ (53,7%)	$n=819$ (47,0%)	
> 6 años	$n=25$ (46,3%)	$n=809$ (46,5%)	
Sexo:			
Femenino	$n=23$ (42,6%)	$n=759$ (43,6%)	
Masculino	$n=31$ (57,4%)	$n=980$ (56,4%)	$p=0,88$
Recuento de leucocitos			
< 20 000/mm ³	$n=35$ (64,8%)	$n=1013$ (58,1%)	
> 20 000/mm ³	$n=19$ (35,2%)	$n=725$ (41,9%)	$p=0,10$

Leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down (SD-LLA); leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down (NSD-LLA); años (a); meses (m).

FIGURA 1. Distribución por rango etario de las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down ($n=54$) vs. leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down ($n=1741$)



Leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down (SD-LLA); leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down (NSD-LLA).

En lo referido a la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo pronóstico, se observó lo siguiente: riesgo alto de 7,4% vs. 20,9%; riesgo intermedio de 70,3% vs. 54,6%; riesgo estándar de 22,3% vs. 24,5%; SD-LLA vs. NSD-LLA, respectivamente ($p=0,036$), lo que confirmó el menor porcentaje de pacientes con SD-LLA en el grupo de alto riesgo. En cuanto a los parámetros de respuesta temprana al tratamiento, los pacientes con SD-LLA presentaron una mejor tasa de respuesta temprana a la primera semana de tratamiento con prednisona como monodroga: 98% en SD-LLA vs. 90% en NSD-LLA ($p=0,09$). En la evaluación de la médula ósea al día 15 intrainducción, se observó un 68% de pacientes con menos de 5% de blastos por microscopía óptica (criterio de RC por microscopía óptica) en SD-LLA vs. 64% en NSD-LLA ($p=0,15$).

En la evaluación de fin de inducción realizada al día 33, se observó una tasa significativamente menor de pacientes con SD-LLA que alcanzaron

la RC ($p < 0,0001$) asociado al aumento de muertes en inducción (13% en SD-LLA vs. 1,5% en NSD-LLA) (Tabla 2). Luego de la RC, los pacientes fallecidos fueron 13% en SD-LLA vs. 3,9% en NSD-LLA ($p=0,0074$). El 100% de las muertes en los SD-LLA fueron de causa infecciosa, mientras que, en los NSD-LLA, incluyeron otras causas, como síndrome de lisis tumoral agudo y hemorragias, entre las más frecuentes.

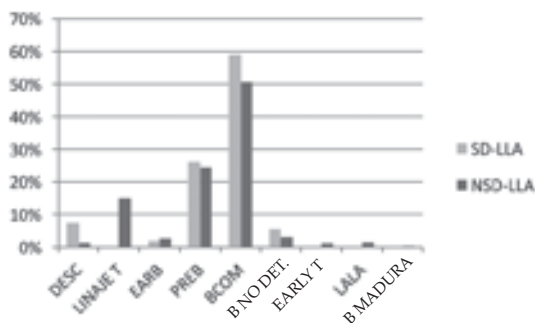
La tasa de recaídas fue similar en ambos grupos: 20,4% en SD-LLA vs. 19,7% en NSD-LLA ($p=0,6894$). No se observaron segundas neoplasias en los pacientes con SD-LLA.

La SLE y el ILE fueron significativamente menores en los pacientes con SD-LLA, $p=0,006$ y $p=0,0297$, respectivamente (Figura 3). La SG en SD-LLA fue de 49(+9)%. La media de seguimiento de los SD fue de 54 meses (rango: 15-189).

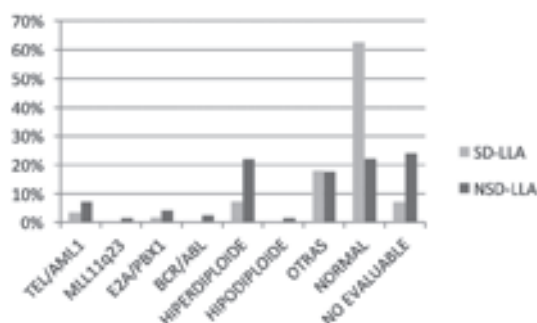
Dentro del grupo SD-LLA, se analizó el ILE clasificando a los pacientes de acuerdo con diferentes grupos de edades, y se observaron

FIGURA 2. Distribución por inmunofenotipo y anomalías citogenéticas recurrentes de las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down ($n=54$) vs. leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down ($n=1632$) mayores de un año

a. Distribución por inmunofenotipo



b. Distribución por anomalías citogenéticas recurrentes



Leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down (SD-LLA); leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down (NSD-LLA); pro-B (EARB): inmunofenotipo pro-B; pre-B (PREB): inmunofenotipo pre-B; B común (BCOM); B no determinado (B no det.); linaje ambiguo (LALA); desconocido (DESC.).

TABLA 2. Respuesta a la inducción de las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down ($n=53$) vs. leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down ($n=1491$) evaluables mayores de 1 año

Pacientes	SD-LLA ($n=53$)			NSD-LLA ($n=1491$)		
	RC	Muertes en inducción	M2/M3	RC	Muertes en inducción	M2/M3
Número	46	7	0	1446	22	23
Porcentaje	86,8	13,2	0	96,98	1,48	1,54

Leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down (SD-LLA); leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down (NSD-LLA); remisión completa (RC); médula ósea sin criterio de remisión completa, con > 5% blastos por microscopía óptica (M2/M3).

intervalos inferiores en los niños de 6 a 9 años ($p=0,7885$). También se observó una tendencia a una mejor SLE de los SD-LLA en los últimos 10 años de tratamiento, aunque la diferencia no resultó significativa ($p=0,18$) (Figura 4). Este resultado se asoció a la menor MRT de 40% vs. 15% y mayores tasas de RC de 45% vs. 64%, protocolos LLA 90/96 vs. ALLIC 2002/2009, respectivamente.

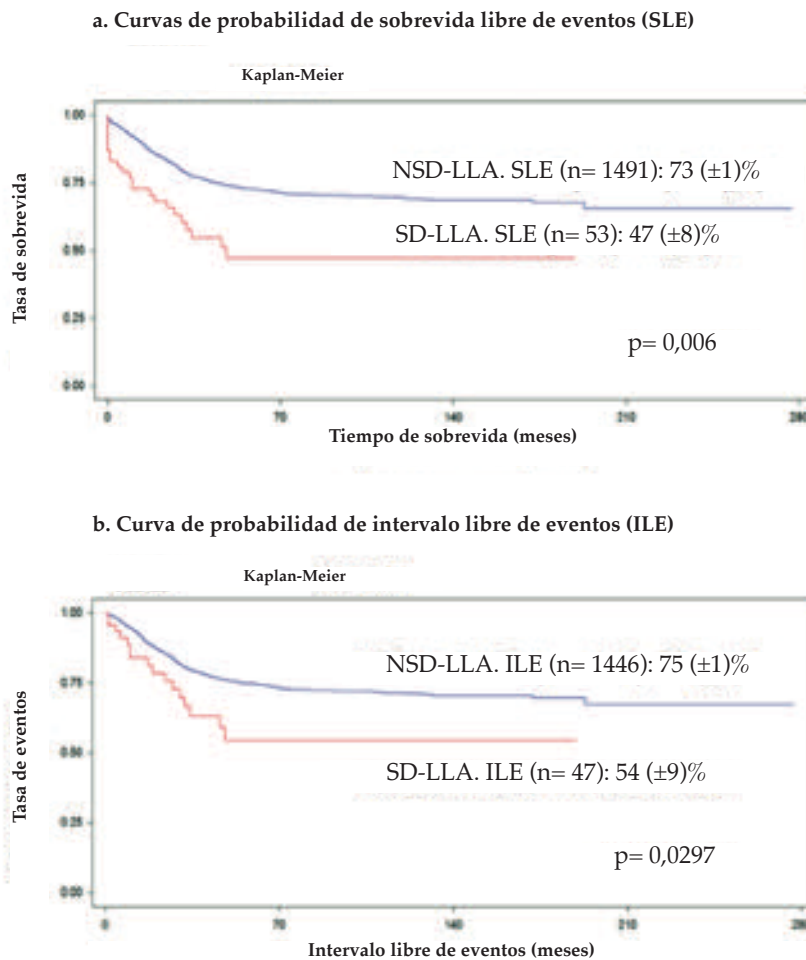
DISCUSIÓN

Tal como lo describe la literatura, en el presente estudio, se han hallado diferencias clínicas y biológicas entre los pacientes con SD-LLA y NSD-LLA. Sin embargo, la mortalidad aumentada en los SD-LLA no se puede relacionar

con diferencias en la prevalencia de algún factor utilizado en la actualidad para la estratificación de riesgo de sobrevida para esta patología, pero sí con la mayor mortalidad relacionada con el tratamiento.

Los pacientes con SD tienen riesgo aumentado de desarrollar leucemias agudas, con una incidencia para la LLA de 1/300 niños con SD vs. 1/3500 en NSD.¹ Mientras que las leucemias mieloblásticas agudas en los niños con SD se caracterizan por la presencia de la mutación preleucémica adquirida del gen *GATA-1*, las bases genéticas que llevarían al desarrollo de los SD-LLA no son claras. Se postula que la trisomía constitucional del cromosoma 21 generaría una alteración de la hematopoyesis y alteraría tanto su

FIGURA 3. Curvas de probabilidad de sobrevida libre de eventos e intervalo libre de eventos de las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down ($n=1491$) y las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down ($n=53$) evaluables mayores de un año



Leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down (SD-LLA); leucemias linfoblásticas agudas en pacientes sin síndrome de Down (NSD-LLA).

microambiente como las células precursoras, que explicaría el aumento de incidencia de LLA en pacientes con SD.^{6,22} Interesantemente, la trisomía del cromosoma 21 es la anomalía numérica adquirida más común en las células leucémicas, que se presenta, tal como se observa en nuestro estudio, en el 20%, ya sea sola o combinada.²³

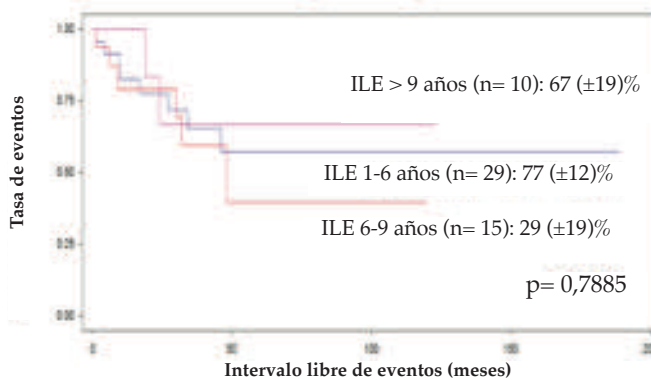
Las características clínicas y biológicas de los casos analizados en este estudio coinciden con lo descrito previamente en la literatura, así como la menor SLE e ILE en los pacientes con SD-LLA. Hay que tener presente que estos dos últimos hallazgos no pueden atribuirse a un mayor número de recaídas, sino a una incrementada tasa de MRT. La SG de los pacientes con SD-LLA fue similar a la SLE, explicable por la dificultad

de rescatar a estos pacientes, dada la intensidad de tratamiento que se necesita para alcanzar una segunda remisión en las recaídas.

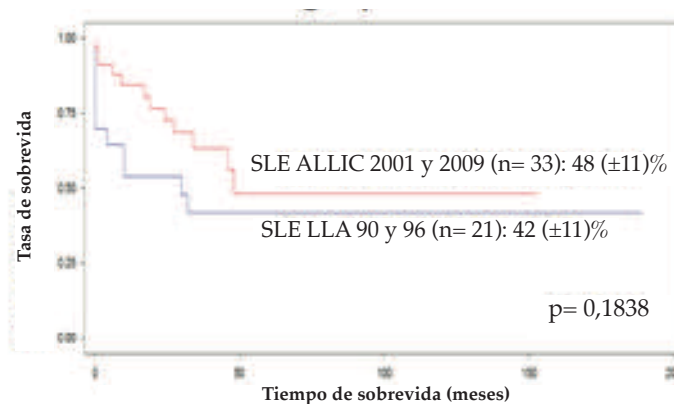
En los distintos protocolos para el tratamiento de la LLA pediátrica, se ha reportado una MRT de 2-4%. En los pacientes con SD, se asoció la incrementada MRT tanto a la mayor toxicidad a la quimioterapia como a la mayor susceptibilidad a infecciones. Está descrito que la toxicidad gastrointestinal, la mucositis por metotrexato y las alteraciones hematológicas (mayor y más prolongada mielosupresión) son más frecuentes y graves en los pacientes con SD-LLA, comparativamente con los pacientes NSD-LLA.^{6,24-26} Sin embargo, se ha estudiado la citotoxicidad *in vitro* de los blastos de SD-LLA y

FIGURA 4. Curvas de probabilidad de intervalo libre de eventos según el rango etario y sobrevida libre de eventos según el protocolo de tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas en pacientes con síndrome de Down evaluables (n= 53)

a. Curvas de probabilidad de intervalo libre de eventos (ILE) según el rango etario



b. Curvas de probabilidad de sobrevida libre de eventos (SLE) según el protocolo de tratamiento



no se ha encontrado mayor sensibilidad a distintos agentes quimioterápicos.²⁷ Tampoco se ha observado una tasa aumentada de cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclínicos.²⁴ En nuestro estudio, no se ha observado MRT asociada exclusivamente a la toxicidad por quimioterapia, sino, en su totalidad, a infecciones, y estas muertes se presentan distribuidas en forma homogénea en todas las fases del tratamiento, tal como lo describe la literatura.^{3,8} La inmunodeficiencia, junto con las alteraciones respiratorias y cardíacas que se asocian al SD, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones graves. Como se mencionó anteriormente, la trisomía constitucional del cromosoma 21 altera el desarrollo de los linfocitos B, lo que genera una moderada disgammaglobulinemia, además de provocar de moderada a grave disfunción de los linfocitos T.⁹ Las recomendaciones consensuadas para este grupo de pacientes sugieren un seguimiento clínico exhaustivo durante todo el tratamiento, inclusive el mantenimiento; mayores controles durante los períodos de neutropenia prolongada; tratamiento antibiótico agresivo durante la sospecha de infecciones, inclusive en ausencia de fiebre o neutropenia; inmunización contra influenza de la familia; tratamiento con gammaglobulinas endovenosas en los niños con hipogammaglobulinemia baja o moderada y profilaxis antibiótica.⁹

Distintas anomalías en la expresión génica fueron asociadas al peor pronóstico de los pacientes con SD. Aproximadamente, el 60% de los SD-LLA presentan sobreexpresión del receptor de citoquinas similar al factor 2 (*cytokine receptor-like factor 2*; CRLF2, por sus siglas en inglés)^{3,6,8,28} vs. 5% de los NSD-LLA, pero, a diferencia de lo que sucede en los NSD-LLA precursor B,²⁹ en los SD-LLA, no tiene valor pronóstico, aun si se asocia a mutaciones de la quinasa *JAK-2*.^{8,18,30,31} Las deleciones del gen *IKZF1* presente en el 30% de los SD-LLA¹¹⁻¹⁴ han demostrado tener valor pronóstico adverso en este grupo de pacientes, con una SG aproximadamente 40% menor para los pacientes con deleción del gen.^{3,17} El grupo del estudio de Ponte di Legno⁸ asoció las diferencias en la SLE por grupo etario con la edad media de la población con deleción del gen *IKZF1* y concluyó que la incidencia aumentada de esta mutación a mayor edad podría ser un factor genético que explicaría la menor SLE en los pacientes de 6-9 años. En nuestro reporte, se observó también una SLE menor en este grupo etario, pero no se pudo analizar la presencia de deleciones del gen

IKZF1 en nuestra población.

El riesgo aumentado de morbilidad observado en los pacientes con SD genera dificultades en el diseño de los esquemas de tratamiento por la necesidad de realizar adecuaciones de los distintos protocolos internacionales para tratar de lograr un equilibrio entre la mejoría de la SLE y SG y la disminución de la MRT.³² Es destacable que el 40-50% de los pacientes con SD requiere modificaciones del tratamiento (descenso de más del 20% de la dosis de quimioterapia o prolongación de más de 20% de las fases del tratamiento), lo que podría incidir negativamente en la sobrevida al aumentar las chances de recaídas.^{8,9,24,33} En los últimos protocolos de tratamiento utilizados en nuestro reporte, se ha observado una mejoría en la SLE relacionada con la menor MRT. Dado que las MRT no suceden en una fase particular del tratamiento, se ha concordado en que no se justificaría disminuir las dosis de quimioterapia.⁸ Sí existe consenso en la literatura sobre la necesidad de reducción de la dosis del metotrexato en el primer bloque de tratamiento con el aumento gradual según la tolerancia.⁹ Así mismo, la menor MRT, gracias al mejor soporte clínico en los últimos años, permitió el uso de tratamientos intensivos adecuados al riesgo, lo que aumentó el número alcanzado de pacientes en RC con SD-LLA.

Las perspectivas a futuro para este grupo de pacientes son la incorporación del análisis de nuevos factores de riesgo, como la mutación del gen *IKZF1*, y la necesidad de desarrollar guías institucionales de soporte clínico, siguiendo las últimas recomendaciones consensuadas en los grupos de referencia internacionales.

CONCLUSIONES

Este estudio confirma que los pacientes con SD-LLA presentan características clínicas y citogenéticas propias. Se corrobora que los pacientes con SD y edad comprendida entre 6 y 9 años tienen una tendencia a presentar sobrevida inferior.

Si bien los niños con SD-LLA tuvieron mejor respuesta inicial al tratamiento, la SLE e ILE fueron significativamente menores por la alta MRT, exclusivamente por sepsis. ■

REFERENCIAS

1. Lange B. The Management of Neoplastic Disorders of Haematopoeisis in Children with Down's Syndrome. *Br J Haematol* 2010;110(3):512-24.
2. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia

- and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355(9199):165-9.
3. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Outcome of Down syndrome associated acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol. *Br J Haematol* 2014;165(4):552-5.
 4. Lundin C, Forestier E, Klarskov Andersen M, et al. Clinical and genetic features of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome in the Nordic countries. *J Hematol Oncol* 2014;7:32.
 5. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2010;116(7):1045-50.
 6. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014;167(5):587-99.
 7. James R, Lightfoot T, Simpson J, et al. Acute leukemia in children with Down's syndrome: the importance of population based study. *Haematologica* 2008;93(8):1262-3.
 8. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014;123(1):70-7.
 9. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood* 2014;123(1):35-40.
 10. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood* 2008;111(3):1575-83.
 11. Maloney KW, Taub JW, Ravindranath Y, et al. Down Syndrome Preleukemia and Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):121-37.
 12. Hanada I, Terui K, Ikeda F, et al. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(11):902-10.
 13. Attarbaschi A, Morak M, Cario G, et al. Treatment outcome of CRLF2-rearranged childhood acute lymphoblastic leukaemia: a comparative analysis of the AIEOP-BFM and UK NCRI-CCLG study groups. *Br J Haematol* 2012;158(6):772-7.
 14. Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia* 2012;26(10):2204-11.
 15. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 2008;113(3):515-21.
 16. Felice M, Rossi J, Gallego M, et al. No Advantage of a Rotational Continuation Phase in Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood Treated With a BFM Back-Bone Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):47-55.
 17. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32(3):174-84.
 18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
 19. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposal for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9(10):1783-6.
 20. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ, et al. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Switzerland: S. Karger; 2009.
 21. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901-28.
 22. De Vita S, Canzonetta C, Mulligan C, et al. Trisomic dose of several chromosome 21 genes perturbs haematopoietic stem and progenitor cell differentiation in Down's syndrome. *Oncogene* 2010;29(46):6102-14.
 23. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113(12):2619-28.
 24. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A, et al. Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):14-9.
 25. Rabin KR, Smith J, Kozinetz CA. Myelosuppression and infectious complications in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(4):633-5.
 26. Buitenkamp TD, Mathôt RA, de Haas V, et al. Methotrexate-induced side effects are not due to differences in pharmacokinetics in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95(7):1106-13.
 27. Valle M, Plon SE, Rabin KR. Differential in vitro cytotoxicity does not explain increased host toxicities from chemotherapy in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2009;33(2):336-9.
 28. Ensor HM, Schwab C, Russell LJ, et al. Demographic, clinical, and outcome features of children with acute lymphoblastic leukemia and CRLF2 deregulation: results from the MRC ALL97 clinical trial. *Blood* 2011;117(7):2129-36.
 29. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115(26):5312-21.
 30. Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;114(13):2688-98.
 31. Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, et al. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113(3):646-8.
 32. Maloney KW. Acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome: an updated review. *Br J Haematol* 2011;155(4):420-5.
 33. Bohnstedt C, Levinsen M, Rosthøj S, et al. Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013;27(4):866-70.

Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without Down syndrome

Carla L. Pennella, M.D.^a, Jorge G. Rossi, Ph.D.^b, Edgardo M. Baialardo, Biochemist^c,
Cristina N. Alonso, Ph.D.^b, Myriam R. Gütter, M.D.^a,
Cristian G. Sánchez La Rosa, M.D.^a, Natalia C. Millán, M.D.^a,
Elizabeth M. Alfaro, M.D.^a, Pedro A. Zubizarreta, Ph.D.^a and María S. Felice, Ph.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Children with Down syndrome (DS) more commonly have acute lymphoblastic leukemia (ALL) and a lower survival rate than those without Down syndrome (WDS). We analyzed the clinical, demographic, and biological characteristics and treatment response of children with DS-ALL versus those WDS-ALL. Patients and methods: Patients with ALL between January 1990 and November 2016. The demographic and biologic characteristics and treatment response were compared using the χ^2 and Wilcoxon rank-sum tests. The overall survival and event-free interval (EFI) were analyzed using the Kaplan-Meier and log-rank tests.

Results. 1795 patients were included; 54 had DS. Patients with DS-ALL were older ($p=0.0189$). All had B-cell precursor immunophenotype and a lower incidence of recurrent abnormalities ($p<0.0001$). They showed a better response rate to prednisone ($p=0.09$) and a higher mortality in induction and complete remission ($p<0.0001$). All deaths of patients with DS-ALL were treatment-related. The event-free survival (EFS) was 47% ($\pm 8\%$) versus 73% ($\pm 1\%$) ($p=0.006$) and the EFI was 54% ($\pm 9\%$) versus 75% ($\pm 1\%$) ($p=0.0297$) among patients with DS-ALL versus those WDS-ALL, respectively. The rate of relapse was similar in both groups ($p=0.6894$). The EFI of patients with DS-ALL was lower in the group aged 6-9 years: 39% ($\pm 19\%$) ($p=0.7885$).

Conclusions. A lower survival was observed among children aged 6-9 years with DS-ALL. Although these children showed a better early response, their EFS and EFI were lower due to treatment-related mortality.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, Down syndrome, prognosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e500>

- a. Department of Hematology and Oncology.
 - b. Department of Immunology.
 - c. Department of Genetics.
- Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan,"
Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

Carla L. Pennella, M.D.:
carlapen@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 8-22-2017

Accepted: 1-2-2018

To cite: Pennella CL, Rossi JG, Baialardo EM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: Comparative analysis versus patients without Down syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e500-e507.

GLOSSARY

EFI: Event-free interval.

ALL: Acute lymphoblastic leukemia.

TRMM: treatment-related mortality and morbidity.

CR: Complete remission.

WDS: Without Down syndrome.

DS: Down syndrome.

OS: Overall survival.

EFS: Event-free survival.

INTRODUCTION

Patients with Down syndrome (DS) have a 10-to-35-times higher risk for developing acute leukemias.^{1,2} Although these patients have been adequately characterized for having a better prognosis among those with acute myeloid leukemia, patients with DS and acute lymphoblastic leukemia (DS-ALL) have a lower survival rate than those without DS and ALL (WDS-ALL).

Patients with DS-ALL account for 3% of all ALL cases.³⁻⁵ Although no significant differences have been described in terms of demographic or baseline clinical characteristics,^{4,5} the diagnosis of children with DS younger than 1 year is unusual.^{4,6} Children with DS-ALL almost exclusively have B-cell precursor immunophenotype; T-cell and mature B-cell immunophenotypes are uncommon.⁵⁻⁷ A normal G-banding karyotype has been observed in 40% of these patients versus 10-20% of those WDS-ALL.^{4,8} No association has been established between the lower survival rate and recurrent cytogenetic abnormalities of prognostic value.^{3-5,7-10} Recently, the *IKZF1* gene deletion, present in 30% of

patients with DS-ALL, has been associated with a lower survival.^{3,11-14}

No significant differences have been reported in the early treatment response and the distribution by risk group.^{5,15} However, patients with DS-ALL have a higher mortality rate¹⁵ with an overall survival (OS) and an event-free survival (EFS) that are 10-20% lower than in patients WDS. The worst prognosis has been attributed to a higher treatment-related morbidity and mortality (TRMM)^{3,8} and a higher relapse rate.⁸ No second malignancies have been described in patients with DS-ALL.^{4,15}

Not knowing the characteristics of prognostic value of these patients and searching for a balance between a lower TRMM and an increased relapse rate pose serious difficulties to adequately establish treatment intensity.

For the purpose of presenting other tools that will help to understand this subgroup of patients, the objective of this study was to analyze the clinical, demographic, and biological characteristics and the treatment response of patients with DS-ALL versus those WDS-ALL.

POPULATION AND METHODS

This was a retrospective, observational study. The study initially included all patients diagnosed with ALL, younger than 19 years, and admitted to Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" between January 1990 and November 2016. All patients were enrolled into four consecutive treatment protocols: ALL-90, ALL-96, Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental (ALLIC) 2002, and ALLIC 2009.^{16,17} The treatment was adapted to the risk group based on the criteria for each study. In all cases, diagnosis was made by light microscopy, flow cytometry, G-banding, and reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in accordance with the methods previously described for such determinations.¹⁸⁻²¹

No exclusion criteria were applied to analyze the clinical and demographic characteristics. For the analysis of biological characteristics, children younger than 1 year were excluded. For the rest of the study analyses, children who did not meet the following criteria were considered eligible for assessment: age younger than 1 year, receiving a previous treatment, and lost-to-follow-up.

The outcome measures assessed for the analysis of clinical and demographic characteristics were baseline leukocyte count, extramedullary involvement at the time of

diagnosis, and distribution by age and sex. For the analysis of biological characteristics, immunophenotype, cytogenetics, and recurrent genetic abnormalities were used. In addition, early treatment response (response to prednisone by Day 8, morphologic remission in the bone marrow by Day 15), stratification by risk group (high, standard or low risk of lack of treatment response according to the criteria implemented in the treatment protocols),^{16,17} EFS, event-free interval (EFI), OS, and mortality causes, including TRMM, were analyzed.

Induction failure, relapse, a second malignancy, death in induction and complete remission (CR) were defined as events. To analyze OS, death by any cause was defined as an event.

TRMM was defined as any death occurring at any time following treatment initiation and not related to a relapse or second malignancy. If death occurred in the course of a clinically or microbiologically documented infection, the cause was considered to be infectious.

The statistical methods used were the χ^2 test and the Wilcoxon rank-sum test. The probability of EFS, the EFI, and the OS were analyzed using the Kaplan-Meier test, and comparisons were made with the log-rank test.

The study was approved by the hospital's Ethics Committee.

RESULTS

In the reported period, 1795 patients diagnosed with ALL and younger than 19 years were admitted; of these, 54 (3%) had DS. The entire population was used to compare the clinical and demographic characteristics. Since no patient with DS was younger than 1 year versus 109 patients WDS-ALL, the infant population was excluded from the analysis of biological characteristics. A patient with DS-ALL was excluded because he had received previous treatment. For the analysis of the other outcome measures, 53 patients with DS-ALL and 1491 patients WDS-ALL were included.

The analysis of clinical and demographic characteristics only showed statistically significant differences in the distribution by age group ($p=0.0189$) (Table 1, Figure 1), with an older median age among patients with DS-ALL due to the absence of children younger than 1 year. Also, no significant differences were observed in the initial extramedullary involvement (assessed with the initial involvement of the central nervous system by lumbar tap).

The comparison of immunophenotypic and cytogenetic characteristics showed a significant difference ($p < 0.0001$) (Figure 2). Among patients with DS-ALL, no recurrent genetic abnormalities were detected in association with a poor prognosis, such as hypodiploidy, translocation t(9;22), and rearrangements on chromosome 11q23. The ones associated with an adequate prognosis, such as hyperdiploidy and translocation t(12;21), were detected in a lower proportion (11% of patients with DS-ALL versus 30% of those WDS-ALL).

The acquired trisomy 21 in leukemia cells (+21) was detected in 14.6% of patients WDS who had B-cell precursor ALL and in 49% of those WDS-ALL who had hyperdiploidy.

The following was observed in relation to the stratification of patients by prognostic risk group: a high risk of 7.4% versus 20.9%; an intermediate

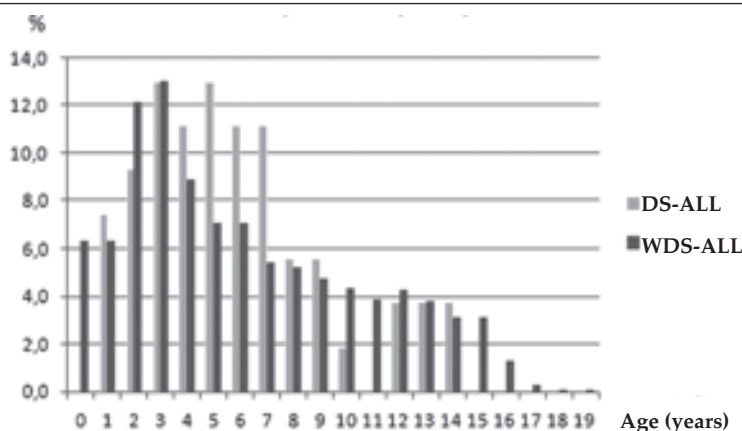
risk of 70.3% versus 54.6%; a standard risk of 22.3% versus 24.5%; DS-ALL versus WDS-ALL, respectively ($p= 0.036$), which confirmed the lower percentage of patients with DS-ALL in the high risk group. In relation to the parameters of early treatment response, patients with DS-ALL showed a better early response in the first week of prednisone monotherapy: 98% for patients with DS-ALL versus 90% for those WDS-ALL ($p= 0.09$). The assessment of bone marrow on Day 15 after starting induction showed that 68% of patients with DS-ALL had less than 5% of blast cells by light microscopy (CR criteria by light microscopy) versus 64% of those WDS-ALL ($p= 0.15$).

The assessment at the end of induction on Day 33 showed a significantly lower rate of patients with DS-ALL who achieved CR ($p < 0.0001$) in association with the increased number of deaths in induction (13% in patients with DS-ALL versus

TABLE 1. Distribution of clinical and demographic characteristics of acute lymphoblastic leukemia among patients with Down syndrome (n= 54) versus patients without Down syndrome (n= 1741)

	DS-ALL (n= 54)	WDS-ALL (n= 1741)	P value
Age			
Range	1 y. and 4 m.o.-14 y. and 7 m.o.	0 y. and 0 m.o.-16 y. and 11 m.o.	
Median	5 y. and 9 m.o.	5 y. and 7 m.o.	
< 1 year old	n= 0 (0%)	n= 109 (6.3%)	p= 0.0189
1-6 years old	n= 29 (53.7%)	n= 819 (47.0%)	
> 6 years old	n= 25 (46.3%)	n= 809 (46.5%)	
Sex			
Female	n= 23 (42.6%)	n= 759 (43.6%)	p= 0.88
Male	n= 31 (57.4%)	n= 980 (56.4%)	
Leukocyte count			
< 20 000/mm ³	n= 35 (64.8%)	n= 1013 (58.1%)	p= 0.10
> 20 000/mm ³	n= 19 (35.2%)	n= 725 (41.9%)	

FIGURE 1. Distribution of acute lymphoblastic leukemia by age range among patients with Down syndrome (n= 54) versus patients without Down syndrome (n= 1741)



Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome (DS-ALL); acute lymphoblastic leukemia in patients without Down syndrome (WDS-ALL).

1.5% in those WDS-ALL) (Table 2). Following CR, 13% of patients with DS-ALL died versus 3.9% of those WDS-ALL ($p= 0.0074$). One hundred percent of deaths among patients with DS-ALL were caused by an infection, whereas in the case of those WDS-ALL, the most common causes of death also included acute tumor lysis syndrome and hemorrhage.

The rate of relapse was similar in both groups: 20.4% in patients with DS-ALL versus 19.7% in those WDS-ALL ($p= 0.6894$). No second malignancies were described in patients with DS-ALL.

The EFS and EFI were significantly lower among the patients with DS-ALL, $p= 0.006$ and $p= 0.0297$, respectively (Figure 3). The OS of patients with DS-ALL was 49% (+ 9%). The mean duration of follow-up of patients with DS was 54 months (range: 15-189).

Within the DS-ALL group, the EFI was analyzed by classifying patients by age group; lower intervals were observed in children aged 6-9 years ($p= 0.7885$). Also, a tendency towards

an improved EFS was observed among patients with DS-ALL in the last 10 years of treatment, although such difference was not significant ($p= 0.18$) (Figure 4). This result was associated with a lower TRMM of 40% versus 15% and with higher rates of CR of 45% versus 64% in the ALL-90/-96 protocols versus ALLIC 2002/2009 protocols, respectively.

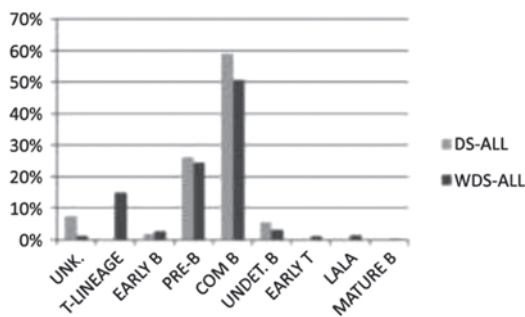
DISCUSSION

As described in the bibliography, this study found clinical and biological differences between patients with DS-ALL and those WDS-ALL. However, it is not possible to correlate the increased mortality of patients with DS-ALL to differences in the prevalence of certain factors used at present for the risk stratification of survival for this disease but to the higher treatment-related mortality.

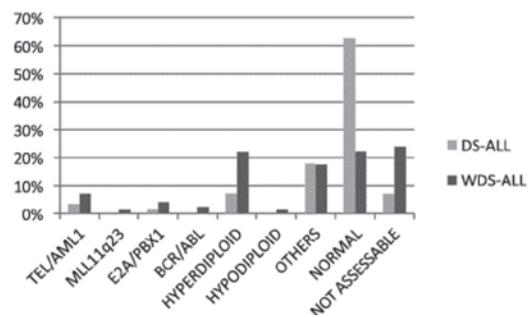
Patients with DS had an increased risk for acute leukemia, and the incidence of ALL is 1/300 children with DS versus 1/3500 children WDS.¹ Although acute myeloblastic leukemia

FIGURE 2. Distribution of acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype and recurrent cytogenetic abnormalities among patients with Down syndrome ($n= 54$) versus patients without Down syndrome ($n= 1632$) older than 1 year

a. Distribution by immunophenotype



b. Distribution by recurrent cytogenetic abnormalities



Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome (DS-ALL); acute lymphoblastic leukemia in patients without Down syndrome (WDS-ALL); pro-B (EARLY B): pro-B immunophenotype; pre-B (PRE-B): pre-B immunophenotype; common B (COM B); undetermined B (undet. B); ambiguous lineage (LALA); unknown (UNK.).

TABLE 2. Response of acute lymphoblastic leukemia to induction among patients with Down syndrome ($n= 53$) versus patients without Down syndrome ($n= 1491$) eligible for assessment and older than 1 year

Patients	DS-ALL (n= 53)			WDS-ALL (n= 1491)		
	CR	Deaths in induction	M2/M3	CR	Deaths in induction	M2/M3
Number	46	7	0	1446	22	23
Percentage	86.8	13.2	0	96.98	1.48	1.54

Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome (DS-ALL); acute lymphoblastic leukemia in patients without Down syndrome (WDS-ALL); complete remission (CR); bone marrow not meeting complete remission criterion, > 5% blast cells by light microscopy (M2/M3).

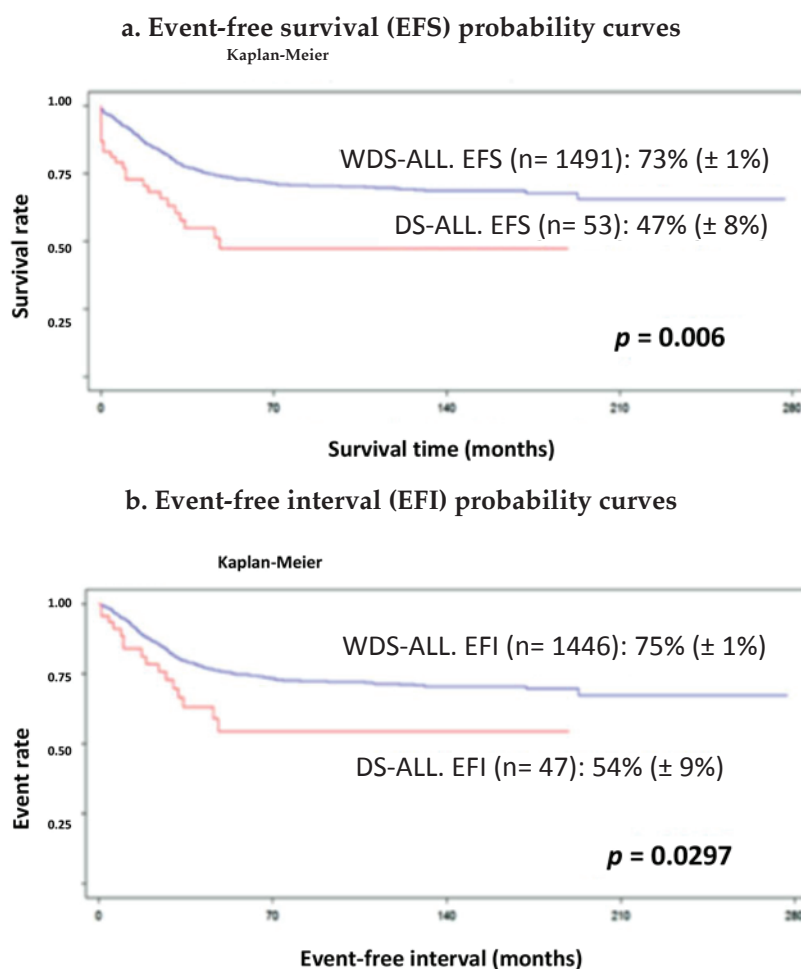
in children with DS is characterized by the presence of a GATA-1 gene mutation acquired pre-leukemia, the genetic bases that may lead to the development of DS-ALL are unclear. It has been proposed that constitutional trisomy 21 may cause an alteration of hematopoiesis and thus alter its microenvironment as much as precursor cells, which may account for the increased incidence of ALL in patients with DS.^{6,22} Interestingly, trisomy 21 is the most commonly acquired numerical abnormality in leukemia cells, which occurs, as observed in our study, in 20% of patients, either alone or combined.²³

The clinical and biological characteristics of the cases analyzed in this study are consistent with those previously described in the bibliography, as well as the lower EFS and EFI among patients with DS-ALL. It is worth noting that these last

two findings cannot be attributed to a higher number of relapses but to an increased rate of TRMM. The OS of patients with DS-ALL was similar to the EFS, which may be explained by the difficulty of rescuing these patients due to the treatment intensity required to achieve a second remission following a relapse.

The different protocols for the treatment of pediatric ALL have reported that the TRMM was 2-4%. Among patients with DS, the increased TRMM was associated with a higher level of chemotherapy toxicity and an increased susceptibility to infections. Gastrointestinal toxicity, methotrexate-induced mucositis, and hematological disorders (higher and more prolonged myelosuppression) are more common and severe among patients with DS-ALL compared to those WDS-ALL.^{6,24-26} However,

FIGURE 3. Event-free survival and event-free interval probability curves of acute lymphoblastic leukemia among patients with Down syndrome (n= 1491) and patients without Down syndrome (n= 53) eligible for assessment and older than 1 year



Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome (DS-ALL); acute lymphoblastic leukemia in patients without Down syndrome (WDS-ALL).

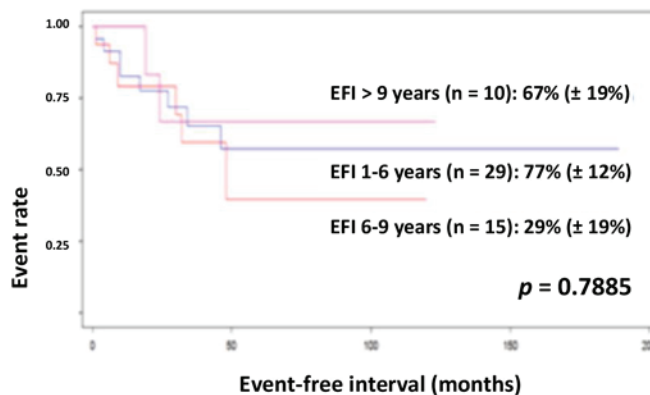
the in vitro cytotoxicity of blast cells has been studied in DS-ALL but a higher sensitivity to different chemotherapy agents has not been observed.²⁷ An increased rate of cardiotoxicity in association with anthracycline use has not been observed either.²⁴ In our study, we did not observe TRMM exclusively associated with chemotherapy toxicity; on the contrary, all deaths were associated with infections and were homogeneously distributed across all treatment stages, as described in the bibliography.^{3,8} Immunodeficiency, together with respiratory and heart disorders associated with DS, increases the risk for severe complications. As mentioned before, constitutional trisomy 21 alters the development of B-cells, which causes moderate dysgammaglobulinemia and

also moderate or severe T-cell disorder.⁹ The consensual recommendations for this group of patients suggest a strict clinical follow-up during the entire treatment, including maintenance; stronger controls during prolonged neutropenia; aggressive antibiotics for suspected infections, even if there is no fever or neutropenia; influenza vaccination for family members; IV gamma globulin treatment for children with low or moderate hypogammaglobulinemia; and antibiotic prophylaxis.⁹

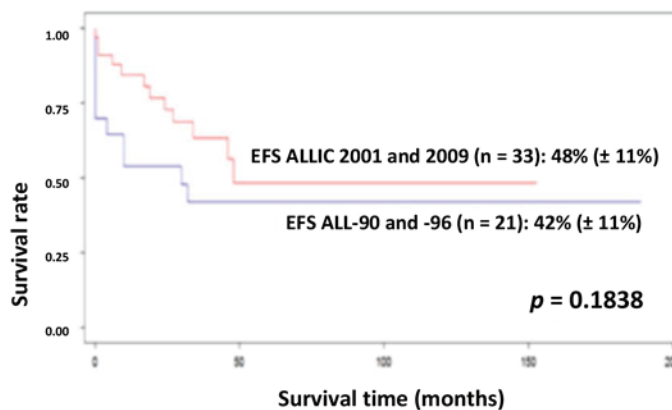
Different abnormalities in gene expression have been associated with a worse prognosis in patients with DS. Approximately 60% of patients with DS-ALL had cytokine receptor-like factor 2 (CRLF2) overexpression^{3,6,8,28} versus 5% of those WDS-ALL; however, unlike what has been

FIGURE 4. Event-free interval probability curves by age range and event-free survival probability curves by treatment protocol of acute lymphoblastic leukemia among patients with Down syndrome (n= 53)

a. Event-free interval (EFI) probability curves by age range



b. Event-free survival (EFS) probability curves by treatment protocol



Acute lymphoblastic leukemia among patients with Down syndrome (DS-ALL); ALLIC: Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental.

observed in patients WDS and B-cell precursor ALL,²⁹ this lacks prognostic value among those with DS-ALL, even if it is associated with JAK-2 kinase mutations.^{8,18,30,31} *IKZF1* gene deletions, present in 30% of patients with DS-LLA,¹¹⁻¹⁴ have demonstrated an adverse prognostic value in this group of patients, with an OS approximately 40% lower for patients with gene deletion.^{3,17} The Ponte di Legno study group⁸ associated the differences in the EFS by age group with the mean age of the population with *IKZF1* gene deletions and concluded that the increased incidence of this mutation at an older age may be a genetic factor that would account for the lower EFS in patients aged 6-9 years. In our report, a lower EFS was also observed in this age group, but it was not possible to analyze the presence of *IKZF1* gene deletions in our population.

The increased risk for morbidity and mortality observed in patients with DS hinders the possibility of designing treatment schemes because it is necessary to adapt the different international protocols so as to achieve a balance between an improved EFS and OS and a reduced TRMM.³² It is worth noting that 40-50% of patients with DS require treatment modifications (a reduction of more than 20% of the chemotherapy dose or an extension of more than 20% of treatment stages), which may have a negative impact on survival by increasing the possibility of a relapse.^{8,9,24,33} The most recent treatment protocols included in our report have demonstrated an improved EFS in relation to a reduced TRMM. Since TRMM does not occur in a particular treatment stage, it has been agreed that it would not be justified to reduce the chemotherapy dose.⁸ There is consensus in the bibliography that it is necessary to reduce the dose of methotrexate during the first treatment course with a gradual increase based on tolerance.⁹ Also, a reduced TRMM, which has resulted from a better clinical support over recent years, has brought about the use of intensive treatments that are adequate to the risk, thus increasing the number of patients with DS-ALL who achieve CR.

The future prospects for this group of patients are the analysis of new risk factors, such as *IKZF1* gene mutation, and the need to develop institutional clinical support guidelines in accordance with the latest consensual recommendations for international reference groups.

CONCLUSIONS

This study confirms that patients with DS-ALL have their own set of clinical and cytogenetic characteristics. It corroborates that patients with DS in the age range between 6 and 9 years old tend to have a lower survival rate.

Although children with DS-ALL showed a better initial treatment response, their EFS and EFI were significantly lower due to the high TRMM, exclusively in relation to sepsis. ■

REFERENCES

1. Lange B. The Management of Neoplastic Disorders of Haematopoiesis in Children with Down's Syndrome. *Br J Haematol* 2010; 110(3):512-24.
2. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000; 355(9199):165-9.
3. Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Outcome of Down syndrome associated acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol. *Br J Haematol* 2014; 165(4):552-5.
4. Lundin C, Forestier E, Klarskov Andersen M, et al. Clinical and genetic features of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome in the Nordic countries. *J Hematol Oncol* 2014; 7:32.
5. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, et al. Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2010; 116(7):1045-50.
6. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. *Br J Haematol* 2014; 167(5):587-99.
7. James R, Lightfoot T, Simpson J, et al. Acute leukemia in children with Down's syndrome: the importance of population based study. *Haematologica* 2008; 93(8):1262-3.
8. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014; 123(1):70-7.
9. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood* 2014; 123(1):35-40.
10. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B, et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood* 2008; 111(3):1575-83.
11. Maloney KW, Taub JW, Ravindranath Y, et al. Down Syndrome Preleukemia and Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(1):121-37.
12. Hanada I, Terui K, Ikeda F, et al. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53(11):902-10.
13. Attarbaschi A, Morak M, Cario G, et al. Treatment outcome of CRLF2-rearranged childhood acute lymphoblastic leukaemia: a comparative analysis of the AIEOP-BFM and UK NCRI-CCLG study groups. *Br J Haematol* 2012; 158(6):772-7.
14. Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, et al. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of *IKZF1* deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia* 2012; 26(10):2204-11.

15. Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Cancer* 2008; 113(3):515-21.
16. Felice M, Rossi J, Gallego M, et al. No Advantage of a Rotational Continuation Phase in Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood Treated With a BFM Back-Bone Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(1):47-55.
17. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014; 32(3):174-84.
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
19. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposal for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10):1783-6.
20. Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ, et al. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Switzerland: S. Karger; 2009.
21. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13(12):1901-28.
22. De Vita S, Canzonetta C, Mulligan C, et al. Trisomic dose of several chromosome 21 genes perturbs haematopoietic stem and progenitor cell differentiation in Down's syndrome. *Oncogene* 2010; 29(46):6102-14.
23. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009; 113(12):2619-28.
24. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A, et al. Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(1):14-9.
25. Rabin KR, Smith J, Kozinetz CA. Myelosuppression and infectious complications in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(4):633-5.
26. Buitenkamp TD, Mathôt RA, de Haas V, et al. Methotrexate-induced side effects are not due to differences in pharmacokinetics in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95(7):1106-13.
27. Valle M, Plon SE, Rabin KR. Differential in vitro cytotoxicity does not explain increased host toxicities from chemotherapy in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2009; 33(2):336-9.
28. Ensor HM, Schwab C, Russell LJ, et al. Demographic, clinical, and outcome features of children with acute lymphoblastic leukemia and CRLF2 deregulation: results from the MRC ALL97 clinical trial. *Blood* 2011; 117(7):2129-36.
29. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115(26):5312-21.
30. Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 114(13):2688-98.
31. Kearney L, Gonzalez De Castro D, Yeung J, et al. Specific JAK2 mutation (JAK2R683) and multiple gene deletions in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113(3):646-8.
32. Maloney KW. Acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome: an updated review. *Br J Haematol* 2011; 155(4):420-5.
33. Bohnstedt C, Levinsen M, Rosthøj S, et al. Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27(4):866-70.

Crecimiento físico en jóvenes futbolistas chilenos: propuesta de percentiles por edad cronológica y biológica

Physical growth in young Chilean football players: Proposal of percentiles based on chronological and biological age

Mg. Salustio Carrasco López,^{a,b} Dra. Rossana Gómez-Campos^c, Dr. Jorge Méndez Cornejo,^b Mg. Lautaro Morales,^b Mg. Camilo Urra-Albornoz^d y Dr. Marco Cossio-Bolaños^{b,e}

RESUMEN

Objetivos. a) Comparar el crecimiento físico con la referencia americana de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) 2012; b) analizar el crecimiento físico por edad cronológica y biológica; c) proponer curvas de crecimiento físico por edad cronológica y biológica.

Metodología. Se efectuó una investigación descriptiva (transversal) en jóvenes futbolistas de Chile sobre peso, estatura de pie y estatura sentada. Se compararon con las referencias del CDC-2012. Se desarrollaron percentiles por medio del método LMS.

Resultados. Se estudió a 642 jóvenes futbolistas chilenos de 13,0-18,9 años. Su peso corporal fue inferior al CDC desde los 13,0 hasta los 18,9 años ($p < 0,05$), mientras que, en la estatura, no hubo diferencias significativas a edades iniciales (13,0-13,9 y 14,0-14,9 años). Las diferencias empezaron a aparecer desde los 15,0 hasta los 18,9 años ($p < 0,05$). Por edad cronológica, el peso explicó 31%; la estatura de pie, 16% y estatura sentada, 0,09%, mientras que, por edad biológica, el peso explicó 51%; la estatura de pie, 40% y estatura sentada, 54%. Se desarrollaron percentiles por edad cronológica y biológica.

Conclusión. Estos jóvenes difieren en sus patrones de crecimiento físico en relación con el CDC-2012. Su evaluación refleja mejores porcentajes de explicación por edad biológica que por edad cronológica. Los percentiles propuestos pueden ser una alternativa para seguir la trayectoria de crecimiento físico de jóvenes futbolistas en contextos deportivos a corto, mediano y largo plazo.

Palabras clave: Crecimiento, neurodesarrollo, curvas de crecimiento, adolescentes, fútbol.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento físico es uno de los componentes más importantes de la práctica pediátrica para el control del niño sano y enfermo.¹ Su evaluación puede efectuarse a través de la técnica antropométrica no invasiva considerada como la más conveniente, simple y económica.²

Por lo general, las tablas de crecimiento físico se utilizan para detectar anomalías individuales en la trayectoria del crecimiento, así como para la investigación y monitorización de la salud pública.³ Esta información puede ayudar a entender la variabilidad y las tendencias seculares sobre el crecimiento de niños y adolescentes deportistas y no deportistas.

De hecho, la investigación biológica requiere documentación cuantitativa y/o cualitativa en relación con el tamaño morfológico, la forma, la composición corporal, los patrones de crecimiento y el desarrollo físico durante la infancia y la adolescencia,⁴ mientras que la investigación deportiva busca cuantificar las características morfológicas de los atletas de élite para relacionar la estructura corporal con el rendimiento deportivo.⁵ Además, puede ayudar a identificar y seleccionar a los jóvenes habilidosos que se encuentran involucrados en programas deportivos,⁶ a corto, mediano y largo plazo.

En general, para monitorizar el crecimiento físico de niños y adolescentes deportistas y no deportistas, son necesarias las

- a. Departamento de Educación Física, Facultad de Educación, Universidad de Concepción.
- b. Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad Católica del Maule, Talca.
- c. Universidad Autónoma de Chile, Talca.
- d. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Talca, Chile.
- e. Instituto de Deporte Universitario (IDUNSA), Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Perú.

Correspondencia:

Dr. Marco A. Cossio-Bolaños: mcossio1972@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 24-10-2017

Aceptado: 22-1-2018

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e508>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e508>

Cómo citar: Carrasco López S, Gómez-Campos R, Méndez Cornejo J, et al. Crecimiento físico en jóvenes futbolistas chilenos: propuesta de percentiles por edad cronológica y biológica. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e508-e514.

curvas de referencia. Hasta la fecha, diversas instituciones internacionales⁷⁻⁹ y algunos investigadores han publicado percentiles para evaluar el perfil antropométrico, físico y de composición corporal de deportistas adultos¹⁰ y futbolistas profesionales;¹¹ sin embargo, a nuestro entender, ningún estudio hasta hoy ha presentado valores de referencia para el crecimiento físico de jóvenes futbolistas e, inclusive, son escasos los estudios que describen los patrones de crecimiento físico de futbolistas entre regiones y países.¹²⁻¹⁵

La lógica de la comprensión de los gráficos de crecimiento es muy simple, por ejemplo, un niño de cualquier edad puede clasificarse en relación con otros de su misma edad y sexo para evaluar su estado de crecimiento inmediato;³ no obstante, su interpretación y análisis puede ser confundido por efectos de la maduración biológica, ya que la intensidad y la duración de la pubertad es específica para cada individuo y puede variar considerablemente entre los individuos,¹⁶ sobre todo, en futbolistas en etapa de crecimiento y desarrollo.

En consecuencia, en el deporte *amateur* y de base, la práctica común es agrupar a los niños en categorías de intervalos de dos años,¹⁷ lo que puede reflejar diferencias de crecimiento, maduración y, consecuentemente, ventajas de una mejor capacidad física entre los jugadores.¹⁸ Por lo tanto, estudiar el crecimiento físico en función de la edad cronológica y biológica puede proporcionar un punto de referencia común para reflejar la ocurrencia de las dimensiones del cuerpo en y entre los individuos.¹⁹

Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron los siguientes: a) comparar el crecimiento físico con la referencia americana de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) 2012; b) analizar el crecimiento físico por edad cronológica y biológica; c) proponer curvas de crecimiento físico por edad cronológica y biológica.

METODOLOGÍA

Participantes

Se efectuó un estudio descriptivo (transversal), en el que participaron jóvenes futbolistas habilidosos de Chile. Los jugadores fueron reclutados de dos clubes profesionales (Concepción y Talca) y de diez regiones de Chile, selecciones nacionales sub-12, sub-14, sub-16 y sub-18, los que participaron en un Campeonato

Nacional de Fútbol. La selección fue de tipo no probabilística (cuotas). El rango de edad de los jugadores osciló entre 13,0 y 18,9 años. El tamaño de la muestra fue el siguiente: 13,0-13,9, n= 46; 14,0-14,9, n= 80; 15,0-15,9, n= 111; 16,0-16,9, n= 142; 17,0-17,9, n= 183; y 18,0-18,9, n= 80.

Las selecciones de fútbol y los jugadores de ambos clubes profesionales entrenaban 3-5 sesiones por semana. La sesión de entrenamiento duraba 90-120 min¹ y participaban de una competición por semana (generalmente, los sábados). Se consideraron 4 posiciones de juego en el estudio: porteros (n= 72), defensas (n= 240), volantes (n= 220) y atacantes (n= 110). La edad biológica se presentó a los 15,1 ± 0,9 años de pico de velocidad de crecimiento (APVC).

Los presidentes de cada selección y clubes autorizaron la medición de las variables antropométricas. Los padres o tutores de los atletas jóvenes proporcionaron el consentimiento informado y los jugadores, el asentimiento. Se informó a los jugadores de la participación (voluntaria) y que podían retirarse en cualquier momento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile (UA 238/2014).

Se incluyeron en el estudio los jugadores que firmaron el consentimiento informado, los que eran de nacionalidad chilena y los que estaban entre los 13,0 y los 18,9 años de edad. Se excluyeron los que estaban lesionados y los que estaban fuera del rango de edad establecida.

Procedimientos

Las evaluaciones fueron realizadas antes de efectuar cualquier tipo de actividad física en el período de la mañana (de 8:00 a 11:00 horas) de lunes a viernes (2014-2016). Se evaluaron en las instalaciones de los clubes y en el centro de concentración donde se efectuó el Campeonato Nacional de Fútbol. Se acondicionó un ambiente para simular un laboratorio en el que se dispusieron los instrumentos necesarios para las mediciones. Las fechas de nacimiento (día, mes y año) fueron recabadas de las partidas de nacimiento de los jugadores.

Las evaluaciones antropométricas estuvieron a cargo de tres evaluadores capacitados y con alta experiencia. Estos siguieron los procedimientos estándar de Ross, Marfell-Jones.²⁰ Se evaluó el peso corporal (kg) utilizando una balanza electrónica (Tanita, United Kingdom, Ltd), con una escala de 0-150 kg y con precisión de 100 g. La altura de pie se evaluó mediante un

estadiómetro portátil (Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) con una precisión de 0,1 mm, de acuerdo con el plano de Frankfurt. La altura sentada (altura tronco-cefálica) fue tomada usando un banco de madera con una altura de 50 cm, con una escala de medición de 0 a 150 cm y con una precisión de 1 mm. Todas las variables antropométricas fueron evaluadas dos veces. El error técnico de medida (ETM) osciló entre 0,45% y 1,0%.

La maduración biológica se determinó por medio de los años de pico de velocidad de crecimiento (APVC). Se predijo por medio de una ecuación de regresión para hombres, propuesta por Mirwald et al.²¹ La edad biológica se creó utilizando intervalos de 1 año, representados en este estudio en 5 niveles: -1 APVC, 0 APVC, 1 APVC, 2 APVC y 3 APVC. Los patrones de crecimiento físico fueron comparados con la referencia americana del CDC-2012.⁹

Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de media aritmética, desviación estándar y rango. Las diferencias entre edades y APVC fueron verificadas por el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) y Tukey. Las comparaciones con la referencia del CDC-2012 se efectuaron por medio del test *t*

para muestras independientes. La relación entre variables se verificó a través del coeficiente de correlación de Pearson. Se efectuó el análisis de regresión múltiple por pasos (R^2 y error estándar de estimación -EEE-). El nivel de significación se fijó en 0,05. Los análisis se realizaron en SPSS 16.0 para Windows. Se crearon curvas de percentiles suavizadas para el peso, la estatura de pie y la estatura sentada, basadas en el método LMS.²² También se utilizó *LMS Chart Maker Pro* versión 2.3 *software*.²³ Las curvas percentiles finales fueron el resultado de 3 curvas suavizadas y específicas para la edad cronológica y biológica: L (lambda; asimetría), M (mu; mediana) y S (sigma; coeficiente de variación). Se calcularon los siguientes percentiles: p3, p5, p15, p25, p50, p75, p85, p90, p95 y p97.

RESULTADOS

De 665 futbolistas participantes del Campeonato Nacional de Fútbol, 23 no fueron evaluados por criterios de exclusión, por lo que se estudió un total de 642 futbolistas, cuyas características antropométricas se describen en la *Tabla 1*. En general, se observó un incremento significativo en el peso, la estatura de pie y la estatura sentada conforme la edad cronológica y biológica aumentaba ($p < 0,05$).

En la *Figura 1*, se muestran las comparaciones del crecimiento del peso y la estatura con la referencia del CDC-2012. En el peso corporal,

Tabla 1. Variables de crecimiento físico alineadas por edad cronológica y biológica

Indicadores	n	Peso (kg)		Estatura de pie (cm)		Estatura sentada (cm)	
		X	DE	X	DE	X	DE
Años							
Edad cronológica							
13,0-13,9	46	53,0	7,7	162,0	7,3	85,7	4,6
14,0-14,9	80	58,4 ^a	8,1	167,0 ^a	7,3	87,2	5,0
15,0-15,9	111	62,8 ^{a,b}	6,9	170,4 ^{a,b}	6,0	88,7 ^a	3,9
16,0-16,9	142	66,3 ^{a,b,c}	7,5	171,4 ^{a,b}	6,3	89,7 ^{a,b}	3,9
17,0-17,9	183	67,1 ^{a,b,c}	6,9	172,2 ^{a,b}	6,3	89,8 ^{a,b}	3,7
18,0-18,9	80	70,1 ^{a,b,c,d,e}	7,4	173,7 ^{a,b,c}	6,0	90,2 ^{a,b}	3,2
APVC							
Edad biológica							
-1	54	52,1	6,6	161,9	5,4	82,9	3,2
0	113	59,5 [*]	6,7	167,3 [*]	6,2	86,8 [*]	2,9
1	218	64,9 ^{*,**}	6,3	170,5 ^{*,**}	5,7	89,0 ^{*,**}	2,9
2	201	68,8 ^{*,**,**}	6,4	173,6 ^{*,**,**}	5,3	91,1 ^{*,**,**}	2,9
3	56	74,0 ^{*,**,**,*}	6,2	177,1 ^{*,**,**,*}	5,3	93,7 ^{*,**,**,*}	2,9

X: media; DE: desviación estándar; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; ^a diferencia significativa en relación con 13 años; ^b diferencia significativa en relación con 14 años; ^c diferencia significativa en relación con 15 años; ^d diferencia significativa en relación con 16 años; ^e diferencia significativa en relación con 17 años; * Diferencia significativa en relación con -1 APVC; ** diferencia significativa en relación con 0 APVC; *** diferencia significativa en relación con 1 APVC; **** diferencia significativa en relación con 2 APVC.

hubo diferencias significativas desde los 13,0 hasta los 18,9 años ($p < 0,05$), mientras que, en la estatura, no hubo diferencias significativas a edades iniciales (13,0-13,9 y 14,0-14,9 años) y, desde los 15,0 hasta los 18,9 años, sí hubo diferencias significativas ($p < 0,05$).

Los valores de la regresión lineal simple para la edad cronológica y biológica se observan en la *Tabla 2*. Por edad cronológica, el peso explicó 31%; la estatura de pie, 16%; sin embargo, la estatura sentada mostró nulo poder de explicación (0,09%). En cuanto a la edad biológica, los valores del R^2 mejoraron notablemente. Por ejemplo, para el peso (51%), para la estatura de pie (85%) y para la estatura sentada (74%). Las tres variables explicaron en mayor porcentaje por edad biológica en relación con la edad cronológica.

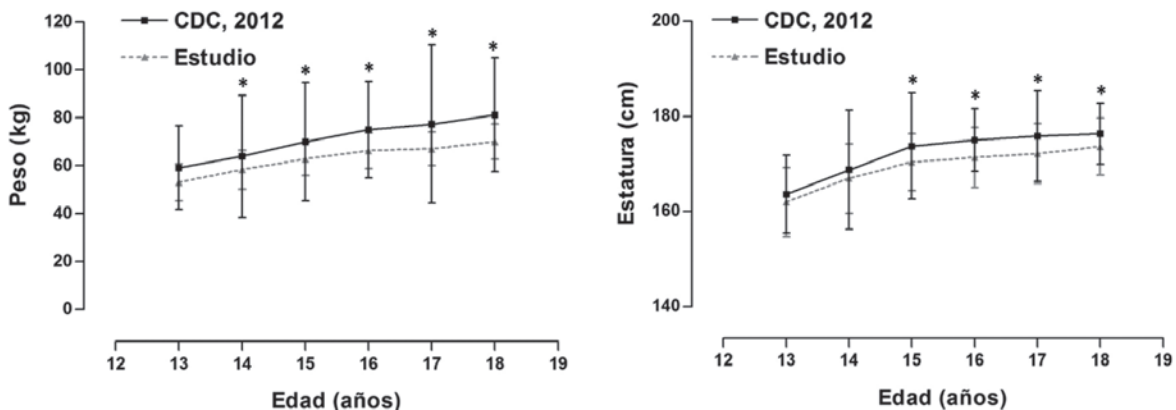
Las *Tablas 3 y 4* muestran los percentiles de peso, estatura, estatura sentada por edad cronológica y por edad biológica. En ambos casos, se han distribuido los percentiles en p5, p10, p15, p25, p50, p75, p85, p90 y p95, respectivamente.

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como primer objetivo comparar el crecimiento físico con la referencia del CDC-2012.⁹ Los resultados muestran que los futbolistas chilenos presentaron valores inferiores en el peso en todos los rangos de edades, mientras que, en la estatura, no hubo diferencias a los 13 y 14 años, pero, posteriormente, desde los 15,0 hasta los 18,9 años, las diferencias fueron significativas.

Esto es una clara muestra de que los jóvenes futbolistas chilenos, a pesar de ser más pequeños y menos pesados que la población general americana del CDC-2012, evidenciaron similares patrones de crecimiento con estudios efectuados en futbolistas juveniles de Portugal y Macedonia,^{13,15} aunque, en general, respecto a los futbolistas brasileños y españoles,^{12,14} evidenciaron patrones de crecimiento inferiores. Tal vez, estas diferencias observadas podrían explicar el pequeño retardo en la maduración biológica de los jóvenes futbolistas chilenos ($15,1 \pm 0,9$ APVC), ya que, por lo general, se suele alcanzar a los 14 años.

FIGURA 1. Comparación del peso y la estatura de futbolistas juveniles chilenos con la referencia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades 2012



CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

TABLA 2. Valores de regresión lineal múltiple entre la edad cronológica y biológica con variables de crecimiento físico

Variables	Edad cronológica (años)				Edad biológica (APVC)			
	R	R ²	EEE	P	R	R ²	EEE	P
Peso (kg)	0,55	0,31	0,31	0,001	0,71	0,51	0,77	0,001
Estatura de pie (cm)	0,40	0,16	1,41	0,001	0,63	0,40	0,85	0,001
Estatura sentada (cm)	0,30	0,09	1,47	0,001	0,74	0,54	0,74	0,001

EEE: error estándar de estimación; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento.

Las discrepancias de los patrones observados en este estudio pueden estar relacionadas con los tipos de programas de entrenamiento que

se suelen desarrollar en los clubes de fútbol (volumen e intensidad), la diversidad de estilos de entrenamiento, tipos y filosofías de reclutamiento de futbolistas.

TABLA 3. Valores de referencia para el peso, la estatura y la circunferencia del brazo de jóvenes futbolistas según la edad cronológica

Años	n	L	M	S	P5	P10	P15	P25	P50	P75	P85	P90	P95
Peso (kg)													
13,0-13,9	46	0,8	52,6	0,1	40,6	43,6	43,2	44,9	47,6	52,6	57,7	60,4	62,3
14,0-14,9	80	0,5	57,8	0,1	46,0	48,9	48,5	50,2	52,8	57,8	62,9	65,8	67,8
15,0-15,9	111	0,2	62,1	0,1	50,9	53,6	53,2	54,8	57,3	62,1	67,2	70,1	72,1
16,0-16,9	142	-0,2	65,0	0,1	54,4	57,0	56,5	58,1	60,4	65,0	70,1	73,0	75,1
17,0-17,9	183	-0,4	66,5	0,1	56,3	58,8	58,4	59,8	62,1	66,5	71,5	74,4	76,4
18,0-18,9	80	-0,6	68,8	0,1	58,6	61,1	60,6	62,1	64,3	68,8	73,7	76,7	78,7
Estatura de pie (cm)													
13,0-13,9	46	3,6	162,8	0,0	150,2	153,0	153,2	155,2	158,0	162,8	167,4	169,7	171,2
14,0-14,9	80	4,1	167,0	0,0	154,8	158,0	157,8	159,7	162,4	167,0	171,3	173,5	174,9
15,0-15,9	111	4,1	170,1	0,0	158,5	161,0	161,3	163,1	165,7	170,1	174,2	176,3	177,7
16,0-16,9	142	3,6	171,5	0,0	160,5	163,0	163,1	164,8	167,2	171,5	175,5	177,6	179,0
17,0-17,9	183	2,3	172,3	0,0	161,8	164,0	164,2	165,8	168,1	172,3	176,4	178,5	180,0
18,0-18,9	80	1,0	173,1	0,0	162,8	165,0	165,1	166,6	168,9	173,1	177,3	179,5	181,1
Estatura sentada (cm)													
13,0-13,9	46	4,2	86,1	0,1	77,1	79,4	79,4	80,8	82,8	86,1	89,0	90,5	91,4
14,0-14,9	80	3,6	87,6	0,1	79,5	81,5	81,5	82,7	84,5	87,6	90,5	91,9	92,9
15,0-15,9	111	2,6	88,9	0,1	81,6	83,3	83,3	84,4	86,0	88,9	91,6	93,0	93,9
16,0-16,9	142	1,2	89,6	0,0	83,2	84,7	84,7	85,6	87,0	89,6	92,2	93,6	94,6
17,0-17,9	183	0,3	89,9	0,0	84,0	85,3	85,3	86,1	87,4	89,8	92,3	93,7	94,6
18,0-18,9	80	-0,3	90,0	0,0	84,6	85,8	85,8	86,6	87,8	90,0	92,4	93,7	94,6

APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; L: lambda (asimetría); M: mu (mediana); S: sigma (coeficiente de variación).

TABLA 4. Valores de referencia para el peso, la estatura y la circunferencia del brazo de jóvenes futbolistas según la edad biológica

APVC	n	L	M	S	P5	P10	P15	P25	P50	P75	P85	P90	P95
Peso (kg)													
-1	54	-0,70	58,80	0,10	49,6	51,4	51,4	52,7	54,7	58,8	63,4	66,2	68,1
0	113	-1,10	64,30	0,10	55,6	57,3	57,3	58,5	60,4	64,3	68,8	71,5	73,4
1	218	-1,10	68,20	0,10	59,6	61,3	61,3	62,5	64,4	68,2	72,6	75,1	77
2	201	-1,10	73,60	0,10	65,1	66,8	66,8	68	69,8	73,6	77,8	80,3	82,1
3	56	-1,20	81,30	0,10	73	74,7	74,7	75,9	77,7	81,3	85,3	87,7	89,3
Estatura de pie (cm)													
-1	54	4,50	167,20	0,00	156,3	159	158,9	160,6	163	167,2	171	172,9	174,2
0	113	4,30	170,60	0,00	160,4	163	162,9	164,4	166,7	170,6	174,2	176,1	177,3
1	218	1,80	173,40	0,00	164,5	166	166,5	167,8	169,8	173,4	176,9	178,8	180,1
2	201	-1,40	177,00	0,00	169	171	170,7	171,9	173,6	177	180,5	182,4	183,8
3	56	-4,30	183,60	0,00	176,3	178	177,8	178,8	180,4	183,6	187,1	189,1	190,6
Estatura sentada (cm)													
-1	54	1,80	86,70	0,00	81,5	82,7	82,7	83,5	84,6	86,7	88,7	89,8	90,6
0	113	0,40	89,00	0,00	84,3	85,3	85,3	86	87	89	90,9	92	92,7
1	218	-1,50	91,00	0,00	86,6	87,6	87,6	88,2	89,2	91	93	94	94,8
2	201	-4,30	93,60	0,00	89,6	90,4	90,4	91	91,8	93,6	95,5	96,6	97,5
3	56	-7,20	97,70	0,00	94	94,7	94,7	95,2	96	97,7	99,6	100,7	101,6

APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; L: lambda (asimetría); M: mu (mediana); S: sigma (coeficiente de variación).

Tampoco se descarta la posibilidad de que, en países como Brasil y España, los programas deportivos prioricen la selección de niños más altos y pesados. De hecho, esta tendencia se corrobora con la literatura, en la que se destaca que, en la selección de los futbolistas, por lo general, se opta por futbolistas mayores, más fuertes y con maduración temprana.^{12,24}

En ese contexto, varios estudios han demostrado que los niños activos (practicantes de deportes) son consistentemente más altos y pesados que los no activos,^{25,26} inclusive suelen presentar una maduración más avanzada en relación con sus contrapartes no deportistas.¹⁸

En consecuencia, los principales factores contribuyentes para alcanzar el éxito entre los jugadores de fútbol radican en controlar el crecimiento y la maduración biológica.^{18,27} Por lo tanto, la evaluación de estos parámetros es fundamental durante las fases sensibles de jóvenes futbolistas.

El segundo objetivo del estudio estuvo orientado a analizar el crecimiento físico por edad cronológica y biológica. Los resultados han evidenciado que el peso, la estatura de pie y la estatura sentada deben ser analizados por los APVC.

Estos resultados demuestran que la edad cronológica tiene limitada utilidad en la evaluación del crecimiento y la maduración biológica de jóvenes futbolistas. Por lo tanto, el uso y la aplicación de la técnica de los APVC en el fútbol juvenil es esencial, ya que es una excelente herramienta para clasificar a los jóvenes deportistas.²⁸

De hecho, varios estudios han demostrado que los niños con madurez física avanzada son capaces de realizar una variedad de tareas físicas y motoras con mejor desempeño en relación con un estado de madurez atrasada.²⁹ Por ello, los entrenadores juveniles y los *scouts* deben ser conscientes para incluir la maduración física y biológica dentro del proceso de selección de los futbolistas, sin que esto discrimine a los jugadores más jóvenes o de maduración tardía, puesto que, más adelante, pueden seguir desarrollando sus habilidades.³⁰

En consecuencia, tras verificar las diferencias en el peso, la estatura de pie, la estatura sentada y ante la necesidad de uso de los APVC para analizar los patrones del crecimiento físico de jóvenes futbolistas chilenos, este estudio propuso valores referenciales para ambos casos, a pesar de que la edad cronológica no afectaba

ostensiblemente las variables del crecimiento físico.

Por lo general, las tablas de crecimiento, desde el punto de vista de la salud, se utilizan para la monitorización clínica, para detectar anomalías individuales, para el seguimiento de la trayectoria del crecimiento, para el monitoreo de la salud pública y para entender la variabilidad de las tendencias seculares,³ mientras que, desde el punto de vista deportivo, esta información proporcionada (percentiles por edad cronológica y biológica) puede ayudar a organizar los entrenamientos para detectar y seleccionar talentos, así como para monitorizar y seguir la trayectoria del crecimiento por influencia de los programas de entrenamiento.

Las contribuciones de los percentiles para jóvenes futbolistas chilenos por edad cronológica y biológica pueden ayudar a cambiar las actuales políticas de selección, detección y monitorización de los patrones de crecimiento. También pueden servir a los profesionales que trabajan en el fútbol juvenil, puesto que, constantemente, están identificando los factores potenciales de un jugador, cuyo objetivo es optimizar los niveles más altos de rendimiento y la forma deportiva.

Los puntos de corte adoptados en este estudio se basan en las referencias tradicionales americanas del CDC-2000, 2012.^{8,9} Por ejemplo, para el peso: entre el p10 y el p85, como normal; \geq p85, como sobrepeso. Para la estatura: \leq p5, como baja estatura grave; entre $<$ p5 y p10, como baja estatura, y \geq p10, como normal. De hecho, los percentiles desarrollados pueden ser utilizados por los programas que ofrecen los clubes deportivos, las asociaciones deportivas, academias juveniles (equipos nacionales), ya que, por lo general, seleccionan a sus talentos a edades tempranas.³¹ Además, durante sus evaluaciones, pueden identificar y acompañar los patrones del crecimiento físico (normal, precoz o tardío) de jóvenes futbolistas a lo largo del proceso de formación deportiva.

Las principales fortalezas de estudio radican en que se utilizó una amplia muestra de jóvenes futbolistas y de varias regiones de Chile, aunque también es relevante destacar algunas limitaciones. Por ejemplo, para construir valores referenciales de crecimiento, se recopilieron datos transversales, aunque, idealmente, se debieron incorporar datos longitudinales, dado que este tipo de diseño permitía inferencias explicativas. Además, la técnica de los APVC podría no ser tan precisa para futbolistas chilenos, ya que,

para la propuesta inicial, se basó en una muestra de adolescentes caucásicos no deportistas; sin embargo, actualmente, es una de las técnicas no invasivas que permite evaluar la maduración somática de adolescentes de forma rápida y sencilla en diversas poblaciones del mundo. Las investigaciones futuras deberían considerar estos aspectos para evitar posibles sesgos en sus resultados.

Se concluye que los jóvenes futbolistas chilenos difieren en sus patrones de crecimiento físico en relación con la referencia americana y con estudios internacionales. Su evaluación refleja mejores porcentajes de explicación por edad biológica que por edad cronológica. Por lo tanto, los percentiles propuestos pueden ser una alternativa para seguir la trayectoria de crecimiento físico de jóvenes futbolistas en contextos deportivos a corto, mediano y largo plazo. ■

REFERENCIAS

- Overby KJ. Pediatric health supervision. Physical Growth. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). *Rudolph's pediatrics*. 20th ed. Stanford: Appleton & Lange; 1996:1-9.
- Zemel BS, Riley EM, Stallings VA. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: anthropometry, body composition, and energy expenditure. *Ann Rev Nutr*. 1997;17:211-35.
- Wells JCK. Toward Body Composition Reference Data for Infants, Children, and Adolescents. *Adv Nutr*. 2014;5(3):S320-9.
- Cameron N. Essential anthropometry: Baseline anthropometric methods for human biologists in laboratory and field situations. *Am J Hum Biol*. 2013;25(3):291-9.
- Sánchez-Muñoz C, Sanz D, Zabala M. Anthropometric characteristics, body composition and somatotype of elite junior tennis players. *Br J Sports Med*. 2007;41(11):793-9.
- Güllich A. Selection, de-selection and progression in German football talent promotion. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(6):530-7.
- De Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002;246:1-190.
- Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007–2010. *Vital Health Stat 11*. 2012;252:1-48.
- Santos DA, Dawson JA, Matias CN, et al. Reference Values for Body Composition and Anthropometric Measurements in Athletes. *PLoS One*. 2014;9(5):e97846.
- Silva AS, Papoti M, Pauli JR, et al. Preparation of percentile tables through anthropometric, performance, biochemical, hematological, hormonal and psychological parameters in professional soccer players. *Rev Bras Med Esporte*. 2012;18(3):148-52.
- Gil SM, Gil J, Ruiz F, et al. Anthropometrical characteristics and somatotype of young soccer players and their comparison with the general population. *Biol Sport*. 2010;27(1):17-24.
- Valente-dos-Santos J, Coelho-e-Silva MJ, Severino V, et al. Longitudinal study of repeated sprint performance in youth soccer players of contrasting skeletal maturity status. *J Sports Sci Med*. 2012;11(3):371-9.
- Leite Portella D, Silva Y, Cossio-Bolaños MA. Crecimiento Físico de Jóvenes Futbolistas en función de la edad cronológica. *Rev Peru Cienc Act Fis Deporte*. 2014;1(1):7-11.
- Gontarev S, Kalac R, Zivkovic V, et al. Anthropometrical Characteristics and Somatotype of Young Macedonian Soccer Players. *Int J Morphol*. 2016;34(1):160-7.
- Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. Growth Maturation and Physical Activity. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 2004:277-84.
- Anderson GS, Ward R. Classifying Children for Sports Participation Based Upon Anthropometric Measurement. *Eur J Sport Sci*. 2002;2(3):1-13.
- Malina RM, Ribeiro B, Aroso J, et al. Characteristics of youth soccer players aged 13–15 years classified by skill level. *Br J Sports Med*. 2007;41(5):290-5.
- Leite Portella D, Arruda M, Gómez-Campos R, et al. Physical Growth and Biological Maturation of Children and Adolescents: Proposed Reference Curves. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(4):329-37.
- Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In: MacDougall JD, Wenger HA, Geen HJ (eds). *Physiological Testing of Elite Athlete*. London: Human Kinetics; 1991:223-308.
- Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Bailey DA, et al. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(4):689-94.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240-3.
- Pan H, Cole TJ. LMSChartmaker. 2006. [Consulta: 28 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.healthforallchildren.com/product-category/shop/software/>.
- Sherar LB, Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, et al. Do physical maturity and birth date predict talent in male youth ice hockey players? *J Sports Sci*. 2007;25(8):879-86.
- Malina RM, Bielicki T. Growth and maturation of boys active in sports: Longitudinal observations from the Wrocław growth study. *Pediatr Exerc Sci*. 1992;4(1):68-77.
- Malina R, Peña Reyes M, Eisenmann J, et al. Height, mass and skeletal maturity of elite Portuguese soccer players aged 11-16 years. *J Sports Sci*. 2000;18(9):685-93.
- Cumming SP, Brown DJ, Mitchell S, et al. Premier League academy soccer players' experiences of competing in a tournament bio-banded for biological maturation. *J Sports Sci*. 2018;36(7):757-65.
- Gómez-Campos R, Arruda M, Hobold E, et al. Valoración de la maduración biológica: usos y aplicaciones en el ámbito escolar. *Rev Andal Med Deporte*. 2013;6(4):151-60.
- Roemmich JN, Rogol AD. Physiology of growth and development: its relationship to performance in the young athlete. *Clin Sports Med*. 1995;14(3):483-502.
- Baldari C, Di Luigi L, Emerenziani GP, et al. Is explosive performance influenced by androgen concentrations in young male soccer players? *Br J Sports Med*. 2009;43(3):191-4.
- Güllich A, Emrich E. Individualistic and collectivistic approach in athlete support programmes in the German high-performance sport system. *Eur J Sport Society*. 2012;9(4):243-68.

Physical growth in young Chilean football players: Proposal of percentiles based on chronological and biological age

Salustio Carrasco López, Magister^{a,b}, Rossana Gómez-Campos, M.D.^c,
Jorge Méndez Cornejo, M.D.^b, Lautaro Morales, Magister^b,
Camilo Urra-Albornoz, Magister^d and Marco Cossio-Bolaños, M.D.^{b,e}

ABSTRACT

Objectives. a) To compare physical growth to the 2012 American standard from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC); b) to analyze physical growth by chronological and biological age; c) to propose physical growth charts based on chronological and biological age.

Methodology. A descriptive (cross-sectional) study was conducted in young Chilean football players based on weight, standing height, and sitting height. These were compared to the CDC-2012 standard. Percentiles were developed using the LMS method.

Results. A total of 642 young Chilean football players aged 13.0-18.9 years were studied. Their body weight was lower than that of the CDC standard from 13.0 to 18.9 years old ($p < 0.05$), whereas their height showed no significant differences in the initial age categories (13.0-13.9 and 14.0-14.9 years). Differences started to be observed as of 15.0 years old up to 18.9 years old ($p < 0.05$). In relation to chronological age, weight explained 31%; standing height, 16%; and sitting height, 0.09%, whereas in relation to biological age, weight explained 51%; standing height, 40%; and sitting height, 54%. Percentiles were developed based on chronological and biological age.

Conclusion. These youth showed different physical growth patterns compared to the CDC-2012 standard. Their assessment reflects better explanatory percentages for biological age than for chronological age. The proposed percentiles may be an alternative to keep track of the physical growth patterns of young football players in sports settings in the short, medium, and long term.

Key words: growth, neurodevelopment, growth charts, adolescents, football.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e508>

- a. Department of Physical Education, School of Education, Universidad de Concepción.
- b. Department of Physical Activity Science, Universidad Católica del Maule, Chile.
- c. Universidad Autónoma de Chile, Talca.
- d. School of Kinesiology, School of Health, Universidad Santo Tomás, Talca, Chile.
- e. University Sports Institute (Instituto de Deporte Universitario, INDUSA), Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa, Peru.

E-mail address:
Marco A. Cossio-Bolaños, M.D.:
mcossio1972@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-24-2017
Accepted: 1-22-2018

To cite: Carrasco López S, Gómez-Campos R, Méndez Cornejo J, et al. Physical growth in young Chilean football players: Proposal of percentiles based on chronological and biological age. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e508-e514.

INTRODUCTION

Physical growth is one of the most relevant components of pediatric practice for well and sick child care visits.¹ It may be assessed using a non-invasive anthropometry, which is considered the most advisable, simple, and cost-effective technique.²

In general, physical growth charts are used to detect individual abnormalities in growth patterns and to study and monitor public health.³ This information may help to understand the variability and secular trends related to the growth of athletic and non-athletic children and adolescents.

Actually, biological research requires quantitative and/or qualitative documentation regarding morphological size, shape, body composition, growth patterns, and physical development during childhood and adolescence,⁴ whereas sports-related research seeks to quantify the morphological characteristics of elite athletes to establish a relationship between body structure and sports performance. In addition, it may help to identify and select talented youth who take part in sports programs,⁶ in the short, medium, and long term.

In general, standard growth charts are required to monitor the physical growth of athletic and non-athletic children and adolescents. Up until now, different international institutes⁷⁻⁹ and some investigators have published percentiles to assess the anthropometric, physical, and body composition profiles¹⁰ of professional football players;¹¹ however, to our knowledge, to date no study has described reference values regarding the physical growth of

young football players and there are even fewer studies that have described physical growth patterns among football players from different regions and countries.¹²⁻¹⁵

The logic to understand growth charts is very simple, e.g., a child at any age may be classified in relation to other children of the same sex and age to assess his/her immediate growth;³ however, their interpretation and analysis may be confused by the effects of biological maturation because the intensity and duration of puberty is specific to each subject and may differ considerably among individuals,¹⁶ especially among football players who are still growing and developing.

Therefore, in the setting of amateur and grassroots sports, the common practice is to group children into 2-year categories,¹⁷ which may reflect the growth, maturation, and, consequently, the advantages of a better physical ability among football players.¹⁸ As a consequence, studying physical growth based on chronological and biological age may provide a common reference point to reflect the changes in body dimensions in and between individuals.¹⁹

Therefore, the objectives of this study were: a) to compare physical growth to the 2012 American standard from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC); b) to analyze physical growth by chronological and biological age; c) to propose physical growth charts based on chronological and biological age.

METHODOLOGY

Participants

A descriptive (cross-sectional) study was conducted in young Chilean talented football players. They were recruited from two professional clubs (Concepción and Talca) and from ten Chilean regions, and national under-12, under-14, under-16, and under-18 teams, who participated in a National Football Championship. Participants were selected in a non-probability manner (quotas). Football players' age ranged between 13.0 and 18.9 years. The sample size was as follows: 13.0-13.9, n= 46; 14.0-14.9, n= 80; 15.0-15.9, n= 111; 16.0-16.9, n= 142; 17.0-17.9, n= 183; and 18.0-18.9, n= 80.

The national football teams and the players from both professional clubs trained 3-5 times a week for 90-120 min each time,¹ and they competed once a week (in general, on Saturdays). Four field positions were considered for the study: goalkeepers (n= 72), defenders (n= 240), midfielders (n= 220), and strikers (n= 110).

Biological age was observed at 15.1 ± 0.9 years of age at peak height velocity (APHV).

The presidents of each national team and club authorized the measurement of anthropometric outcome measures. The parents or legal guardians of young athletes provided their informed consent, and football players gave their assent. Football players were informed that participation was voluntary and that they could leave the study at any time. The study was approved by the Ethics Committee of Universidad Autónoma de Chile (UA 238/2014).

The study included Chilean football players between 13.0 and 18.9 years old and who had signed the informed consent. Football players who were injured and those outside the age range were excluded.

Procedures

Assessments were done before participants did any physical activity from Mondays through Fridays (2014-2016) in the morning (8:00-11:00 am), in the club facilities and the pre-game center where the National Football Championship took place. A room was prepared to simulate a lab where the devices necessary for measurements were placed. Football players' dates of birth (day, month, and year) were collected from their birth certificates.

Anthropometric assessments were done by three trained and highly-experienced observers. They followed the standard procedures by Ross and Marfell-Jones.²⁰ Participants' body weight (kg) was measured using an electronic scale (Tanita, United Kingdom, Ltd), with a 100 g precision and a range from 0 to 150 kg. Standing height was measured using a portable stadiometer (Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) with an 0.1 mm precision, and adjusted to the Frankfurt plane. Sitting height (trunk length + head length) was measured with the aid of a 50-cm-tall wooden bench, with a 1 mm precision and a range from 0 to 150 cm. All anthropometric outcome measures were assessed twice. The technical error of measurement (TEM) ranged between 0.45% and 1.0%.

Biological maturation was established based on APHV. It was predicted using the regression equation for men proposed by Mirwald et al.²¹ Biological age was established at 1-year intervals, which in this study were described into five levels: -1 APHV, 0 APHV, 1 APHV, 2 APHV, and 3 APHV. Physical growth patterns were compared to the American CDC-2012 standard.⁹

Statistical analysis

Data normal distribution was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. A descriptive statistical analysis was performed to establish the arithmetic mean, the standard deviation, and the range. The differences between age and APHV were verified using an analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test. Comparisons to the CDC-2012 standard were done using the t test for independent samples. The relationship among outcome measures was estimated using Pearson's correlation coefficient. A stepwise multiple regression analysis was done (R^2 and standard error of the mean [SEM]). The significance level was established at 0.05. Analyses were done in the SPSS 16.0 software for Windows. Smoothed percentile curves for weight, standing height, and sitting height were created based on the LMS method.²² The LMSchartmaker Pro version 2.3 software was also used.²³ The final percentile curves were the result of 3 smoothed curves specific to chronological and biological age: L (lambda, asymmetry), M (mu, median), and S (sigma, coefficient of variation). The following percentiles were estimated: p3, p5, p15, p25, p50, p75, p85, p90, p95, and p97.

RESULTS

Out of 665 football players who participated in the National Football Championship, 23 were not assessed according to the exclusion criteria;

therefore, a total of 642 football players were studied. Their anthropometric characteristics are described in *Table 1*. In general, a significant increase was observed in terms of weight, standing height, and sitting height as chronological and biological age increased ($p < 0.05$).

Figure 1 shows the comparisons between weight and height and the CDC-2012 standard. Body weight showed significant differences from 13.0 to 18.9 years ($p < 0.05$). No significant differences were observed in height at the initial age categories (13.0-13.9 years and 14.0-14.9 years), whereas they were seen between from 15.0 to 18.9 years ($p < 0.05$).

The simple linear regression values for chronological and biological age are shown in *Table 2*. In relation to chronological age, weight explained 31% and standing height, 16%; however, sitting height showed a null explanatory power (0.09%). In terms of biological age, R^2 values improved considerably; for example, for weight (51%), standing height (85%), and sitting height (74%). The three outcome measures were explained in a higher percentage by biological age than by chronological age.

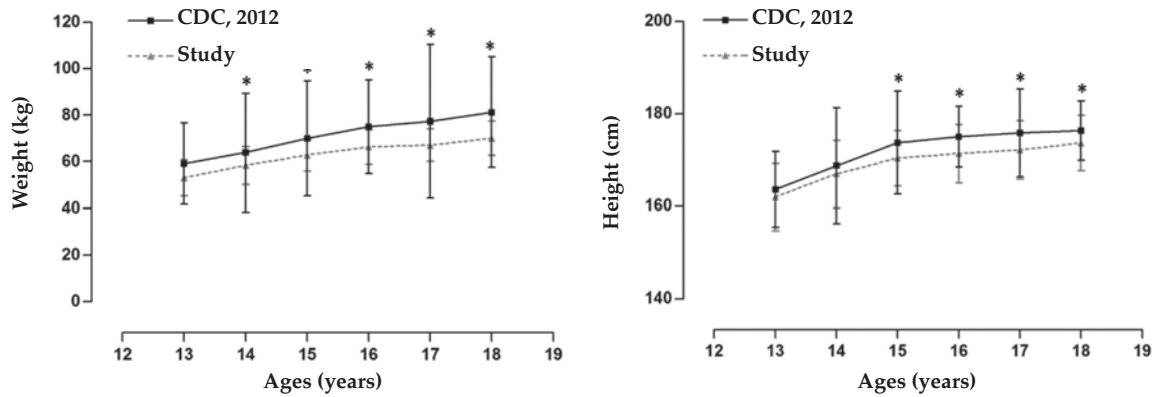
Tables 3 and *4* show the weight, standing height, and sitting height percentiles based on chronological and biological age. In both cases, percentiles were distributed into p5, p10, p15, p25, p50, p75, p85, p90, and p95, respectively.

TABLE 1. Physical growth outcome measures aligned for chronological and biological age

Indicators	n	Weight (kg)		Standing height (cm)		Sitting height (cm)	
		X	SD	X	SD	X	SD
Chronological age							
Years							
13.0-13.9	46	53.0	7.7	162.0	7.3	85.7	4.6
14.0-14.9	80	58.4 ^a	8.1	167.0 ^a	7.3	87.2	5.0
15.0-15.9	111	62 ^{a,b}	6.9	170.4 ^{a,b}	6.0	88.7 ^a	3.9
16.0-16.9	142	66.3 ^{a,b,c}	7.5	171.4 ^{a,b}	6.3	89.7 ^{a,b}	3.9
17.0-17.9	183	67.1 ^{a,b,c}	6.9	172.2 ^{a,b}	6.3	89.8 ^{a,b}	3.7
18.0-18.9	80	70.1 ^{a,b,c,d,e}	7.4	173.7 ^{a,b,c}	6.0	90.2 ^{a,b}	3.2
Biological age							
APHV							
-1	54	52.1	6.6	161.9	5.4	82.9	3.2
0	113	59.5 [*]	6.7	167.3 [*]	6.2	86.8 [*]	2.9
1	218	64.9 ^{*,**}	6.3	170.5 ^{*,**}	5.7	89.0 ^{*,**}	2.9
2	201	68.8 ^{*,**,**}	6.4	173.6 ^{*,**,**}	5.3	91.1 ^{*,**,**}	2.9
3	56	74.0 ^{*,**,**,****}	6.2	177.1 ^{*,**,**,****}	5.3	93.7 ^{*,**,**,****}	2.9

X: mean; SD: standard deviation; APHV: age at peak growth velocity; ^a significant difference in relation to 13 years; ^b significant difference in relation to 14 years; ^c significant difference in relation to 15 years; ^d significant difference in relation to 16 years; ^e significant difference in relation to 17 years; * significant difference in relation to -1 APHV; ** significant difference in relation to 0 APHV; *** significant difference in relation to 1 APHV; **** significant difference in relation to 2 APHV.

FIGURE 1. Comparison between young Chilean football players' weight and height and the Centers for Disease Control and Prevention 2012 standard



CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

TABLE 2. Multiple linear regression values for chronological and biological age with physical growth outcome measures

Outcome measures	Chronological age (years old)				Biological age (APHV)			
	R	R2	SEM	P	R	R2	SEM	P
Weight (kg)	0.55	0.31	0.31	0.001	0.71	0.51	0.77	0.001
Standing height (cm)	0.40	0.16	1.41	0.001	0.63	0.40	0.85	0.001
Sitting height (cm)	0.30	0.09	1.47	0.001	0.74	0.54	0.74	0.001

SEM: standard error of the mean; APHV: age at peak height velocity.

TABLE 3. Reference values for weight, standing height and sitting height of young football players based on chronological age

Years	n	L	M	S	P5	P10	P15	P25	P50	P75	P85	P90	P95
Weight (kg)													
13.0-13.9	46	0.8	52.6	0.1	40.6	43.6	43.2	44.9	47.6	52.6	57.7	60.4	62.3
14.0-14.9	80	0.5	57.8	0.1	46.0	48.9	48.5	50.2	52.8	57.8	62.9	65.8	67.8
15.0-15.9	111	0.2	62.1	0.1	50.9	53.6	53.2	54.8	57.3	62.1	67.2	70.1	72.1
16.0-16.9	142	-0.2	65.0	0.1	54.4	57.0	56.5	58.1	60.4	65.0	70.1	73.0	75.1
17.0-17.9	183	-0.4	66.5	0.1	56.3	58.8	58.4	59.8	62.1	66.5	71.5	74.4	76.4
18.0-18.9	80	-0.6	68.8	0.1	58.6	61.1	60.6	62.1	64.3	68.8	73.7	76.7	78.7
Standing height (cm)													
13.0-13.9	46	3.6	162.8	0.0	150.2	153.0	153.2	155.2	158.0	162.8	167.4	169.7	171.2
14.0-14.9	80	4.1	167.0	0.0	154.8	158.0	157.8	159.7	162.4	167.0	171.3	173.5	174.9
15.0-15.9	111	4.1	170.1	0.0	158.5	161.0	161.3	163.1	165.7	170.1	174.2	176.3	177.7
16.0-16.9	142	3.6	171.5	0.0	160.5	163.0	163.1	164.8	167.2	171.5	175.5	177.6	179.0
17.0-17.9	183	2.3	172.3	0.0	161.8	164.0	164.2	165.8	168.1	172.3	176.4	178.5	180.0
18.0-18.9	80	1.0	173.1	0.0	162.8	165.0	165.1	166.6	168.9	173.1	177.3	179.5	181.1
Sitting height (cm)													
13.0-13.9	46	4.2	86.1	0.1	77.1	79.4	79.4	80.8	82.8	86.1	89.0	90.5	91.4
14.0-14.9	80	3.6	87.6	0.1	79.5	81.5	81.5	82.7	84.5	87.6	90.5	91.9	92.9
15.0-15.9	111	2.6	88.9	0.1	81.6	83.3	83.3	84.4	86.0	88.9	91.6	93.0	93.9
16.0-16.9	142	1.2	89.6	0.0	83.2	84.7	84.7	85.6	87.0	89.6	92.2	93.6	94.6
17.0-17.9	183	0.3	89.9	0.0	84.0	85.3	85.3	86.1	87.4	89.8	92.3	93.7	94.6
18.0-18.9	80	-0.3	90.0	0.0	84.6	85.8	85.8	86.6	87.8	90.0	92.4	93.7	94.6

APHV: age at peak height velocity; L: lambda (asymmetry); M: mu (median); S: sigma (coefficient of variation).

DISCUSSION

The primary objective of this study was to compare physical growth to the CDC-2012 standard.⁹ Results show that Chilean football players had lower weight values in all age ranges, whereas there were no differences in terms of height at 13 and 14 years, although significant differences were observed later from 15.0 to 18.9 years.

This is a clear indication that, although young Chilean football players are smaller and lighter than the general American population corresponding to the CDC-2012 standard, their growth patterns were similar to those of young Portuguese and Macedonian football players;^{13,15} however, in general, they showed lower growth patterns than Brazilian and Spanish football players.^{12,14} Such differences may probably account for the small delay in biological maturation observed in young Chilean football players (15.1 ± 0.9 APHV), which is generally achieved by 14 years old.

The discrepancies in growth patterns observed in this study could be related to the type of training programs usually carried out at football clubs (amount and intensity), the differences in training styles, and the types and philosophies of football player recruiting.

Another possibility is that the sports programs carried out in countries like Brazil and Spain give priority to taller and heavier children. Actually,

this trend is confirmed in the bibliography, which highlights that older, stronger, and early-matured football players are generally selected.^{12,24}

In this setting, several studies have demonstrated that active children, i.e., those who play sports, are consistently taller and heavier than passive children,^{25,26} and they even show a more advanced maturation than their non-athletic counterparts.¹⁸

Therefore, the main contributing factors for success among football players lie in controlling growth and biological maturation.^{18,27} Consequently, the assessment of these parameters is essential during the sensitive phases of young football players.

The second objective of this study was to analyze physical growth in relation to chronological and biological age. The results have evidenced that weight, standing height, and sitting height should be analyzed based on APHV.

These results show that chronological age is of limited usefulness for the assessment of biological maturation among young football players. Therefore, it is critical to use and implement the APHV in the field of youth football because it is an excellent tool to classify youth athletes.²⁸

Actually, several studies have demonstrated that children with an advanced physical maturation are capable of better performing different physical and motor tasks compared to those with a delayed maturation.²⁹ Therefore,

TABLE 4. Reference values for weight, standing height and sitting height of young football players based on biological age

APHV	n	L	M	S	P5	P10	P15	P25	P50	P75	P85	P90	P95
Weight (kg)													
-1	54	-0.70	58.80	0.10	49.6	51.4	51.4	52.7	54.7	58.8	63.4	66.2	68.1
0	113	-1.10	64.30	0.10	55.6	57.3	57.3	58.5	60.4	64.3	68.8	71.5	73.4
1	218	-1.10	68.20	0.10	59.6	61.3	61.3	62.5	64.4	68.2	72.6	75.1	77
2	201	-1.10	73.60	0.10	65.1	66.8	66.8	68	69.8	73.6	77.8	80.3	82.1
3	56	-1.20	81.30	0.10	73	74.7	74.7	75.9	77.7	81.3	85.3	87.7	89.3
Standing height (cm)													
-1	54	4.50	167.20	0.00	156.3	159	158.9	160.6	163	167.2	171	172.9	174.2
0	113	4.30	170.60	0.00	160.4	163	162.9	164.4	166.7	170.6	174.2	176.1	177.3
1	218	1.80	173.40	0.00	164.5	166	166.5	167.8	169.8	173.4	176.9	178.8	180.1
2	201	-1.40	177.00	0.00	169	171	170.7	171.9	173.6	177	180.5	182.4	183.8
3	56	-4.30	183.60	0.00	176.3	178	177.8	178.8	180.4	183.6	187.1	189.1	190.6
Sitting height (cm)													
-1	54	1.80	86.70	0.00	81.5	82.7	82.7	83.5	84.6	86.7	88.7	89.8	90.6
0	113	0.40	89.00	0.00	84.3	85.3	85.3	86	87	89	90.9	92	92.7
1	218	-1.50	91.00	0.00	86.6	87.6	87.6	88.2	89.2	91	93	94	94.8
2	201	-4.30	93.60	0.00	89.6	90.4	90.4	91	91.8	93.6	95.5	96.6	97.5
3	56	-7.20	97.70	0.00	94	94.7	94.7	95.2	96	97.7	99.6	100.7	101.6

APHV: age at peak height velocity; L: lambda (asymmetry); M: mu (median); S: sigma (coefficient of variation).

youth coaches and scouts should be aware of including physical and biological maturation in the football player recruitment process without discriminating those who are younger or have a delayed maturation because they may further develop their skills in the future.³⁰

Therefore, once differences in weight, standing height, and sitting height were analyzed, and facing the need to use APHV to analyze the physical growth patterns of young Chilean football players, this study proposed reference values for both cases, although chronological age did not markedly affect physical growth outcome measures.

In general, and from a health standpoint, growth charts are used to perform clinical monitoring, detect individual abnormalities, keep track of growth patterns, monitor public health, and understand variations in secular trends,³ whereas from the perspective of sports, this information (percentiles based on chronological and biological age) may help to organize trainings to screen and select talents, and to monitor and keep track of growth patterns as influenced by training programs.

The percentiles obtained for young Chilean football players based on chronological and biological age may help to modify the current policies in relation to screening, detection, and monitoring of growth patterns. They may also help professionals working with young football players who are continuously identifying their potential talents and whose objective is to optimize the highest levels of performance and sports.

The cut-off points used in this study are based on the traditional American CDC-2000, 2012 standards.^{8,9} For example, for weight, a value between the p10 and the p85 is considered normal; and \geq p85, overweight. For height, a value \leq p5 is considered severe short stature; between p5 and p10, short stature; and \geq p10, normal. Actually, the percentiles developed in this study may be used for programs offered by sports clubs, sports associations, and youth academies (national teams), which, in general, select their talents at an early age.³¹ In addition, during the assessments, they could identify and accompany the physical growth patterns (normal, early or delayed) of young football players throughout the sports education process.

The main strength of this study is that it included a large sample of young football players from several Chilean regions, although

certain limitations should also be mentioned. For example, cross-sectional data were collected to develop growth reference values, although longitudinal data should have been ideally used because this type of design allowed explanatory inferences. In addition, the APHV technique may not be very accurate for Chilean football players because the initial proposal was based on a sample of Caucasian, non-athletic adolescents; however, at present, it is considered a non-invasive technique to quickly and simply assess somatic maturation in adolescents from different worldwide populations. Future studies should take these aspects into account to prevent potential biases in results.

In short, young Chilean football players have different physical growth patterns compared to the American standard population and international studies. Their assessment reflects better explanatory percentages for biological age than for chronological age. Therefore, the proposed percentiles may be an alternative to keep track of the physical growth patterns of young football players in sports settings in the short, medium, and long term. ■

REFERENCES

1. Overby KJ. Pediatric health supervision. Physical Growth. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds). *Rudolph's pediatrics*. 20th ed. Stanford: Appleton & Lange; 1996.p.1-9.
2. Zemel BS, Riley EM, Stallings VA. Evaluation of methodology for nutritional assessment in children: anthropometry, body composition, and energy expenditure. *Ann Rev Nutr* 1997; 17:211-35.
3. Wells JCK. Toward Body Composition Reference Data for Infants, Children, and Adolescents. *Adv Nutr* 2014; 5(3):S320-9.
4. Cameron N. Essential anthropometry: Baseline anthropometric methods for human biologists in laboratory and field situations. *Am J Hum Biol* 2013; 25(3):291-9.
5. Sánchez-Muñoz C, Sanz D, Zabala M. Anthropometric characteristics, body composition and somatotype of elite junior tennis players. *Br J Sports Med* 2007; 41(11):793-9.
6. Güllich A. Selection, de-selection and progression in German football talent promotion. *Eur J Sport Sci* 2014; 14(6):530-7.
7. De Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9):660-7.
8. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and development. *Vital Health Stat 11* 2002; 246:1-190.
9. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007–2010. *Vital Health Stat 11* 2012; 252:1-48.
10. Santos DA, Dawson JA, Matias CN, et al. Reference Values for Body Composition and Anthropometric Measurements in Athletes. *PLoS One* 2014; 9(5):e97846.
11. Silva AS, Papoti M, Pauli JR, et al. Preparation of percentile tables through anthropometric, performance, biochemical, hematological, hormonal and psychological parameters

- in professional soccer players. *Rev Bras Med Esporte* 2012; 18(3):148-52.
12. Gil SM, Gil J, Ruiz F, et al. Anthropometrical characteristics and somatotype of young soccer players and their comparison with the general population. *Biol Sport* 2010; 27(1):17-24.
 13. Valente-dos-Santos J, Coelho-e-Silva MJ, Severino V, et al. Longitudinal study of repeated sprint performance in youth soccer players of contrasting skeletal maturity status. *J Sports Sci Med* 2012; 11(3):371-9.
 14. LeitePortella D, Silva Y, Cossio-Bolaños MA. Crecimiento Físico de Jóvenes Futbolistas en función de la edad cronológica. *Rev Peru Cienc Act Fis Deporte* 2014; 1(1):7-11.
 15. Gontarev S, Kalac R, Zivkovic V, et al. Anthropometrical Characteristics and Somatotype of Young Macedonian Soccer Players. *Int J Morphol* 2016; 34(1):160-7.
 16. Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. Growth Maturation and Physical Activity. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 2004. p.277-84.
 17. Anderson GS, Ward R. Classifying Children for Sports Participation Based Upon Anthropometric Measurement. *Eur J Sport Sci* 2002; 2(3):1-13.
 18. Malina RM, Ribeiro B, Aroso J, et al. Characteristics of youth soccer players aged 13–15 years classified by skill level. *Br J Sports Med* 2007; 41(5):290-5.
 19. LeitePortella D, Arruda M, Gómez-Campos R, et al. Physical Growth and Biological Maturation of Children and Adolescents: Proposed Reference Curves. *Ann Nutr Metab* 2017; 70(4):329-37.
 20. Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In: MacDougall JD, Wenger HA, Geen HJ (eds). *Physiological Testing of Elite Athlete*. London: Human Kinetics; 1991. p.223-308.
 21. Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Bailey DA, et al. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(4):689-94.
 22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244):1240-3.
 23. Pan H, Cole TJ. LMSChartmaker. 2006. [Accessed on: March 28th, 2015]. Available at: <http://www.healthforallchildren.com/product-category/shop/software/>.
 24. Sherar LB, Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, et al. Do physical maturity and birth date predict talent in male youth ice hockey players? *J Sports Sci* 2007; 25(8):879-86.
 25. Malina RM, Bielicki T. Growth and maturation of boys active in sports: Longitudinal observations from the Wrocław growth study. *Pediatr Exerc Sci* 1992; 4(1):68-77.
 26. Malina R, Peña Reyes M, Eisenmann J, et al. Height, mass and skeletal maturity of elite Portuguese soccer players aged 11-16 years. *J Sports Sci*. 2000;18(9):685-93.
 27. Cumming SP, Brown DJ, Mitchell S, et al. Premier League academy soccer players' experiences of competing in a tournament bio-banded for biological maturation. *J Sports Sci* 2018; 36(7):757-65.
 28. Gómez-Campos R, Arruda M, Hobold E, et al. Valoración de la maduración biológica: usos y aplicaciones en el ámbito escolar. *Rev Andal Med Deporte* 2013; 6(4):151-60.
 29. Roemmich JN, Rogol AD. Physiology of growth and development: its relationship to performance in the Young athlete. *Clin Sports Med* 1995; 14(3):483-502.
 30. Baldari C, Di Luigi L, Emerenziani GP, et al. Is explosive performance influenced by androgen concentrations in Young male soccer players? *Br J Sports Med* 2009; 43(3):191-4.
 31. Güllich A, Emrich E. Individualistic and collectivistic approach in athlete support programmes in the German high-performance sport system. *Eur J Sport Society* 2012; 9(4):243-68.

Resultados de la implementación de un protocolo de soporte nutricional en grandes quemados pediátricos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos

Results of the implementation of a nutritional support protocol for major burn pediatric patients hospitalized in the Intensive Care Unit

Dra. Nidia Tramonti,^a Dra. Jimena Lema,^a Dra. María B. Araujo,^b Dr. Hugo Basílico,^a
Dra. Rosa M. Villasboas,^a Dr. Santiago Laborde,^a Lic. Gabriela D'Isa^c y
Dra. Carolina Caminiti^b

RESUMEN

Introducción: "Gran quemado" es quien sufre lesiones por daño térmico que afectan más del 30% de su superficie corporal (SC). El hipercatabolismo secundario causa pérdida de masa magra y retraso de la cicatrización de heridas.

Objetivo: Describir y analizar los resultados de la implementación de un protocolo de soporte nutricional en niños quemados graves internados en una Unidad de Cuidados Intensivos durante las primeras 6 semanas evolutivas.

Población y métodos: Diseño analítico, prospectivo, observacional y longitudinal. Se midieron peso, talla, porcentaje de SC quemada, días de internación en la Unidad de Cuidados Intensivos y mortalidad. Se analizaron tasa metabólica basal por calorimetría indirecta y fórmula de Schofield, cobertura de aporte energético y proteico, prealbúmina, proteína C reactiva, vitaminas A, D, E, cobre y zinc semanales.

Resultados: Se incluyeron 18 pacientes (media: 3,9 años, 49% de SC quemada). Se alcanzó la media de objetivo energético en la segunda semana y el requerimiento proteico en la semana 6. Doce pacientes requirieron nutrición parenteral complementaria sin complicaciones. Se hallaron parámetros de hipermetabolismo, que se normalizaron a las 4-6 semanas del ingreso, excepto la proteína C reactiva. Las vitaminas A y E y elementos traza (zinc y cobre) estaban descendidos al ingreso con mejoría posterior. La vitamina D persistió en valores bajos. Un paciente falleció.

Conclusiones: La implementación del protocolo permitió lograr el aporte de la totalidad del requerimiento energético; la cobertura del requerimiento proteico se postergó hasta la semana 6. Es necesario hacer hincapié en resolver las limitaciones para alcanzar este último.

Palabras clave: unidades de quemados, apoyo nutricional, micronutrientes, balance nitrogenado, metabolismo basal.

Cómo citar: Tramonti N, Lema J, Araujo MB, et al. Resultados de la implementación de un protocolo de soporte nutricional en grandes quemados pediátricos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e515-e521.

GLOSARIO

ANOVA: análisis de la varianza.

BN: balance nitrogenado.

CI: calorimetría indirecta.

CMIA: inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente.

CO₂: dióxido de carbono.

GAP: guía de práctica clínica.

HPLC: cromatografía líquida de alta presión.

IMC: índice de masa corporal.

NP: nutrición parenteral.

NUU: nitrógeno ureico urinario.

O₂: oxígeno.

PCR: proteína C reactiva.

Sistema GRADE: clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación.

SNG: sonda nasogástrica.

SZ: puntaje Z.

TMB: tasa metabólica basal.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VR: valor de referencia.

% SCQ: porcentaje de superficie corporal quemada.

- a. Unidad de Cuidados Intensivos.
- b. Servicio de Nutrición.
- c. Laboratorio Central. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Nidia Tramonti:
nidiamurti@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-8-2017
Aceptado: 23-1-2018

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e515>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e515>

INTRODUCCIÓN

Se ha definido como paciente "gran quemado" a aquel que sufre lesiones por daño térmico que afectan más del 30% de su superficie corporal (SC).¹

Requieren soluciones nutricionales únicas, ya que las consecuencias metabólicas son profundas y constituyen un desafío constante. La extensión de la quemadura afecta directamente la rehidratación, el soporte nutricional y las intervenciones.

El hipermetabolismo secundario a la secreción de hormonas contrarreguladoras (adrenalina, cortisol y glucagón) determina el músculo esquelético como el principal combustible obligatorio, mientras que la capacidad de utilizar la grasa como fuente de energía está reducida,² lo que causa una gran pérdida de masa magra corporal en pocas semanas tras la lesión. El retraso en la escarectomía, la cobertura tanto transitoria como definitiva de las heridas y la sepsis contribuyen también a la lisis del músculo esquelético³ debido al incremento aún mayor de la tasa metabólica basal.⁴

Este gran despliegue metabólico se inicia inmediatamente luego de la quemadura. La fase aguda ocurre hasta las primeras 8-12 semanas de producida la lesión⁵ y causa, además de pérdida de masa magra, desmineralización ósea, debilidad muscular y retraso de la cicatrización de las heridas. Este proceso empeora ante la insuficiencia del aporte de energía y proteínas, lo que puede sobrevenir en susceptibilidad a infecciones, disfunción orgánica y, finalmente, la muerte.

Además, los micronutrientes desarrollan un rol fundamental en la inmunidad, síntesis proteica y actividad antioxidante. Se produce la depleción de sus depósitos por el aumento de la producción de radicales libres y peroxidación lipídica, pérdida a través de heridas, orina, drenajes, diarrea⁶ y sistemas de aspiración.⁷ La dificultad en su evaluación incluye la respuesta de fase aguda con disminución de las proteínas transportadoras y la redistribución de los micronutrientes. Asimismo, no hay consenso en la dosis y vía de suplementación debido a la interacción en su absorción por vía enteral, así como la posible intoxicación ante la administración de altas dosis en forma sostenida.⁶

Por todo lo expuesto, proporcionar un soporte nutricional intensivo es un componente esencial en el tratamiento de estos pacientes, ya que reduce la mortalidad.²

Con el objetivo de optimizar el apoyo de la nutrición, se desarrolló un protocolo de soporte nutricional basado en la revisión bibliografía no sistemática bajo el sistema GRADE publicado posteriormente como guía de práctica clínica

(GAP 2016) del Hospital de Pediatría Garrahan.⁸

El objetivo del presente trabajo fue describir y analizar los resultados de un protocolo de soporte nutricional que fue implementado en pacientes con quemaduras mayores del 30% de la SC internados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante las primeras 6 semanas del ingreso.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño analítico, prospectivo, observacional y longitudinal. Se incluyeron por muestreo consecutivo todos los niños y adolescentes de ambos sexos menores de 16 años con quemaduras mayores del 30% de la SC que ingresaron a la UCI Quemados del Hospital Garrahan entre octubre de 2014 y agosto de 2015. En todos los casos, se firmó el consentimiento informado por el padre o los tutores. El trabajo fue avalado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital.

En todos los pacientes, se aplicaron los criterios del protocolo de soporte nutricional desarrollado según el siguiente algoritmo.

Descripción breve del protocolo: Se define inicialmente el objetivo de energía (calorimetría indirecta o fórmula de Schofield + 30%), así como el objetivo de aporte proteico (3 g/kg/día en niños y 1,5-2 g/kg/día en adolescentes), que será alcanzado prioritariamente por vía enteral. Luego de la estabilización hemodinámica, en las 24-48 h del ingreso, se inicia la alimentación enteral (sonda nasogástrica –SNG– excepto contraindicaciones (íleo y/o alteración de la perfusión intestinal) en modo de gastroclisis continua con fórmula deslactosada con relación calorías no proteicas/nitrógeno, idealmente, 100:1. Se progresa a la fórmula según el algoritmo específico. Si, a las 72 horas del inicio del aporte, no se logra el objetivo del volumen previsto (70%), luego de intentar resolver las limitaciones (ej.: sonda transpilórica que rota a fórmula hidrolizada), se iniciará la nutrición parenteral (NP) complementaria. La NP se inicia sin lípidos, con flujo máximo de glucosa de 5-7 mg/kg/min y aminoácidos a razón de 30 g/L. Si la NP es exclusiva, a los 7 días, se deben agregar lípidos a razón de 0,5 g/kg/día y aumentar a las 24 h a 1 g/kg/día si los triglicéridos son < 250 mg/dl. Se debe reevaluar la tolerancia enteral diariamente y disminuir la NP a medida que se progresa con la alimentación enteral.

Los requerimientos de los micronutrientes (vitaminas A, E y D, elementos traza zinc y cobre) se cubren tanto con la suplementación enteral con polivitamínicos como con la NP. Su aporte

se triplica en promedio, al sumar lo que aporta la fórmula para alimentación enteral.

Variables de estudio

Se midió al ingreso el peso en una cama-balanza y la talla en decúbito dorsal con un pediómetro. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y sus respectivos puntajes Z (SZ). Se registró sexo, edad, porcentaje de SC quemada (%SCQ), etiología y días de internación en la UCI.

La tasa metabólica basal (TMB) (energía requerida para mantener el funcionamiento fisiológico basal normal) se observó mediante calorimetría indirecta (CI) usando un analizador de intercambio de gas con medición del consumo de oxígeno (O_2) y producción de dióxido de carbono (CO_2) (CCM Express de MEDGRAPHICS) durante 20 minutos. En los pacientes en los que no pudo realizarse dicho procedimiento, se estimó con la fórmula de Schofield.^{8,9}

El aporte energético se indicó según la TMB + 30% para evitar la subestimación del requerimiento.

Se recabó el promedio semanal de aporte enteral y parenteral del registro de enfermería, con lo que se calculó el aporte energético (calorías/kg) y proteico (gramos de proteínas/kg). Se realizó el balance energético y nitrogenado (BN) hasta el inicio de la alimentación por vía oral.

Se midió la urea-urinaria de 24 h por test cinético con ureasa y glutamato deshidrogenasa (valor de referencia -VR- 12-20 g/24 h) y se calculó el BN según la siguiente fórmula:

BN = aportado - nitrógeno (N) urinario - N fecal/piel - N eliminado por quemadura

N aportado: proteínas aportadas en g/6,25.
N urinario: (urea urinaria de 24 h/2,1) + 20%.
N fecal/piel: 2 g/día en < 4 años, 3 g/día entre 4 y 10 años y 4 g/día en > 10 años. N eliminado por quemadura: 0,12 g/kg/día.

Se llevaron a cabo las siguientes determinaciones de laboratorio: prealbúmina y proteína C reactiva (PCR), ambas por método inmunoturbidimétrico automatizado (VR: 20-40 mg/dl y < 5 mg/L, respectivamente), vitamina A y E por cromatografía líquida de alta presión (HPLC por sus siglas en inglés) (VR: 20-50 mcg/dl y desde 600 mcg/dl, respectivamente). Elementos traza: cobre y zinc por espectrofotometría de absorción atómica (VR: 66-166 mcg/dl y 50-120 mcg/dl, respectivamente) y vitamina D por inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente (*chemiluminescent microparticle immuno assay*; CMIA, por sus siglas

en inglés) (VR > 30 ng/ml).

Todas las mediciones se realizaron durante las semanas 1, 2, 3, 4 y 6 desde el ingreso.

Variables de resultado

Se evaluó el tiempo de inicio de la alimentación enteral, la cobertura del aporte energético y proteico semanal, y la mortalidad.

Se consideró como cobertura aceptable haber alcanzado el 70% del objetivo energético y proteico.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo y analítico. Se analizó el comportamiento de cada variable y, según su distribución, se informó en normales, media y desvíos estándar, y en sesgadas, mediana y rango. Las variables normales se analizaron con el test de Student y las sesgadas, con el *Wilcoxon Rank Test*. Las variables categóricas se analizaron con χ^2 /Fisher. Se realizó el test de análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) para identificar las diferencias entre las mediciones seriadas de la misma variable. Se asumieron test a dos colas y con significación estadística $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 10.

RESULTADOS

Se reclutaron 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En la *Tabla 1*, se observan los datos demográficos. La mediana de edad fue de 3,9 años (0,2-14,9). Doce pacientes eran varones. Desde el punto de vista antropométrico, todos los pacientes presentaron un estado nutricional normal al ingreso según el SZ-IMC. El %SCQ fue del 49% (34-87%); el 55% de los pacientes sufrió la quemadura por fuego directo. Doce pacientes (66%) iniciaron la alimentación enteral antes de las 48 h del ingreso. La mediana de internación en la UCI fue de 45 días (10-144).

TABLA 1. Datos demográficos (n= 18)

Variable	Media \pm DE/mediana (rango)
Edad (años)	3,9 (0,2-14,9)
SZ-peso	0,7 (de -0,6 a 2,3)
SZ-talla	1,1 (de -1,2 a 2,4)
SZ-IMC	19,2 (\pm 2,2)
Superficie corporal quemada (%)	49 (34-87%)
Días de internación en la UCI (días)	45 (10-144)

SZ: puntaje Z; IMC: índice de masa corporal;
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; DE: desvío estándar.

El requerimiento energético y el aporte enteral y parenteral se observan en la *Tabla 2*. Debido a que el aporte enteral se analizó hasta el inicio de la vía oral, se redujo el número de pacientes analizados en forma semanal de la siguiente manera: en la semana 1, 100% (18/18); en la semana 2, 94% (17/18); en la semana 3, 83% (15/18); en la semana 4, 72% (13/18) y, en la semana 6, 61% (11/18).

El aporte energético y proteico total recibido se incrementó semanalmente en forma significativa (ANOVA p 0,03). Como se observa en la *Tabla 2*, se alcanzó la media de cobertura del requerimiento energético a partir de la segunda semana del ingreso, mientras que la media del objetivo proteico fue alcanzada recién en la sexta semana.

El 67% (12/18) de los pacientes requirió NP complementaria en algún período de la internación.

En el *Figura 1*, se observa que 6/18 pacientes alcanzaron el objetivo energético aceptable durante la primera semana. Mientras que todos los pacientes lo hicieron a partir de la segunda semana del ingreso.

Con respecto al aporte proteico, 10/18 pacientes alcanzaron el aporte aceptable en la segunda semana, que se incrementó semanalmente. Analizada como variable continua, en la sexta semana, se cubrió la media del requerimiento proteico.

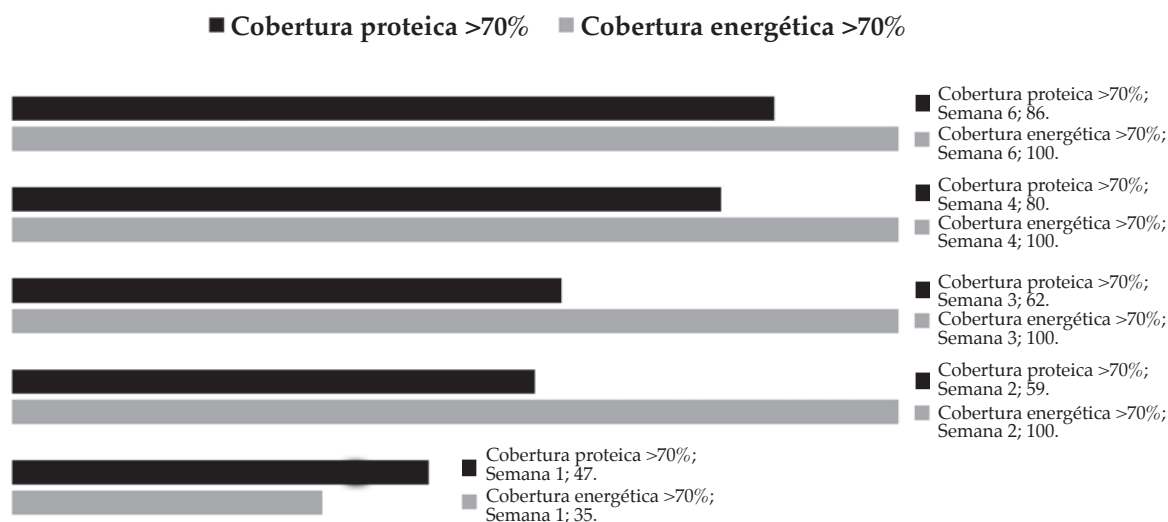
La media de prealbúmina de la población estuvo disminuida al ingreso ($6,9 \pm 3,2$), con aumento en forma estadísticamente significativa

TABLA 2. El requerimiento energético y el aporte enteral y parenteral (n inicial= 18)

	Energía enteral recibida (cal/kg/día)	Proteínas enterales recibidas (g/kg/día)	Energía por NP recibida (cal/kg/día)	Proteínas por NP recibida (g/kg/día)	Energía total recibida (cal/kg/día)	Proteínas totales recibidas (g/kg/día)	% del objetivo energético recibido	% del objetivo proteico recibido
Semana 1 N= 18	28 (8,8-93)	0,8 (0,3-2,7)	16,5 (5,8-32,6)	1,3 (0,3-2)	31 (13,5-93)	1,2 (0,45-4)	61 (26-138)	60 (15-106)
Semana 2 N= 17	59 (22-98)	1,8 (0,8-2,9)	12 (5,4-32)	1,5 (0,4-2)	59 (22-98)	2,1 (1,2-3,9)	115 (76-182)	73 (17-140)
Semana 3 N= 15	54 (26-96)	1,3 (0,7-2,8)	18,5 (8,3-25)	1,2 (0,7-1,9)	58 (27-96,7)	2,2 (1,5-3,8)	121 (72-172)	93 (35-126)
Semana 4 N= 13	44 (10-79)	1,4 (0,3-2,5)	19 (10-42)	1,3 (0,9-2,2)	53 (13,5-95)	2,1 (1,6-3,8)	109 (75-170)	94 (60-126)
Semana 6 N= 11	54 (35-102)	1,8 (1-3,5)	17,8 (8-45)	1,3 (0,7-2,2)	80 (35-102)	3,2 (1-4)	139 (110-166)	110 (50-133)

NP: nutrición parenteral.

FIGURA 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron el aporte del 70% del objetivo energético y proteico



hacia las semanas 3, 4 y 6 ($p < 0,01$); en cambio, los valores de PCR se mantuvieron elevados. El nitrógeno ureico urinario (NUU) se incrementó hasta la semana 3 desde el ingreso ($8,2 \pm 3,8$ vs. $13,1 \pm 3,8$; $p 0,03$) y descendió luego en forma estadísticamente significativa. Asimismo, el BN varió de modo significativo: fue negativo al inicio y se positivizó hacia la semana 6 (Tabla 3).

En la Tabla 4, se muestran las determinaciones semanales de micronutrientes y el porcentaje de pacientes con dosajes en rango normal. Las vitaminas A y E se encontraron disminuidas al ingreso con incremento posterior (ANOVA $p < 0,01$). La vitamina A se normalizó en todos los pacientes en la semana 6, mientras que la E lo hizo en la tercera semana de internación. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dosajes de cobre y zinc al ingreso con respecto a las determinaciones siguientes; sin embargo, se normalizaron en el 60% de la población estudiada a las 6 semanas. Inversamente, la vitamina D persistió en valores descendidos durante el estudio.

No se encontraron diferencias significativas en el dosaje de micronutrientes en pacientes que hubieran recibido NP complementaria o no.

Un paciente falleció por falla multiorgánica secundaria a sepsis.

DISCUSIÓN

Se enfatiza la importancia de la utilización de un protocolo de soporte nutricional en pacientes quemados críticos. Existe vasta evidencia bibliográfica a favor de su utilización para aumentar el éxito del soporte nutricional.² Hamilton y col.¹⁰ encontraron un descenso significativo de las interrupciones en la alimentación enteral y en el tiempo para alcanzar el requerimiento energético al implementar un protocolo a tal fin.

El aporte energético total se incrementó semanalmente en forma significativa y alcanzó la cobertura de la media del requerimiento energético a partir de la segunda semana del ingreso, mientras que la media del objetivo proteico fue alcanzada recién en la semana 6. Se interpreta que el retraso en el alcance del aporte proteico pudo deberse a limitaciones clínicas, como inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal aguda, entre otras, y la utilización de fórmulas enterales, que, a pesar de tener menor relación calorías no proteicas/nitrógeno comparadas con las fórmulas para niños no críticos, continúan siendo menos efectivas para alcanzar el aporte proteico en pacientes con alto requerimiento. Se utilizó la NP complementaria al existir limitaciones que impidieran lograr

TABLA 3. Dosaje de prealbúmina, proteína C reactiva, nitrógeno ureico urinario de 24 h y balance nitrogenado ($n=18$)

	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 6
Prealbúmina (mg/dl)	$6,9 \pm 3,2$	$9,5 \pm 4,7$	$13,8 \pm 7,8\#$	$11,3 \pm 5,6^*$	$18,4 \pm 8\#$
PCR (mg/L)	143 ± 105	125 ± 90	143 ± 126	185 ± 139	135 ± 161
Nitrógeno ureico urinario, 24 h (g/día)	$8,2 \pm 3,8$	$9,6 \pm 5,3$	$13,1 \pm 3,8\#$	$7,9 \pm 3,4^*$	$7,8 \pm 5,5^*$
Balance nitrogenado (g/día)	$-2,3 \pm 4,7$	$-0,7 \pm 4,5$	$1,3 \pm 2,9$	$-0,4 \pm 1$	$2 \pm 2\#$

PCR: proteína C reactiva.

* $p < 0,01$ comparada con la semana 1.

$p < 0,005$ comparada con la semana 1.

TABLA 4. Determinaciones plasmáticas de vitaminas A, E, D y elementos traza zinc y cobre y porcentaje de determinaciones de micronutrientes dentro del rango normal ($n=18$)

	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4		Semana 6	
Vitamina A	18	22%	21	55%	22,5	62%	37	80%	53	100%
20-50 mcg/dl	(10-40)		(15-34)		(9-63)		(17-45)		(35-100)*	
Vitamina E	537	44%	837	77%	1339	100%	1421	100%	1432	100%
> 600 mcg/dl	(403-1832)		(432-1271)		(912-2016)*		(898-2334)*		(938-2207)*	
Vitamina D	10,8	0%	13,5	0%	13,2	0%	12,3	0%	17,4	0%
> 30 ng/ml	(6,8-26,8)		(7,6-23,8)		(9-25,9)		(9-19)		(9-21,7)	
Cobre	50	0%	40	11%	35	12%	52,8	33%	62	63%
66-166 mcg/dl	(18,9-63,9)		(22-68)		(30-76)		(51-60)		(30-117)	
Zinc	51	45%	44	22%	39,5	5%	51,5	75%	63	65%
50-120 mcg/dl	(22-108)		(29-61)		(32-44)		(37-54)		(25-110)	

* $p < 0,01$ comparada con la semana 1.

alcanzar el objetivo energético/proteico por vía enteral.¹¹⁻¹³ En este sentido, el uso juicioso de NP es avalado por expertos en pacientes críticos pediátricos, indicada ante la falla en lograr el aporte adecuado por vía enteral.^{14,15} Si se supera el requerimiento energético, la sobrealimentación puede llevar al incremento de CO₂, hígado graso, aumento de nitrógeno ureico e hiperglucemia.¹¹

El incremento del nivel de la prealbúmina en las semanas 3, 4 y 6, en comparación con los valores de la primera semana, fue estadísticamente significativo, sin diferencias en los reactantes de fase aguda (PCR), de modo simultáneo a la positividad del BN. Está ampliamente descrito el aumento del catabolismo proteico con aumento de eliminación de NUU y BN negativo hasta la segunda semana posquemadura extensa.

Díaz, et al. caracterizaron la tasa de síntesis proteica en 87 niños con quemaduras graves durante 24 meses y encontraron que se había mantenido elevada el primer año posesión.¹⁶

Con las determinaciones realizadas, se observa el aumento de la síntesis proteica, imprescindible para el cierre de heridas y prendimiento de injertos. Alcanzar los objetivos de aporte energético y proteico permite reducir, aunque no anular, el catabolismo proteico.

Las vitaminas A y E se encontraron disminuidas al ingreso con incremento posterior (ANOVA $p < 0,01$). La mayoría de los estudios coinciden en que las determinaciones de dichas vitaminas están descendidas a las dos semanas de la quemadura¹⁷ con descenso diario de alfa-tocoferol, marcador del depósito de vitamina E en el tejido adiposo.¹⁸ Está descrita la normalización de las determinaciones plasmáticas en adultos a los 21 días de la quemadura, con la suplementación por vía enteral.¹⁹

En el presente estudio, se observó la vitamina D disminuida desde el ingreso y su persistencia debajo del rango normal. Este hecho coincide con trabajos previos que confirman niveles descendidos de esta vitamina y de su proteína transportadora, y consideran que parte de esta alteración sería por la hipoproteinemia característica de la etapa aguda del paciente gran quemado. Otros autores²⁰ constataron, en adultos con antecedente de quemadura $>50\%$, reducción en la formación ósea y tasa de depósito mineral comparada con controles sanos. El origen de dicha alteración podría ser multifactorial: hipoalbuminemia, citoquinas inflamatorias, corticoides endógenos y exógenos,

inmovilización, ingesta inadecuada, además de pérdida por heridas e incapacidad de síntesis de la epidermis.²¹ Asimismo, Klein y col. encontraron persistencia del déficit de vitamina D en niños con antecedente de quemadura $>40\%$, incluso hasta 7 años después.²²

En nuestro trabajo, se observa que los dosajes bajos de cobre y zinc al ingreso se normalizan a las 6 semanas en el 60% de la población estudiada. Está descrito un descenso de ambos minerales, al igual que de sus proteínas transportadoras (albúmina y ceruloplasmina) y su redistribución desde el músculo y el hueso hacia la herida y otros tejidos.² Estudios realizados en niños con quemaduras $> 40\%$ suplementados por vía enteral con una dosis tres veces superior a la recomendación no encontraron normalización en las determinaciones plasmáticas al egreso hospitalario.²³ Además, Berger y col. demostraron prospectivamente, en adultos quemados graves, que la suplementación con cobre, zinc y selenio en forma endovenosa había mejorado la cicatrización de las heridas, número de infecciones²⁴ y catabolismo proteico²⁵. La dosis y la vía de administración de micronutrientes continúan siendo controvertidas.

Se requieren más estudios enfocados especialmente en la suplementación de micronutrientes, la cicatrización de heridas y la mortalidad.

CONCLUSIONES

La implementación del protocolo de soporte nutricional permitió que la media del requerimiento energético fuera alcanzada hacia la segunda semana, a pesar de lo cual se postergó hasta la semana 6 la cobertura del requerimiento proteico. Por ello, fue necesaria su optimización mediante el aporte enteral con fórmulas con menor relación calorías no proteicas/nitrógeno o complemento parenteral. ■

REFERENCIAS

1. Parvizi D, Kamolz LP, Giretzlehner M, et al. The potential impact of wrong TBSA estimation on fluid resuscitation in patients suffering from burns: things to keep in mind. *Burns* 2014;40(2):241-5.
2. Herndon D. Tratamiento integral de las quemaduras. 3 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2009
3. Prelack K, Yu Y, Dylewski M, et al. The Contribution of Muscle to Whole Body Protein Turnover Throughout the Course of Burn Injury in Children. *J Burn Care Res* 2010;31(6):942-8.
4. Dylewski M, Prelack K, Weber J, et al. Malnutrition among pediatric burn patients: A consequence of delayed admissions. *Burns* 2010;36(8):1185-9.
5. Jeschke M, Chinkes D, Finnerty C, et al. Pathophysiology

- response to severe burn injury. *Ann Surg* 2008;248(3): 387-401.
6. Berger MM. Antioxidants micronutrients in mayor trauma and burns: evidence and practice. *Nutr Clin Pract* 2006;21(5):438-49.
 7. Hourigan LA, Omaye ST, Keen CL, et al. Vitamin and trace element loss from negative-pressure wound therapy. *Adv Skin Wound Care* 2016;29(1):20-5.
 8. Caminiti C, Tramonti N, Murruni A, et al. GAP2016: Manejo Nutricional en Niños Quemados Graves. Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan. [Consulta: 26 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.garrahan.gov.ar/guias-de-atencion-pediatrica/guias-de-atencion-pediatrica/guias-de-atencion-pediatrica>.
 9. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013;32(4):497-502.
 10. Hamilton S, McAleer D, Ariagno K, et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15(7):583-9.
 11. Rodriguez N, Jeschke M, Williams F, et al. Nutrition in burns: Galveston Contributions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(6):704-14.
 12. Dylewski M, Baker M, Prelack K, et al. The safety and efficacy of parenteral nutrition among pediatric patients with burn injuries. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(3):e120-5.
 13. Prelack K, Dylewski M, Sheridan R. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2007;33(1):14-24.
 14. Koletzko B, Goulet O, Jochum F, et al. Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of PEPaNIC? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20(3):201-3.
 15. Goulet O, Jochum F, Koletzko B. Early or late parenteral nutrition in critically ill children: practical implications of the PEPaNIC trial. *Ann Nutr Metab* 2017;70(1):34-8.
 16. Diaz EC, Herndon DN, Lee J, et al. Predictors of muscle protein synthesis after severe pediatric burns. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(4):816-22.
 17. Nguyen TT, Cox CS, Traver DL, et al. Free radical activity and loss of plasma antioxidants, vitamin E and sulfhydryl groups in patients with burns: the 1993 Moyer Award. *J Burn Care Rehabil* 1993;14(6):602-9.
 18. Traber M, Leonard S, Traber D, et al. Alpha-tocopherol adipose tissue stores are depleted after burn injury in pediatric patients. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1378-84.
 19. Rock CL, Deschert RE, Khilnani R, et al. Carotenoids and antioxidant vitamins in patients after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1997;18(3):269-78.
 20. Klein G, Herndon D, Rutan T, et al. Bone disease in burn patients. *J Bone Miner Res* 1993;8(3):337-45.
 21. Gottlich M, Mayes T, Khoury J, et al. Hypovitaminosis D in acutely injured pediatric burn patients. *J Am Diet Assoc* 2004;104(6):931-41.
 22. Klein G, Langman C, Herndon D. Vitamin D depletion following burn injury in children: A possible factor in post-burn osteopenia. *J Trauma* 2002;52(2):346-50.
 23. Voruganti S, Klein G, Lu H, et al. Impaired zinc and copper status in children with burn injuries: Need to reassess nutritional requirements. *Burns* 2005;31(6):711-6.
 24. Berger M, Baines M, Raffoul W, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1293-300.
 25. Berger MM, Binnert C, Chioleri RL, et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007;85(5):1301-6.

Results of the implementation of a nutritional support protocol for major burn pediatric patients hospitalized in the intensive care unit

Nidia Tramonti, M.D.^a, Jimena Lema, M.D.^a, María B. Araujo, M.D.^b, Hugo Basílico, M.D.^a, Rosa M. Villasboas, M.D.^a, Santiago Laborde, M.D.^a, Gabriela D'Isa, B.S.^c and Carolina Caminiti, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. "Major burn" is used to describe a person who suffers thermal damage affecting more than 30% of his/her total body surface area (TBSA). The secondary hypercatabolism causes lean body mass loss and delayed wound healing.

Objective. To describe and analyze the results of implementing a nutritional support protocol for pediatric burn patients hospitalized in the intensive care unit in the first 6 weeks.

Population and methods. Analytical, prospective, observational, and longitudinal design. Weight, height, %TBSA, length of stay in the intensive care unit, and mortality were measured. The basal metabolic rate was measured by indirect calorimetry and the Schofield equation, and protein and energy intake, prealbumin, C-reactive protein, vitamins A, D, E, copper, and zinc levels were analyzed every week.

Results. Eighteen patients were included (mean: 3.9 years old, 49% TBSA). The mean energy target was achieved by week 2 and protein requirements were met by week 6. Twelve patients required complementary parenteral nutrition and there were no complications. Hypermetabolism parameters were observed, which returned to normal 4-6 weeks after hospitalization, except for C-reactive protein. Vitamins A and E and trace elements (zinc and copper) were reduced at the time of admission and showed a subsequent improvement. Vitamin D remained low. One patient died.

Conclusions. Implementing the protocol was useful to cover the total energy requirement; the coverage of protein requirements was delayed until week 6. It is necessary to focus on solving limitations to achieve the latter.

Key words: burn unit, nutritional support, micronutrients, nitrogen balance, basal metabolism.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e515>

To cite: Tramonti N, Lema J, Araujo MB, et al. Results of the implementation of a nutritional support protocol for major burn pediatric patients hospitalized in the intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e515-e521.

GLOSSARY

ANOVA: analysis of variance.

BMI: body mass index.

BMR: basal metabolic rate.

CMIA: chemiluminescence microparticle immunoassay.

CO₂: carbon dioxide.

CPG: clinical practice guideline.

CRP: C-reactive protein.

GRADE approach: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation.

HPLC: high pressure liquid chromatography.

IC: indirect calorimetry.

ICU: intensive care unit.

NB: nitrogen balance.

NGT: nasogastric tube.

O₂: oxygen.

PN: parenteral nutrition.

RV: reference value.

UUN: urine urea nitrogen.

%TBSA: percentage of total body surface area burned.

INTRODUCTION

"Major burn" patients have been defined as those who suffer thermal damage affecting more than 30% of total body surface area (TBSA).¹

They require exclusive nutritional solutions because the metabolic consequences are deep and account for a constant challenge. The extent of burn wounds directly affects rehydration, nutritional support, and interventions.

The hypermetabolism secondary to the secretion of counterregulatory hormones (adrenaline, cortisol, and glucagon) determines that the skeletal muscle acts as the main mandatory fuel, while the ability to use fat as a source of energy is

a. Intensive Care Unit.

b. Department of Nutrition.

c. Central Lab. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

Nidia Tramonti, M.D.: nidiamurti@yahoo.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 8-2-2017

Accepted: 1-23-2018

reduced,² which causes a great loss of lean body mass over few weeks following the injury. A delayed escharotomy, transient and definite wound coverage, and sepsis also contribute to rhabdomyolysis³ due to an even greater increase in basal metabolic rate.⁴

Such great metabolic display starts immediately after the burn. The acute phase takes place in the first 8-12 weeks of the burn wound⁵ and causes lean body mass loss, muscle weakness, and delayed wound healing. This process worsens in the case of insufficient energy and protein intake, which may lead to infections, organ dysfunction, and finally, death.

Besides, micronutrients play a key role in immunity, protein synthesis, and antioxidant activity. Micronutrient stores are depleted due to the increased production of free radicals and lipid peroxidation and the loss through wounds, urine, drainages, diarrhea⁶ and suction devices.⁷ Assessment is also hindered by the acute phase response and the reduction in carrier proteins and micronutrient redistribution. In addition, there is no consensus regarding the dose and route of supplementation due to the interaction in absorption when given enterally and the potential toxicity in the case of sustained high doses.⁶

For these reasons, providing intensive nutritional support is essential for the management of these patients because it reduces mortality.²

In order to optimize nutritional support, a protocol was developed based on a non-systematic review of the bibliography under the GRADE approach, which was subsequently published as a clinical practice guideline (CPG 2016) by Hospital de Pediatría Garrahan.⁸

The objective of this study was to describe and analyze the results of the nutritional support protocol implemented in patients with burns in more than 30%TBSA hospitalized in the intensive care unit (ICU) during the first six weeks of admission.

POPULATION AND METHODS

Analytical, prospective, observational, and longitudinal design. All male and female children and adolescents younger than 16 years with burns affecting more than 30%TBSA admitted to the ICU of Hospital Garrahan between October 2014 and August 2015 were included by consecutive sampling. In all cases, the informed consent was obtained from their parents or legal guardians. The study was supported by the hospital's

Research Ethics Committee.

The following criteria from the nutritional support protocol were applied to all patients, which was developed based on the algorithm below.

Brief protocol description: Initially, the energy target (indirect calorimetry or Schofield equation + 30%) and the protein intake target (3 g/kg/day for children and 1.5-2 g/kg/day for adolescents), which will be achieved mainly by enteral route, are defined. Following hemodynamic stabilization, in the first 24-48 hours of hospitalization, enteral feeding is started (using a nasogastric tube [NGT] except contraindications [ileus and/or altered intestinal perfusion]) in the form of continuous enteroclysis with lactose-free formula at an ideal nonprotein calories to nitrogen ratio of 100:1. Then formula is used based on the specific algorithm. If the target volume (70%) is not achieved by 72 hours of intake initiation, after attempting to solve limitations (e.g., transpyloric tube changing to hydrolyzed formula), complementary parenteral nutrition (PN) is started. PN starts without lipids, at a maximum glucose flow of 5-7 mg/kg/min, and amino acids at a rate of 30 g/L.

In the case of exclusive PN, by day 7, lipids should be added at a rate of 0.5 g/kg/day and increased to 1 g/kg/day after 24 hours if triglycerides are < 250 mg/dL. Enteral tolerance should be reassessed on a daily basis and PN should be reduced as enteral feeding progresses. Micronutrient requirements (vitamins A, E, and D, and trace elements, zinc and copper) are covered with both enteral multivitamin supplementation and PN. Micronutrient intake is trebled, in average, by adding the formula given by enteral feeding.

Study outcome measures

Weight was measured upon admission using a bed-scale, and height was registered in the dorsal recumbent position using an infantometer. The body mass index (BMI) and the corresponding Z-scores were estimated. Sex, age, percentage of total body surface area (%TBSA), etiology, and length of stay in the ICU in days were registered.

The basal metabolic rate (BMR) (energy required to keep the normal physiological functioning at rest) was measured by indirect calorimetry (IC) using gas exchange with measurement of oxygen (O₂) uptake and carbon dioxide (CO₂) production (CCM Express by MEDGRAPHICS) during 20 minutes. For patients

who could not have an IC, BMR was estimated using the Schofield equation.^{8,9}

Energy intake was defined as BMR + 30% to avoid requirement underestimation.

The weekly average of enteral and parenteral intake was obtained from the nursing records and was used to estimate energy (calories/kg) and protein (grams of proteins/kg) intake. Energy and nitrogen balance (NB) was estimated until oral feeding was started.

A 24-hour kinetic assay for urine urea was done with urease and glutamate dehydrogenase (reference value [RV]: 12-20 g/24 hours). NB was estimated according to the following formula:

$$\text{NB} = \text{protein intake} - \text{urine nitrogen (N)} - \text{stool/skin N} - \text{N loss from burn wound}$$

N from protein intake: proteins in g/6.25.
Urine N: (urine urea from 24 hour collection/2.1) + 20%.
Stool/skin N: 2 g/day for children < 4 years old, 3 g/day for children between 4 and 10 years old, and 4 g/day for children > 10 years old.
N loss from burn wound: 0.12 g/kg/day.

The following lab tests were done: prealbumin and C-reactive protein (CRP), both using an automated immunoturbidimetric method (RV: 20-40 mg/dL and < 5 mg/L, respectively), vitamins A and E by high pressure liquid chromatography (HPLC) (RV: 20-50 mcg/dL and from 600 mcg/dL, respectively). Trace elements: copper and zinc, by atomic absorption spectroscopy (RV: 66-166 mcg/dL and 50-120 mcg/dL, respectively), and vitamin D by chemiluminescence microparticle immunoassay (CMIA) (RV: > 30 ng/mL).

All measurements were obtained in weeks 1, 2, 3, 4, and 6 after hospitalization.

Outcome variables

The time to initiation of enteral feeding, weekly energy and protein intake, and mortality were assessed.

An acceptable intake was defined as achieving 70% of the energy and protein target.

Statistical analysis

A descriptive and analytical assessment was done. The behavior of each outcome measure was analyzed and, according to their distribution, they were described as normal, mean and standard deviation or as biased, median, and range. Student's t test and the Wilcoxon rank-sum test were used for normal and biased distribution outcome measures, respectively. Categorical outcome measures were analyzed using the χ^2 /Fisher test. An analysis of variance (ANOVA) was

done to identify the differences between the serial measurements of the same outcome measure. A two-tailed test and a statistical significance of $p < 0.05$ were assumed. The statistical software package used was STATA 10.

RESULTS

Eighteen patients who met the inclusion criteria were recruited. Demographic data are described in *Table 1*. Patients' median age was 3.9 years (0.2-14.9). Twelve patients were male. From an anthropometric perspective, all patients had a normal nutritional status based on their BMI Z-score. The %TBSA was 49% (34-87%); 55% of patients suffered a burn caused by direct fire. Twelve patients (66%) started enteral feeding in the first 48 hours of admission. The median length of stay in the ICU was 45 days (10-144 days).

Energy requirements and enteral and parenteral intake are shown in *Table 2*. Given that enteral intake was analyzed until oral intake was started, the number of patients analyzed each week reduced as follows: week 1, 100% (18/18); week 2, 94% (17/18); week 3, 83% (15/18); week 4, 72% (13/18), and week 6, 61% (11/18).

The total energy and protein intake was increased significantly on a weekly basis (ANOVA $p < 0.03$). As observed in *Table 2*, the mean energy requirement coverage was achieved by week 2 of hospitalization, whereas the mean protein target was achieved only by week 6.

Complementary PN was required by 67% (12/18) of patients at some point during hospitalization.

Figure 1 shows that 6/18 patients achieved an acceptable energy target in the first week, while all patients did it as of week 2 after hospitalization.

In relation to protein intake, 10/18 patients achieved an acceptable protein intake by week

TABLE 1. Demographic data (n= 18)

Outcome measure (range)	Mean \pm SD/median
Age (years)	3.9 (0.2-14.9)
Weight Z-score	0.7 (-0.6 to 2.3)
Height Z-score	1.1 (-1.2 to 2.4)
BMI Z-score	19.2 (\pm 2.2)
Total body surface area burnt (%)	49 (34-87%)
Length of stay at the ICU (days)	45 (10-144)

BMI: body mass index; ICU: intensive care unit; SD: standard deviation.

2, which was increased on a weekly basis. When analyzed as a continuous outcome measure, the mean protein requirement was covered by week 6.

The mean prealbumin level in this population was reduced at the time of hospitalization (6.9 ± 3.2) and increased in a statistically significant manner by weeks 3, 4, and 6 ($p < 0.01$); however, PCR levels remained high. Urine urea nitrogen (UUN) increased from hospitalization to week 3 (8.2 ± 3.8 versus 13.1 ± 3.8 ; $p 0.03$) and then reduced in a statistically significant manner. In addition, NB varied significantly: it was negative at initiation and became positive by week 6 (Table 3).

Table 4 shows the weekly micronutrient determinations and the percentage of patients with normal values. Vitamins A and

E reduced at the time of hospitalization and subsequently increased (ANOVA $p < 0.01$). Vitamin A returned to normal in all patients by week 6, whereas vitamin E did it by week 3. No statistically significant differences were observed between copper and zinc levels at the time of hospitalization and the subsequent determinations; however, they returned to normal in 60% of the studied population by week 6. Conversely, vitamin D remained reduced during the study period.

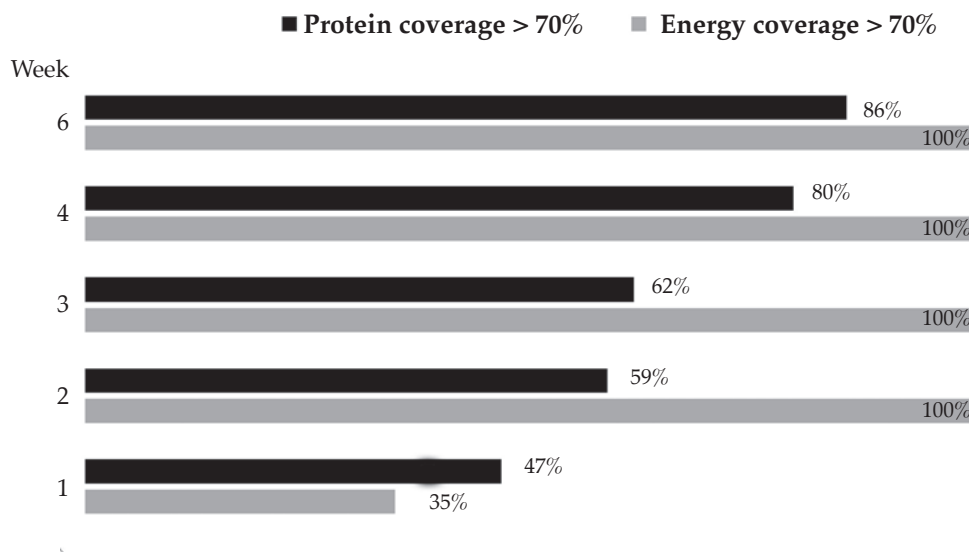
No significant differences were observed in micronutrient levels among patients who would have complementary PN or not.

One patient died due to multiple organ failure secondary to sepsis.

TABLE 2. Energy requirement and enteral and parenteral intake (initial n = 18)

	Energy intake from enteral feeding (cal/kg/day)	Protein intake from enteral feeding (g/kg/day)	Energy intake from parenteral feeding (cal/kg/day)	Protein intake from parenteral feeding (g/kg/day)	Total energy intake (cal/kg/day)	Total protein intake (g/kg/day)	% received of energy target	% received of protein target
Week 1	28	0.8	16.5	1.3	31	1.2	61	60
N = 18	(8.8-93)	(0.3-2.7)	(5.8-32.6)	(0.3-2)	(13.5-93)	(0.45-4)	(26-138)	(15-106)
Week 2	59	1.8	12	1.5	59	2.1	115	73
N = 17	(22-98)	(0.8-2.9)	(5.4-32)	(0.4-2)	(22-98)	(1.2-3.9)	(76-182)	(17-140)
Week 3	54	1.3	18.5	1.2	58	2.2	121	93
N = 15	(26-96)	(0.7-2.8)	(8.3-25)	(0.7-1.9)	(27-96.7)	(1.5-3.8)	(72-172)	(35-126)
Week 4	44	1.4	19	1.3	53	2.1	109	94
N = 13	(10-79)	(0.3-2.5)	(10-42)	(0.9-2.2)	(13.5-95)	(1.6-3.8)	(75-170)	(60-126)
Week 6	54	1.8	17.8	1.3	80	3.2	139	110
N = 11	(35-102)	(1-3.5)	(8-45)	(0.7-2.2)	(35-102)	(1-4)	(110-166)	(50-133)

FIGURE 1. Percentage of patients who achieved 70% of the energy and protein intake target



DISCUSSION

It is worth noting the importance of using a nutritional support protocol for critically-ill burn patients. There is ample bibliographic evidence in favor of its use to boost nutritional support success.² Hamilton et al.¹⁰ found a significant decrease in enteral feeding interruptions and in the time to achieve energy requirements by implementing a protocol to this end.

The total energy intake increased significantly on a weekly basis and the mean energy requirement coverage was achieved by week 2 of hospitalization, whereas the mean protein target was achieved only by week 6. The delayed achievement of protein intake may have been due to clinical limitations, such as hemodynamic instability, acute renal failure, etc., and to the use of enteral formulas, which, despite having a lower nonprotein calories to nitrogen ratio compared to formulas for non-critically-ill children, are still less effective to achieve protein intake in patients with a high requirement. Complementary PN was used if there were limitations that prevented the achievement of the energy/protein intake target by enteral feeding.¹¹⁻¹³ In this regard, a cautious use of PN has been supported by experts for critically-ill

pediatric patients if an adequate intake cannot be achieved with enteral feeding.^{14,15} If the energy requirement is exceeded, overfeeding may lead to increased CO₂, fatty liver, increased urea nitrogen, and hyperglycemia.¹¹

The increase in prealbumin levels observed in weeks 3, 4, and 6, compared to the first week values, was statistically significant, and no differences were seen in acute phase reactants (PCR), which was simultaneous to the positivization of NB. The increased protein catabolism has been widely described together with a greater UUN loss and a negative NB until the second week after the burn.

Diaz et al. characterized the rate of protein synthesis in 87 children with severe burn wounds for 24 months and found that it had remained high in the first year following the burn.¹⁶

Once determinations are made, protein synthesis increases, which is indispensable for wound healing and graft adhesion. The achievement of energy and protein intake targets reduces, but does not cancel, protein catabolism.

Vitamins A and E were reduced at the time of hospitalization and subsequently increased (ANOVA $p < 0.01$). Most studies agree that, two weeks after the burn, these vitamins are

TABLE 3. Prealbumin, C-reactive protein, urine urea nitrogen from 24-hour collection and nitrogen balance levels ($n = 18$)

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6
Prealbumin (mg/dL)	6.9 ± 3.2	9.5 ± 4.7	13.8 ± 7.8#	11.3 ± 5.6*	18.4 ± 8#
CRP (mg/dL)	143 ± 105	125 ± 90	143 ± 126	185 ± 139	135 ± 161
Urine urea nitrogen, 24 h (g/day)	8.2 ± 3.8	9.6 ± 5.3	13.1 ± 3.8#	7.9 ± 3.4*	7.8 ± 5.5*
Nitrogen balance (g/day)	-2.3 ± 4.7	-0.7 ± 4.5	1.3 ± 2.9	-0.4 ± 1	2 ± 2#

CRP: C-reactive protein.

* $p < 0.01$ compared to week 1.

$p < 0.005$ compared to week 1.

TABLE 4. Plasma determinations of vitamins A, E, and D and trace elements zinc and copper, and percentage of micronutrient determinations in the normal range ($n = 18$)

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6
Vitamin A	18 20-50 mcg/dL (10-40)	21 (15-34)	22.5 (9-63)	37 (17-45)	53 (35-100)*
Vitamin E	537 > 600 mcg/dL (403-1832)	44% (432-1271)	837 (912-2016)*	77% (898-2334)*	100% (938-2207)*
Vitamin D	10.8 > 30 ng/mL (6.8-26.8)	0% (7.6-23.8)	13.5 (9-25.9)	0% (9-19)	17.4 (9-21.7)
Copper	50 66-166 mcg/dL (18.9-63.9)	0% (22-68)	40 (30-76)	11% (51-60)	62 (30-117)
Zinc	51 50-120 mcg/dL (22-108)	45% (29-61)	44 (32-44)	22% (37-54)	63 (25-110)

* $p < 0.01$ compared to week 1.

reduced¹⁷ and that alpha-tocopherol, a marker of vitamin E store in adipose tissue, decreases on a daily basis.¹⁸ The normalization of plasma levels has been described in adults by day 21 following the burn with enteral feeding supplementation.¹⁹

In this study, vitamin D levels decreased since the time of hospitalization and remained below the normal range. This is consistent with previous studies that confirmed the reduced levels of vitamin D and its carrier protein, and consider that part of such alteration might be caused by the hypoproteinemia typical of the acute phase of patients with major burns. Other authors²⁰ have confirmed, in adults with a history of a burn in >50% TBSA, a reduction in bone formation and mineral stores compared to healthy controls. Such alteration may be caused by multiple factors: hypoalbuminemia, inflammatory cytokines, endogenous and exogenous corticosteroids, immobilization, inadequate intake, in addition to loss from wounds and the inability to conduct synthesis at the level of the epidermis.²¹ In addition, Klein et al. observed a persistent vitamin D deficiency in children with a history of a burn of >40% TBSA, even up to 7 years later.²²

In our study, low copper and zinc levels were observed at the time of hospitalization, which returned to normal by week 6 in 60% of the studied population. Both minerals, as well as their carrier proteins (albumin and ceruloplasmin), and their redistribution from the muscle and bone to the wound and other tissues, have been described to be reduced.² Studies conducted in children with burns of >40% TBSA receiving enteral supplementation three times the recommended dose were not able to establish that plasma levels returned to normal at the time of discharge from the hospital.²³ In addition, Berger et al. demonstrated, in a prospective study in adults with severe burn wounds, that intravenous supplementation with copper, zinc, and selenium improved wound healing, the number of infections,²⁴ and protein catabolism.²⁵ The dose and route of administration of micronutrients are still controversial.

Further studies are required that focus specifically on micronutrient supplementation, wound healing, and mortality.

CONCLUSIONS

The implementation of the nutritional support protocol was useful to achieve a mean energy

requirement by week 2, although protein intake requirements were delayed until week 6. For this reason, it was necessary to enhance enteral intake with a formula with a lower nonprotein calories to nitrogen ratio or with complementary parenteral nutrition. ■

REFERENCES

1. Parvizi D, Kamolz LP, Giretzlehner M, et al. The potential impact of wrong TBSA estimation on fluid resuscitation in patients suffering from burns: things to keep in mind. *Burns* 2014; 40(2):241-5.
2. Herndon D. Tratamiento integral de las quemaduras. 3 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2009.
3. Prelack K, Yu Y, Dylewski M, et al. The Contribution of Muscle to Whole Body Protein Turnover Throughout the Course of Burn Injury in Children. *J Burn Care Res* 2010; 31(6):942-8.
4. Dylewski M, Prelack K, Weber J, et al. Malnutrition among pediatric burn patients: A consequence of delayed admissions. *Burns* 2010; 36(8):1185-9.
5. Jeschke M, Chinkes D, Finnerty C, et al. Pathophysiology response to severe burn injury. *Ann Surg* 2008; 248(3): 387-401.
6. Berger MM. Antioxidants micronutrients in mayor trauma and burns: evidence and practice. *Nutr Clin Pract* 2006; 21(5):438-49.
7. Hourigan LA, Omaye ST, Keen CL, et al. Vitamin and trace element loss from negative-pressure wound therapy. *Adv Skin Wound Care* 2016; 29(1):20-5.
8. Caminiti C, Tramonti N, Murrini A, et al. GAP2016: Manejo Nutricional en Niños Quemados Graves. Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan. [Accessed on: January 26th, 2018]. Available at: <http://www.garrahan.gov.ar/guias-de-atencion-pediatrica/guias-de-atencion-pediatrica/>
9. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013; 32(4):497-502.
10. Hamilton S, McAleer D, Ariagno K, et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(7):583-9.
11. Rodriguez N, Jeschke M, Williams F, et al. Nutrition in burns: Galveston Contributions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(6):704-14.
12. Dylewski M, Baker M, Prelack K, et al. The safety and efficacy of parenteral nutrition among pediatric patients with burn injuries. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(3):e120-5.
13. Prelack K, Dylewski M, Sheridan R. Practical guidelines for nutritional management of burn injury and recovery. *Burns* 2007; 33(1):14-24.
14. Koletzko B, Goulet O, Jochum F, et al. Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of PEPaNIC? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20(3):201-3.
15. Goulet O, Jochum F, Koletzko B. Early or late parenteral nutrition in critically ill children: practical implications of the PEPaNIC trial. *Ann Nutr Metab* 2017; 70(1):34-8.
16. Diaz EC, Herndon DN, Lee J, et al. Predictors of muscle protein synthesis after severe pediatric burns. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78(4):816-22.
17. Nguyen TT, Cox CS, Traver DL, et al. Free radical activity and loss of plasma antioxidants, vitamin E and sulfhydryl groups in patients with burns: the 1993 Moyer Award. *J Burn Care Rehabil* 1993; 14(6):602-9.

18. Traber M, Leonard S, Traber D, et al. Alpha-tocopherol adipose tissue stores are depleted after burn injury in pediatric patients. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(6):1378-84.
19. Rock CL, Deschert RE, Khilnani R, et al. Carotenoids and antioxidant vitamins in patients after burn injury. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18(3):269-78.
20. Klein G, Herndon D, Rutan T, et al. Bone disease in burn patients. *J Bone Miner Res* 1993; 8(3):337-45.
21. Gottlich M, Mayes T, Khoury J, et al. Hypovitaminosis D in acutely injured pediatric burn patients. *J Am Diet Assoc* 2004; 104(6):931-41.
22. Klein G, Langman C, Herndon D. Vitamin D depletion following burn injury in children: A possible factor in post-burn osteopenia. *J Trauma* 2002; 52(2):346-50.
23. Voruganti S, Klein G, Lu H, et al. Impaired zinc and copper status in children with burn injuries: Need to reassess nutritional requirements. *Burns* 2005; 31(6):711-6.
24. Berger M, Baines M, Raffoul W, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1293-300.
25. Berger MM, Binnert C, Chioloro RL, et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5):1301-6.

Concentraciones de albúmina modificada por la isquemia en niños con asma: estudio piloto

Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study

Dr. Mahmut Dogru^a, Dra. Handan Akoglu^a, Dr. Muhammet F. Kilinckaya^b y Dra. Gozde Ulfer^c

RESUMEN

Introducción. La albúmina modificada por la isquemia puede aumentar en el asma (IMA), estrés oxidativo y la inflamación. El objetivo fue evaluar las concentraciones de IMA en niños asmáticos durante períodos asintomáticos y de exacerbación.

Población y métodos. Niños asmáticos y sanos en seguimiento (grupo de referencia). La gravedad de la exacerbación se evaluó mediante la Iniciativa global para el asma (GINA) y la puntuación del índice pulmonar modificado (MPIS). Se usaron pruebas intraepidérmicas y de proteína C reactiva para medir las concentraciones séricas de IMA durante la exacerbación y 4 semanas después del tratamiento.

Resultados. Participaron 26 pacientes y 26 controles. Las concentraciones medias de IMA durante la exacerbación ($0,45 \pm 0,12$ ABSU) y durante el período de estabilidad ($0,41 \pm 0,14$ ABSU) fueron mayores que en los niños sanos ($0,32 \pm 0,08$ ABSU): $p = 0,001$ y $p = 0,005$, respectivamente. No hubo diferencias en IMA al agrupar a los pacientes por tratamiento antiinflamatorio, infección de las vías respiratorias altas previa a la exacerbación, concentraciones de PCR o sensibilidad a las pruebas intraepidérmicas. Las concentraciones fueron más elevadas en los pacientes con exacerbación grave que leve/moderada ($p = 0,009$). La correlación entre IMA y la gravedad de la exacerbación ($r: 0,498$; $p = 0,010$) fue positiva.

Conclusiones. Los niños asmáticos presentaron concentraciones de IMA más elevadas que el grupo de referencia, tanto en el período de estabilidad como durante la exacerbación. Hubo una relación positiva entre las concentraciones de IMA y la gravedad de la exacerbación.

Palabras clave: asma, niño, exacerbación del asma, hipoxia, albúmina modificada por la isquemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e522>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e522>

- Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades Pediátricas y de la Mujer Zeynep Kamil, Departamento de Pediatría, Estambul, Turquía.
- Hospital de Formación e Investigación Numune, Departamento de Bioquímica, Ankara, Turquía.
- Istanbul Medipol University, Departamento de Bioquímica, Estambul, Turquía.

Correspondencia:
Prof. Asoc. Dr. Mahmut Dogru:
mdmahmut@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-8-2017
Aceptado: 29-1-2018

Cómo citar: Dogru M, Akoglu H, Kilinckaya M, Ulfer G. Concentraciones de albúmina modificada por la isquemia en niños con asma: estudio piloto. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e522-e528.

INTRODUCCIÓN

Se define asma como la repetición de síntomas respiratorios como sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho y tos, que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire en la exhalación. La exacerbación del asma se caracteriza por la disminución progresiva de la función pulmonar y el aumento paulatino de los síntomas. La característica principal de una exacerbación del asma es la obstrucción del flujo de aire en las vías respiratorias. Para determinar la gravedad de la exacerbación del asma, la hipoxia que provoca la obstrucción de las vías respiratorias se evalúa midiendo la saturación de oxígeno. El objetivo del tratamiento es contrarrestar rápidamente la obstrucción del flujo de aire y la hipoxemia, abordar la patofisiología inflamatoria subyacente y evitar las recaídas. La primera medida para tratar la exacerbación del asma en el departamento de emergencias, es administrar oxígeno mediante una mascarilla para lograr y mantener la saturación percutánea de oxígeno entre el 94% y el 98%.¹

El extremo terminal del aminoácido en la albúmina tiene la capacidad de unirse a metales pesados (cobre, níquel y cobalto). En condiciones patológicas como la hipoxia o la acidosis, el daño al radical libre que tiene lugar en caso de isquemia reduce la capacidad de unión de los metales al dominio N-terminal de la albúmina. Fueron Bar-Or et al.² quienes detectaron por primera vez esa reducción en la capacidad

de unión del cobalto con el dominio N-terminal de la albúmina en pacientes con infarto de miocardio, y desarrollaron la prueba de la unión albúmina-cobalto conocida como “albúmina modificada por la isquemia (IMA)”. La IMA se ha estudiado exhaustivamente en cardiopatías isquémicas, y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó su medición para evaluar la magnitud de la isquemia cardíaca. La albúmina modificada por la isquemia está aceptada como indicador del estrés oxidativo.²⁻⁴ Además de las enfermedades relacionadas con la isquemia, se encontró que en los pacientes con fiebre reumática,⁵ enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),⁶ enfermedad intestinal inflamatoria⁷ y síndrome de Behçet,⁸ las concentraciones de IMA eran más altas que en los controles. El asma puede provocar hipoxia durante una exacerbación, pero la información con que contamos sobre las concentraciones de IMA en casos de asma es limitada. En Turquía, Karagol et al.,⁹ evaluaron las concentraciones de IMA durante las exacerbaciones de asma y encontraron que esas concentraciones eran más elevadas en los pacientes que en los controles. Encontraron, además, que no había diferencias significativas entre las concentraciones de IMA en los controles y en los pacientes asmáticos que se evaluaban 2 semanas después de la exacerbación.

El objetivo de este estudio fue comparar las concentraciones de IMA en niños asmáticos durante el período asintomático y durante las exacerbaciones de asma con las concentraciones de IMA en niños sanos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Población del estudio: participaron en el estudio los niños asmáticos que ingresaron consecutivamente al departamento de emergencias debido a una exacerbación del asma entre diciembre de 2015 y marzo de 2016. Se excluyeron del estudio los pacientes con obesidad (índice de masa corporal > percentil 95)¹⁰ y los pacientes con enfermedades crónicas, como fibrosis quística o bronquiectasia. Los niños sin ninguna enfermedad alérgica o crónica que habían sido derivados al consultorio pediátrico general para el control de rutina de pacientes ambulatorios y a quienes se les realizaban análisis de sangre para otras pruebas (hemograma completo, urea, creatinina, etc.) se incorporaron como grupo de referencia.

Diseño del estudio: en este estudio transversal prospectivo, se pidió a los pacientes que rellenaran un cuestionario durante la primera

evaluación. En este cuestionario se incluyen datos demográficos de los pacientes e información sobre el uso de antiinflamatorios, la presencia de infección de las vías respiratorias altas (IVRA), los síntomas previos a la exacerbación, la cantidad de exacerbaciones y hospitalizaciones en el último año, y los antecedentes de atopía.

Primera evaluación: durante la exacerbación del asma, se evaluó a los pacientes clínicamente mediante la Iniciativa global para el asma (GINA) y la Puntuación del índice pulmonar modificado (MPIS), y con análisis de laboratorio (IMA y proteína C reactiva [PCR]). Durante la exacerbación, se realizó una extracción sanguínea a cada paciente y se conservó una muestra de 5 ml de suero a -20 °C. La proteína C reactiva (PCR) se midió en el plazo de 2 horas después de dicha extracción.

Segunda evaluación: las muestras de sangre de los pacientes para la determinación de la IMA se tomaron por lo menos 4 semanas después del tratamiento para exacerbaciones agudas y durante el período de ausencia de síntomas.

Aspectos éticos: el Hospital de Formación e Investigación de Enfermedades Pediátricas y de la Mujer Zeynep Kamil otorgó la aprobación ética para este estudio; el objetivo del estudio y los procedimientos se explicaron a los niños y sus familias, y se obtuvo su consentimiento verbal. El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios de la declaración de Helsinki.

Evaluación clínica

La gravedad de la exacerbación del asma en los pacientes se categorizó según la Iniciativa global para el asma (GINA) como leve/moderada y grave.¹ Además de esta categorización, en el momento de la admisión se calculó la Puntuación del índice pulmonar modificado (MPIS), que se utilizó en la evaluación clínica de los pacientes. En la MPIS se evalúan 6 categorías: saturación de oxígeno, uso del músculo accesorio, relación entre el flujo inspiratorio y el flujo espiratorio, intensidad de las sibilancias, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. A cada una de estas 6 mediciones u observaciones se le asignó una puntuación de 0 a 3 (Tabla 1).¹¹

Análisis de la muestra de sangre

La prueba de unión al cobalto se usó para la medición de la IMA según la definición de Bar-Or et al.,² El principio de esta prueba reside en la determinación colorimétrica del complejo de ditiotritol (DTT) y cobalto no ligado. Se

añadieron 50 µl de cloruro de cobalto al 0,1% a 200 µl del suero del paciente, se mezcló con agitadora vorticial y se incubó durante 10 minutos para posibilitar la unión de la albúmina con el cobalto. Se añadieron 50 µl de solución de 1,5 mg/ml de DTT para permitir la reacción del cobalto no ligado durante 2 minutos. Después de este tiempo, se completó la reacción agregando NaCl al 0,9%. Se siguió el mismo procedimiento para el blanco de la muestra, pero se usó agua destilada en lugar de DTT. Al terminar la reacción, se determinaron los niveles de absorbencia a 470 nm en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1201 V. La diferencia entre la muestra y el blanco de la muestra se registró como valor de la IMA. Los coeficientes de variación (CV%) intraensayo e interensayo de los métodos fueron, respectivamente, 3,20 y 3,91.

Las concentraciones de proteína C reactiva se midieron mediante inmunonefelometría, con el sistema BN ProSpec (Dade Behring Inc., Illinois, EE. UU.).

Prueba intraepidérmica

Las pruebas intraepidérmicas de los pacientes se llevaron a cabo cuando se presentaron por primera vez en nuestro departamento de alergias. Se utilizaron aeroalérgenos comunes (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*, *Alternaria alternaria*), cucarachas (*Blattella germanica*), caspa de perro y de gato, mezcla de polen de las gramíneas (*Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Anthoxanthum odoratum*, *Poa pratensis*, *Festuca eliator*, *Agrostis vulgaris*, *Holcus lanatus*, *Cynodon dactylon*, *Avena sativa*, *Avena fatua*, *Lotus Corniculatus*), mezcla de cereales (avena, trigo, cebada, maíz), mezcla de polen de árboles (*Acer pseudoplanatus*, *Aesculus hippocastanum*, *Robinia pseudoacacia*, *Tilia platyphyllos*, *Platanus vulgaris*), mezcla de polen de hierbas

(*Medicago sativa*, *Trifolium pratense*, *Brassica nigra*, *Urtica dioica*, *Rumex acetosa*), (Stallergenes SA, 92160 Antony, Francia). Las pruebas se realizaron con una lanceta en la cara anterior del antebrazo. Se usaron histamina (10 mg/ml) y solución fisiológica como referencias positiva y negativa, respectivamente. Las reacciones cutáneas se evaluaron 20 minutos después de aplicar la prueba en la piel, y las zonas induradas ≥ 3 mm se consideraron indicadoras de reacción positiva.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó en $N=72$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico para ciencias sociales (*Statistical Package for Social Sciences*, SPSS), versión 15.0. Los niveles para las variables continuas se presentaron como la media \pm desviación estándar o como la mediana (intervalo intercuartílico) en función de la normalidad de la distribución. Se usó la prueba *t* de Student para comparar la distribución normal y homogénea de los niveles paramétricos. Los niveles no paramétricos se compararon usando la prueba χ^2 y la prueba U de Mann-Whitney. Las pruebas de correlación de Pearson y Spearman se usaron en función de la normalidad de los niveles. Para comparar las variables dependientes (exacerbaciones y estadio estable) se usó la prueba del orden con signo de Wilcoxon. Para evaluar los resultados se aceptaron un intervalo de confianza del 95% y un nivel de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

En total, se incluyeron 52 niños en el estudio. El grupo del estudio estuvo formado por 26 niños con asma (promedio de edad: $6,05 \pm 2,15$ años; 17 varones y 9 mujeres) y 26 niños como grupo de referencia (promedio de edad: $6 \pm 2,12$ años; 15 varones y 11 mujeres). No hubo diferencias

TABLA 1. Puntuación del índice pulmonar modificado ¹¹

	Frecuencia cardíaca/min		Frecuencia respiratoria/min		Uso del músculo o accesorio	Relación-inhalación/exhalación	Sibilancia	Saturación de oxígeno % (ambiente)
	<3 años de edad	≥ 3 años de edad	<6 años de edad	≥ 6 años de edad				
0	<120	<100	≤ 30	≤ 20	No	2:1	No	≥ 96
1	120-140	100-120	31-45	21-35	Leve	1:1	Final de la espiración	93-95
2	141-160	121-140	46-60	36-50	Moderado	1:2	Sibilancia inspiratoria y espiratoria buena oxigenación	90-92
3	>160	>140	>60	>50	Grave	1:3	Sibilancia inspiratoria y espiratoria oxigenación reducida	<90

estadísticamente significativas respecto de la edad y el sexo entre los pacientes y el grupo de referencia ($p=0,776$ y $p=0,938$, respectivamente). El nivel medio de IMA fue de $0,45 \pm 0,12$ unidades de absorbencia (ABSU) (0,206 - 0,721) en el grupo objeto de estudio y de $0,32 \pm 0,08$ ABSU (0,145 - 0,435) en el grupo de referencia. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

Diecinueve niños recibían tratamiento antiinflamatorio (esteroides para inhalar y/o montelukast) en forma regular. La diferencia en las concentraciones de IMA entre los niños que recibían y los que no recibían tratamiento antiinflamatorio no fue estadísticamente significativa ($p=0,692$), aunque la concentración media de IMA en los niños que sí recibieron tratamiento antiinflamatorio fue más baja que en los otros niños. Diecinueve pacientes presentaban síntomas de IRA antes de las exacerbaciones de asma. Al comparar las concentraciones de IMA en los niños que presentaban síntomas de IRA con las de los niños que no presentaban esos síntomas, encontramos que las concentraciones de IMA eran más elevadas, aunque no significativas estadísticamente, en los niños con síntomas de IRA ($p=0,651$). La concentración de PCR en los pacientes con exacerbación del asma fue normal ($< 0,5$ mg/dl). No hubo diferencias en las concentraciones de IMA entre los niños con altas concentraciones de PCR y los niños con concentraciones de PCR bajas ($p=0,742$). En 21 niños, la prueba intraepidérmica resultó positiva. No se observaron diferencias

significativas al comparar las concentraciones de IMA en los niños asmáticos con sensibilidad a las pruebas intraepidérmicas con las de los niños que no mostraron sensibilidad ($p=0,111$). En términos de la clasificación GINA, 23 niños presentaron asma de intensidad leve a moderada. La comparación de las concentraciones de IMA en función de la gravedad de la exacerbación del asma mostraron valores de IMA notablemente más elevados en los pacientes con exacerbaciones graves ($p=0,009$) (Tabla 2).

La concentración media de IMA en los niños asmáticos durante el período asintomático, al menos 4 semanas después de las exacerbaciones fue $0,41 \pm 0,14$ ABSU (0,151 - 0,699). En comparación con el grupo de referencia, la concentración media de IMA en el período de estabilidad fue notablemente más alta en el grupo de los pacientes ($p=0,005$). En los pacientes asmáticos, las concentraciones de IMA en el período de estabilidad fue menor que durante las exacerbaciones; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,077$).

La puntuación MPIS media de los pacientes fue $7 \pm 2,68$ (3-15). Se observó una correlación positiva entre los valores del MPIS y las concentraciones de IMA ($r=0,376$, $p=0,05$).

No se observó correlación entre las concentraciones de IMA y el ingreso a la sala de emergencias durante el último año, las hospitalizaciones o las concentraciones de PCR. Observamos una relación negativa pero no estadísticamente significativa entre la saturación

Tabla 2. Comparación de la relación entre los parámetros clínicos/de laboratorio y la albúmina modificada por la isquemia en exacerbaciones de asma

Parámetros	n	Albúmina modificada por la isquemia*	P
Tratamiento administrado antes de las exacerbaciones, n (%)			
Sí	19 (73,1)	0,44 (0,39-0,47)	
No	7 (26,9)	0,45 (0,39-0,58)	0,692**
IRA síntomas antes de las exacerbaciones, n (%)			
Sí	19 (73,1)	0,45 (0,39-0,55)	
No	7 (26,9)	0,44 (0,37-0,47)	0,651**
Elevación de la PCR, n (%)			
Sí	12 (46,2)	0,45 (0,34-0,55)	
No	14 (53,8)	0,44 (0,39-0,49)	0,742**
Sensibilidad a las pruebas intraepidérmicas, n (%)			
Sí	21 (80,8)	0,45 (0,42-0,54)	
No	5 (19,2)	0,33 (0,28-0,56)	0,111**
Gravedad de las exacerbaciones de asma (GINA), n (%)			
Leve-moderada	22 (84,6)	0,44 (0,39-0,46)	
Grave	4 (15,4)	0,57 (0,49-0,69)	0,009**

IRA: Infección de las vías respiratorias altas. PCR: Proteína C reactiva. GINA: Iniciativa global para el asma.

* Mediana (intervalo intercuartílico). ** Prueba U de Mann Whitney

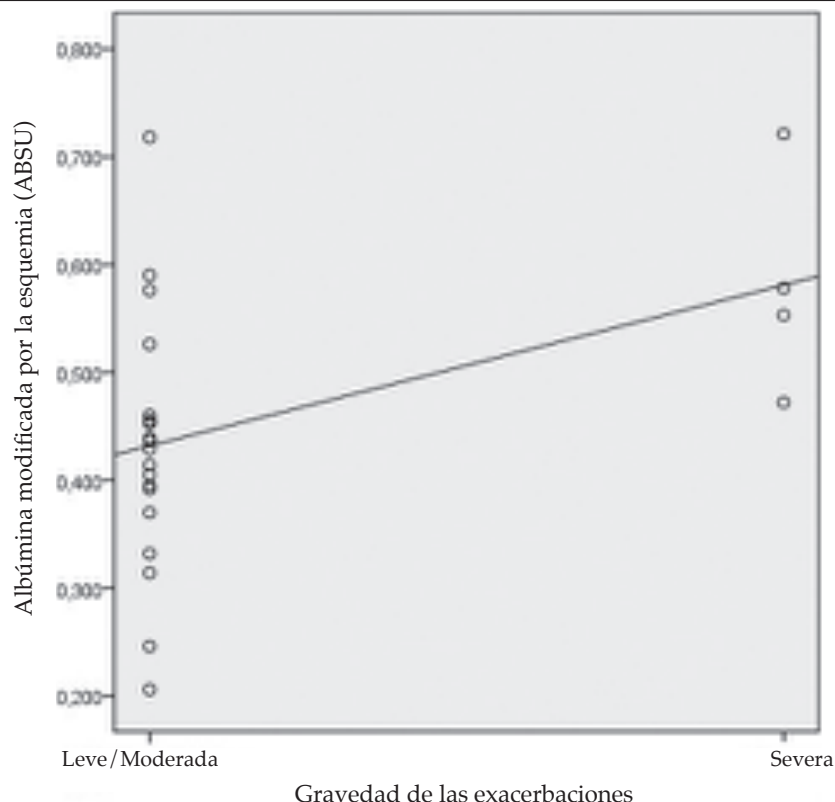
de oxígeno y la concentración de IMA ($p= 0,063$). Se observó una correlación positiva entre la concentración de IMA y la gravedad de las exacerbaciones de asma ($r= 0,498$; $p= 0,010$) (Figura 1).

DISCUSIÓN

Encontramos que las concentraciones de IMA en los niños con exacerbación del asma eran más elevadas que en los controles. Es posible que haya hipoxia durante la exacerbación, en función de su gravedad. La mayoría de las veces, se observa hipoxia en las exacerbaciones graves, y la saturación puede disminuir por debajo del 90%.¹ Esperábamos una concentración de IMA más alta durante la exacerbación del asma, ya que la IMA está relacionada con la isquemia y, coincidentemente con esta hipótesis, encontramos en nuestro estudio que las concentraciones de IMA eran más elevadas en los niños con asma exacerbada que en los controles. En la bibliografía en inglés, no hay estudios que evalúen las concentraciones de IMA en los pacientes asmáticos. En nuestro país, Turquía,

Karagol et al.⁹ llevaron a cabo un estudio en el que evaluaron las concentraciones de IMA en niños asmáticos durante la exacerbación del asma y 14 días después. Al igual que en el estudio de Karagol, encontramos que las concentraciones de IMA en los pacientes con exacerbación del asma eran significativamente más elevadas que en los controles. Y aunque las concentraciones de IMA fueron más bajas durante el período de estabilidad que durante las exacerbaciones, la diferencia no fue estadísticamente significativa en nuestro estudio. Las concentraciones de IMA en los pacientes asmáticos asintomáticos fueron notablemente más elevadas que en los controles. Karagol et al.⁹ mostraron concentraciones de IMA más bajas, aunque no estadísticamente significativas, en los pacientes asmáticos asintomáticos que en los controles ($p= 0,076$). Esta discrepancia con nuestro estudio quizá se deba a diferencias en el diseño de los estudios. En nuestro estudio, las concentraciones de IMA volvieron a medirse al menos 4 semanas después de las exacerbaciones de asma, mientras que Karagol et al.⁹ repitieron las mediciones

FIGURA 1. Gravedad de las exacerbaciones del asma



ABSU: unidades de absorbencia.

14 semanas después de las exacerbaciones de asma. Aunque Karagol et al.⁹ no mencionaron el tratamiento que se administró durante la exacerbación, las concentraciones de IMA pueden reducirse notablemente con el tratamiento (como sucede con los esteroides sistémicos) en el período de exacerbación. Más aún, en el estudio de Karagol et al.⁹ se incluyeron solo pacientes con exacerbaciones leves a moderadas, mientras que, en nuestro estudio, participaron varios pacientes con exacerbaciones graves.

Aunque en un principio se pensó que las concentraciones de IMA eran específicas para la isquemia, se ha demostrado que algunos factores, como la acidosis, los efectos de los radicales superóxido, la rotura de la membrana dependiente de la energía y la exposición a iones libres de hierro y cobre, provocan la formación de IMA.⁴ Además de las enfermedades relacionadas con la isquemia y en función de estos factores, se ha encontrado que las concentraciones de IMA aumentan en los casos de enfermedades inflamatorias.⁵⁻⁸ Además de la exacerbación del asma, en los pacientes asmáticos, la inflamación de las vías respiratorias continúa incluso después del período estable.¹ Se supone que las concentraciones de IMA que, según se demostró, aumentan con las enfermedades inflamatorias, aumentarán también en los pacientes asmáticos durante el período estable. Coincidentemente con esta teoría, observamos que las concentraciones de IMA durante el asma estable fueron más altas que en los controles. Can et al.,⁶ evaluaron las concentraciones de IMA en pacientes con EPOC, que es otro tipo de enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en un estudio en el que participaron 51 pacientes con EPOC y 45 controles sanos, y encontraron que las concentraciones de IMA eran más elevadas en los pacientes con EPOC que en el grupo de referencia. Estos resultados sugieren que la IMA puede utilizarse para evaluar la inflamación además de la hipoxia en enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias como el asma y la EPOC. Nuestro estudio demostró que las concentraciones de IMA en los niños asmáticos que recibieron tratamiento antiinflamatorio eran más bajas (aunque no de manera estadísticamente significativa) que la de los niños que no habían recibido tratamiento antiinflamatorio, lo que confirma nuestra hipótesis. Nuevos estudios nos permitirán tomar decisiones más acertadas sobre este tema.

Evaluamos la gravedad de las exacerbaciones mediante las clasificaciones GINA y MPIS.

Observamos una correlación fronteriza positiva entre los valores del MPIS y las concentraciones de IMA. De manera similar, observamos una correlación positiva entre la clasificación GINA y las concentraciones de IMA, aunque contábamos con un número limitado de pacientes con exacerbaciones graves. Ese resultado podría deberse a un mayor grado de hipoxia e inflamación como consecuencia de la gravedad de la exacerbación. Lamentablemente, no pudimos evaluar el estado de la inflamación. Observamos una relación negativa pero no estadísticamente significativa entre la saturación de oxígeno y la concentración de IMA ($r = -0,370$; $p = 0,063$). En el estudio de Karagol et al.,⁹ no hubo correlación entre la gravedad de la exacerbación y las concentraciones de IMA. De manera similar, tampoco hubo correlación entre la saturación de oxígeno y las concentraciones de IMA. Sin embargo, Karagol et al.,⁹ solo evaluaron a niños con exacerbaciones de asma leves y moderadas, y no con exacerbaciones graves. En nuestro estudio, los niños con exacerbaciones leves y moderadas se incluyeron en un mismo grupo.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes fue limitado, puesto que nuestro estudio se desarrolló en un solo centro y fue transversal, con instalaciones limitadas. El tamaño calculado de la muestra no se alcanzó debido a dificultades económicas.

Es más, no pudimos evaluar la función pulmonar de los pacientes. En tercer lugar, no pudimos evaluar la inflamación de las vías respiratorias mediante la medición del óxido nítrico (NO) exhalado, ni evaluar la citología del esputo, etc. Pese a todas estas limitaciones, creemos que nuestro estudio es importante, puesto que incluye datos valiosos que disipan la deficiencia de la bibliografía.

CONCLUSIÓN

Encontramos que las concentraciones de IMA en los niños con exacerbación del asma eran más elevadas que en los controles. Además, en comparación con los controles, las concentraciones de IMA resultaron más altas en el período de asma estable. Se demostraron correlaciones positivas entre las concentraciones de IMA y la gravedad de la exacerbación del asma. La IMA puede ser útil para evaluar tanto la inflamación como la gravedad de la exacerbación en los niños asmáticos. Sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios más integrales sobre este tema. ■

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Actualización: agosto de 2015. [Último acceso: 17 de noviembre de 2016]. Disponible en: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
2. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19(4):311-5.
3. Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, et al. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal* 2013; 27(2):99-104.
4. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(2):177-84.
5. Toker A, Karatas Z, Altın H, et al. Evaluation of serum ischemia modified albumin levels in acute rheumatic fever before and after therapy. *Indian J Pediatr* 2014; 81(2):120-5.
6. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chin Med Assoc* 2015; 78(12):702-8.
7. Kaplan M, Yüksel M, Ates I, et al. Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases? *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(6):1120-5.
8. Ozyazgan S, Andican G, Erman H, et al. Relation of protein oxidation parameters and disease activity in patients with Behçet's disease. *Clin Lab* 2013; 59(7-8):819-25.
9. Karagol C, Ertoy Karagol HI, Kiyici A, et al. Ischemia Modified Albumin Levels In Children With Acute Asthma Attack. *Turkish J Pediatr Dis* 2012; 6(3):161-6.
10. Mehmetoglu I, Kurban S, Yerlikaya FH, et al. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts* 2012; 5(5):700-9.
11. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, et al. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(3):355-9.

Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study

Mahmut Dogru, M.D.^a, Handan Akoglu, M.D.^a, Muhammet F. Kilinckaya, M.D.^b and Gozde Ulfer, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction: Hypoxia may occur in the severe exacerbations of asthma. Ischemia-modified albumin (IMA) may increase in ischemia, in addition to oxidative stress and inflammation. The aim was to evaluate IMA levels in children during the asthma exacerbation and the asymptomatic period.

Populations and methods: Children with asthma who were followed up in our clinic were included and healthy children were selected as the control group. The severity of exacerbation was evaluated with Global Initiative for Asthma and Modified Pulmonary Index Score. Serum IMA levels were measured at the time of exacerbation and 4 weeks after treatment during asymptomatic period. Skin prick test and C reactive protein (CRP) levels were measured.

Results: A total of 26 patients and 26 controls were included. Mean IMA level was 0.45 ± 0.12 absorbance units –ABSU– during asthma exacerbation and 0.32 ± 0.08 ABSU in the control group ($p=0.001$). Mean IMA levels (0.41 ± 0.14 ABSU) during the stable period were higher than the control group ($p=0.005$). There was no difference in terms of IMA levels when patients were grouped according to anti-inflammatory treatment, upper respiratory tract infection before exacerbation, CRP levels or sensitivity of skin prick tests. However, IMA levels were higher in patients with severe asthma exacerbation ($p=0.009$) in comparison with mild/moderate exacerbation. Positive correlation was observed between IMA levels and severity of exacerbation ($r: 0.498, p=0.010$).

Conclusions: Asthmatic children had higher IMA levels than the control group, both in stable and exacerbated asthma. There was a positive relationship between IMA levels and severity of asthma exacerbation.

Key words: asthma, child, asthma exacerbation, hypoxia, ischemia-modified albumin.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e522>

- a. Health Sciences University, Zeynep Kamil Woman and Children's Diseases Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.
- b. Ankara Numune Education and Research Hospital, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey.
- c. Istanbul Medipol University, Department of Biochemistry, Istanbul, Turkey.

E-mail address:

Mahmut Dogru, M.D.:
mdmahmut@yahoo.com

Funding:

None

Conflict of interest:

None

Received: 8-7-2017

Accepted: 1-29-2018

To cite: Dogru M, Akoglu H, Kilinckaya M, Ulfer G. Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e522-e528.

INTRODUCTION

Asthma is defined by the history of having respiratory symptoms such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that vary over time and in intensity, together with variable expiratory airflow limitation. Exacerbation of asthma is characterized by progressive decrease in lung function and progressive increase in symptoms. The main characteristic of an asthma exacerbation is airflow obstruction in the respiratory tract. Hypoxia caused by airway obstruction, can be evaluated by oxygen saturation measurement to assess the severity of asthma exacerbation. The aim of treatment is to rapidly relieve airflow obstruction and hypoxemia, address the underlying inflammatory pathophysiology, and prevent relapses. In the first step of treatment of asthma exacerbation in the emergency department, oxygen is administered by face mask to achieve and maintain percutaneous oxygen saturation between 94–98%.¹

The terminal end of amino acid in albumin has the capacity to bind heavy metals (copper, nickel and cobalt). In pathological conditions such as hypoxia or acidosis a free radical damage that occurs in the case of ischemia decrease the binding capacity of metals to the N-terminal domain of albumin. Bar-Or et al.² detected the decreased binding capacity of cobalt into the N-terminal domain of albumin in patients with myocardial infarction for the first time, and they developed the albumin cobalt binding test known as "ischemia-modified albumin (IMA)". IMA has been extensively studied in ischemic heart diseases and the

measurement has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) to assess the extent of cardiac ischemia. Ischemia-modified albumin is accepted as a marker of oxidative stress.²⁻⁴ Besides diseases related with ischemia, IMA levels were found higher in patients with acute rheumatic fever,⁵ chronic obstructive pulmonary disease (COPD),⁶ inflammatory bowel disease⁷ and Behçet's disease⁸ compared to controls. Asthma may cause hypoxia during an exacerbation but we have limited information about IMA levels in asthma. In Turkey, Karagol et al.⁹ evaluated IMA levels in asthma exacerbations and they found that IMA levels were higher in patients compared to controls. They also found no significant difference between IMA levels of controls and asthmatic patients which were evaluated 2 weeks after asthma exacerbations.

The aim of this study was to evaluate IMA levels of children in asymptomatic period and during asthma exacerbation in comparison with the IMA levels of healthy children.

POPULATIONS AND METHODS

Study population: asthmatic children consecutively admitted to the emergency department due to an asthma exacerbation between December 2015 and March 2016, were included. Patients with obesity (body mass index >95 P)¹⁰ and patients with any chronic diseases such as cystic fibrosis or bronchiectasis were excluded from this study. Children without any allergic or chronic disease who were referred to the general pediatric outpatient clinic for routine screening and receiving blood samples for other tests (complete blood count, urea, creatinine, etc.) were taken as control group.

Study design: in this prospective, cross-sectional study, patients were asked to fill a questionnaire during the first assessment. This questionnaire includes the demographic characteristics of patients, usage of anti-inflammatory medicines, the presence of upper respiratory tract infection (URTI) symptoms before exacerbation, the number of exacerbations in the last year and the number of hospitalizations, and history of atopy.

First evaluation: patients were evaluated both clinically (Global Initiative for Asthma (GINA) and Modified Pulmonary Index Score (MPIS)) and with laboratory tests (IMA and C-reactive protein [CRP]) during asthma exacerbation. 5 ml of serum of patients' blood were collected

at the time of exacerbation and stored -20 °C. C-reactive protein (CRP) measurement was performed within 2 hours of collection at the time of exacerbation.

Second evaluation: the blood samples of patients for IMA were taken at least 4 weeks after the treatment of acute exacerbations and in the period when they were asymptomatic.

Ethical aspects: the ethical approval of Zeynep Kamil Woman and Children's Diseases Training and Research Hospital was taken: the aim and procedures of the study were explained to children and their families and their oral approval was taken. The study adhered to the principles of Helsinki Declaration.

Clinical evaluation

The severity of asthma exacerbation of patients was categorized by Global Initiative for Asthma (GINA) as mild/moderate and severe.¹ In addition to this categorization, Modified Pulmonary Index Score (MPIS) was calculated at the time of admission. In the MPIS, 6 categories are evaluated: oxygen saturation, accessory muscle use, inspiratory to expiratory flow ratio, a degree of wheezing, heart rate, and respiratory rate. To each of these 6 measurements or observations was given a score from 0 to 3 (Table 1).¹¹

Analysis of blood sample

Albumin cobalt binding test was used for IMA measurement defined by Bar-Or et al.² The test principle is based on colorimetric determination of the complex of dithiothreitol (DTT) with unbound cobalt. 50 µl 0.1% cobalt chloride was added to 200 µl patient serum and vortexed and was incubated for 10 minutes to enable albumin-cobalt binding; 50 µl 1.5 mg/mL DTT solution was added to enable reaction of unbound cobalt for 2 minutes. After 2 minutes, a reaction was terminated by adding 0.9% NaCl. The same method was followed for sample blank, which used distilled water instead of DTT. At the end of the reaction, absorbance levels were determined at 470 nm in Shimadzu UV-1201 V spectrophotometry. The difference of sample and sample blank was recorded as IMA value. Intra-assay and inter-assay CV% levels of the method were 3.20 and 3.91 respectively.

C-reactive protein levels were measured by immunonephelometry on the BN ProSpec system (Dade Behring Inc.; Illinois, USA).

Skin prick test

Patients' skin prick tests were performed when they first applied to our allergy clinic. Skin prick tests with common aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinea*, *Alternaria alternaria*, cockroaches (*Blattella germanica*), cat dander and dog dander, mixture of grass pollens (*Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Anthoxanthum odoratum*, *Poa pratensis*, *Festuca eliator*, *Agrostis vulgaris*, *Holcus lanatus*, *Cynodon dactylon*, *Avena sativa*, *Avena fatua*, *Lotus Corniculatus*), a mixture of grain pollens (oats, wheat, barley, corn), a mixture of tree pollens (*Acer pseudoplanatus*, *Aesculus hippocastanum*, *Robinia pseudoacacia*, *Tilia platyphyllos*, *Platanus vulgaris*), weed-mix pollens (*Medicago sativa*, *Trifolium pratense*, *Brassica nigra*, *Urtica dioica*, *Rumex acetosa*), (Stallergenes SA, 92160 Antony, France) were performed using lancet. Skin prick tests were applied on the anterior surface of the forearm. Histamine (10 mg/ml) and physiological saline were used as positive and negative references, respectively. Skin reactions were evaluated 20 minutes after the application of the skin test, and indurations of ≥ 3 mm were considered as indicative of a positive reaction.

Statistical analysis

Sample size was calculated as N: 72. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) software package version 15.0 was used for the statistical analysis. Levels for continuous variables were given as either mean \pm standard deviation or as median (interquartile range), based on the normality of distribution. Student t test was used for the comparison of a normal and homogeneous distribution of the parametric levels. Chi-square and Mann Whitney U test were used

to compare nonparametric levels. Pearson and Spearman correlation tests were used according to normalities of levels. Wilcoxon Signed Ranks test was used to compare the dependent variables (exacerbations and stable stage). Results were evaluated by accepting the 95% confidence interval and $p < 0.05$ relevance level.

RESULTS

A total of 52 children were enrolled in this study. The study group consisted of 26 children with asthma (mean age: 6.05 ± 2.15 years; 17 boys and 9 girls) and 26 children as a control group (mean age: 6 ± 2.12 years; 15 boys and 11 girls). There were no statistically significant differences in regards to age and gender between patients and control group (respectively, $p = 0.776$, $p = 0.938$). Mean IMA level was 0.45 ± 0.12 absorbance units (ABSU) (0.206-0.721) in the study group and 0.32 ± 0.08 ABSU (0.145-0.435) in the control group. The difference was statistically significant ($p = 0.001$).

Nineteen children were receiving anti-inflammatory treatment (inhaled steroid and/or montelukast) regularly. The difference was not statistically significant ($p = 0.692$) in comparison of IMA levels in children who did and did not receive anti-inflammatory treatment, although mean IMA level of children who received anti-inflammatory treatment was lower than others. Nineteen patients had URTI symptoms before asthma exacerbations. When we compare IMA levels in children who had and had not URTI symptoms, we found that IMA levels were higher, but not statistically significant, in children with URTI symptoms ($p = 0.651$). CRP levels of patients in asthma exacerbation were normal (< 0.5 mg/dL). There was no difference between IMA levels in children who had or had not high

TABLE 1. Modified Pulmonary Index Score¹¹

	Heart rate/min		Respiratory rate/min		Accessory muscle use	Inhalation-exhalation ratio	Wheezing	Oxygen saturation % (room air)
	<3 years old	≥ 3 years old	<6 years old	≥ 6 years old				
0	<120	<100	≤ 30	≤ 20	None	2:1	None	≥ 96
1	120-140	100-120	31-45	21-35	Mild	1:1	End expiratory	93-95
2	141-160	121-140	46-60	36-50	Moderate	1:2	Inspiratory and expiratory wheeze, good aeration	90-92
3	>160	>140	>60	>50	Severe	1:3	Inspiratory and expiratory wheeze, decreased aeration	<90

CRP level ($p=0.742$). Twenty-one children had positive skin prick test. Comparison of IMA levels in asthmatic children with and without sensitivity of skin prick test showed no significant difference. ($p=0.111$). Twenty-three children had mild-moderate severity of asthma, in terms of GINA classification. Comparison of IMA levels, according to severity of asthma exacerbation showed that significantly higher IMA levels were observed in patients with severe asthma exacerbations ($p=0.009$) (Table 2).

Mean IMA level of asthmatic children in the asymptomatic period, at least 4 weeks after exacerbations, was 0.41 ± 0.14 ABSU (0.151-0.699). Mean IMA level in the stable period was significantly higher in the patient group, compared to controls. ($p=0.005$). IMA levels in asthmatic patients in stable period were lower than patients in exacerbation but this difference was not statically significant ($p=0.077$).

Mean MPIS of patients was 7 ± 2.68 (3-15). A borderline positive correlation was observed between MPIS and IMA levels ($r=0.376$, $p=0.05$).

There was no correlation between IMA levels and admission to the emergency room within last one year, admission to hospital or CRP levels. We observed a negative but not statistically significant relationship between oxygen saturation and IMA level ($p=0.063$). A positive correlation was observed between IMA level and severity of asthma exacerbations ($r=0.498$, $p=0.010$) (Figure 1).

DISCUSSION

We found that IMA levels, in children with asthma exacerbation, were higher than IMA levels in controls in our study. Hypoxia may occur during exacerbation according to the severity of exacerbations. Hypoxia is predominantly seen in severe exacerbations and saturation may decrease lower than 90%.¹ We expected higher IMA level in asthma exacerbation, because IMA is related to the ischemia. In our study, we found that IMA levels were higher in children with exacerbated asthma than in controls, consistent with this hypothesis. In the English literature there is no study that evaluates IMA levels in asthmatic patients. In our country, Turkey, a study conducted by Karagol et al.⁹ evaluated IMA levels in asthmatic children at asthma exacerbation and at 14 days after exacerbations. Consistent with Karagol study, we found that IMA levels in patients with asthma exacerbation were significantly higher than in controls. Although IMA levels in stable asthma were lower than exacerbated asthma, that difference was not statistically significant in our study. IMA levels in asymptomatic asthmatic patients were significantly higher than control. Karagol et al.⁹ showed lower, but not statistically significant IMA levels in asymptomatic asthmatic patients compared to control ($p=0.076$). This discrepancy with our study may be due to differences in study designs. IMA levels were re-measured at least 4 weeks after the asthma exacerbations in our

TABLE 2. Comparison of relation between clinic/laboratory parameters and ischemia modified albumin in asthma exacerbations

Parameters	n	Ischemia modified albumin*	P
Previous treatment intake before the exacerbations, n (%)			
Yes	19 (73.1)	0.44 (0.39-0.47)	
No	7 (26.9)	0.45 (0.39-0.58)	0.692**
URTI symptoms before the exacerbations, n (%)			
Yes	19 (73.1)	0.45 (0.39-0.55)	
No	7 (26.9)	0.44 (0.37-0.47)	0.651**
Elevation of CRP, n (%)			
Yes	12 (46.2)	0.45 (0.34-0.55)	
No	14 (53.8)	0.44 (0.39-0.49)	0.742**
Sensitivity of skin prick tests, n (%)			
Yes	21 (80.8)	0.45 (0.42-0.54)	
No	5 (19.2)	0.33 (0.28-0.56)	0.111**
Severity of asthma exacerbations (GINA), n (%)			
Mild-Moderate	22 (84.6)	0.44 (0.39-0.46)	
Severe	4 (15.4)	0.57 (0.49-0.69)	0.009**

URTI: Upper respiratory tract infection; CRP: C-reactive protein; GINA: Global Initiative for Asthma.

*Median (interquartile range); **Mann Whitney U.

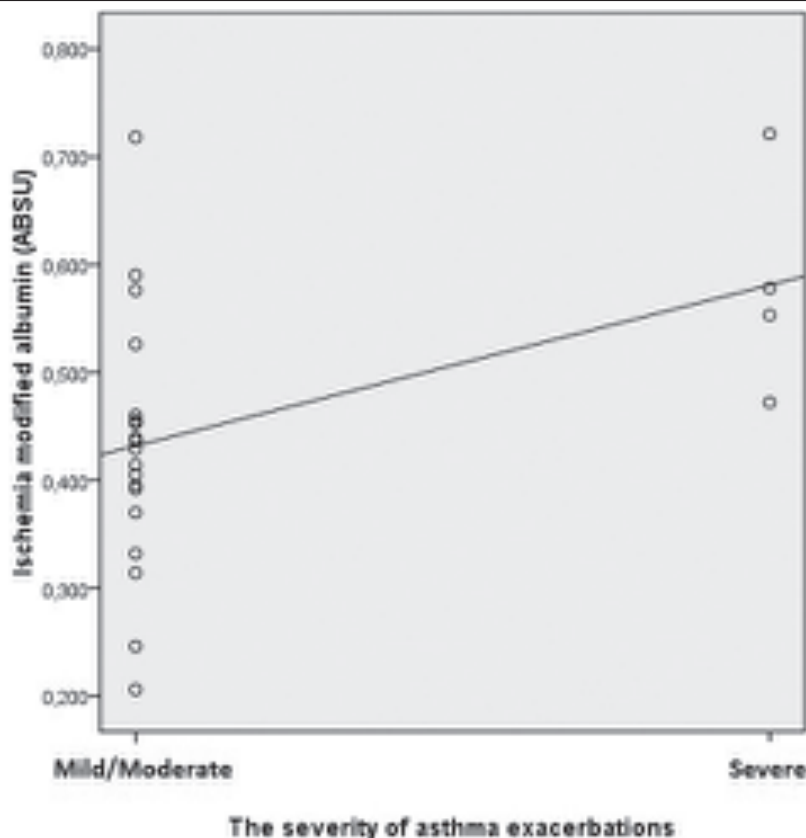
study, whereas Karagol et al.⁹ re-measured IMA levels at 14 days after the asthma exacerbation. Although Karagol et al.⁹ did not mention the treatment given during exacerbation, IMA levels may be significantly decreased with the treatment (such as systemic steroids) in exacerbation period. Moreover, only patients with mild to moderate exacerbations are included in the study of Karagol et al.,⁹ there were several patients with a severe exacerbation in our study.

Although IMA levels initially were thought to be specific for ischemia, some factors such as acidosis, superoxide-radical injury, energy-dependent membrane disruption and exposure to free iron and copper have been shown to cause IMA formation.⁴ Depending on these factors, in addition to ischemia-related diseases, IMA levels have been found to be increased in inflammatory diseases.⁵⁻⁸ Apart from the exacerbation in asthma, airway inflammation continues even during stable period in asthmatic patients.¹ Increased IMA levels, which are shown to be elevated in inflammatory diseases, are also expected to increase in asthmatic patients during the stable

period. We observed that IMA levels in stable asthma higher than controls, consistent with this expectation. Can et al.⁶ evaluated IMA levels in patients with COPD, which is another type of chronic inflammatory disease of airways. Fifty-one patients with COPD and 45 healthy controls were included in that study. They found that serum IMA levels were higher than the control group. These results suggest that IMA may be used to assess inflammation in addition to evaluating hypoxia in airway inflammatory diseases such as asthma and COPD. Our study showed that IMA levels of asthmatic children who received anti-inflammatory treatment were lower, but not statistically significant than children who did not receive anti-inflammatory treatment which supports our hypothesis. Further studies will allow us to make better decisions on this issue.

We used GINA and MPIS exacerbation classifications to evaluate the severity of exacerbations. We observed a borderline positive correlation between MPIS and IMA. Similarly, we observed a positive correlation between

FIGURE 1. Severity of asthma exacerbations



GINA and IMA, although we had limited number of patients with severe exacerbation. That result might be related to increased hypoxia and inflammation due to the severity of exacerbation. Unfortunately, we could not evaluate inflammation status. A negative but not statistically significant relationship between oxygen saturation and IMA was observed ($r: -0.370$, $p: 0.063$). There was no correlation between severity of exacerbation and IMA levels in the study of Karagol et al.⁹ Similarly there was no correlation between oxygen saturation and IMA levels in our study. However, Karagol et al.⁹ evaluated children with mild and moderate asthma exacerbation only. They did not evaluate children with severe exacerbation. In our study, children with mild and moderate exacerbations were categorized as one group.

There are several limitations of our study. Firstly, we had limited number of patients, because our study is a single-centered and cross-sectional study with limited facilities. The calculated sample size was not reached due to financial difficulties.

Furthermore, we could not evaluate the pulmonary function tests of the patients. Thirdly, we could not evaluate the airway inflammation status with exhaled nitric oxide (NO) measurement, evaluation of sputum cytology, etc. Despite all these limitations, we believe that our study is important because it includes valuable data dispelling the deficiency of the literature.

CONCLUSION

We found that IMA levels in children with asthma exacerbation were higher than controls. Moreover, IMA levels were higher in stable asthma compared to controls. Positive

correlations were shown with IMA levels and the severity of asthma exacerbation. IMA may be helpful to evaluate both inflammation and severity of exacerbation in asthmatic children. However, there is a need for more comprehensive studies on this issue. ■

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated aug 2015. [Accessed November 17, 2016]. Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
2. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311-5.
3. Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, et al. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(2):99-104.
4. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):177-84.
5. Toker A, Karatas Z, Altun H, et al. Evaluation of serum ischemia modified albumin levels in acute rheumatic fever before and after therapy. *Indian J Pediatr.* 2014;81(2):120-5.
6. Can U, Yerlikaya FH, Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Chin Med Assoc.* 2015;78(12):702-8.
7. Kaplan M, Yuksel M, Ates I, et al. Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases? *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(6):1120-5.
8. Ozyazgan S, Andican G, Erman H, et al. Relation of protein oxidation parameters and disease activity in patients with Behçet's disease. *Clin Lab.* 2013;59(7-8):819-25.
9. Karagol C, Ertay Karagol HI, Kiyici A, et al. Ischemia Modified Albumin Levels In Children With Acute Asthma Attack. *Turkish J Pediatr Dis.* 2012;6(3):161-6.
10. Mehmetoglu I, Kurban S, Yerlikaya FH, et al. Obesity is an independent determinant of ischemia-modified albumin. *Obes Facts.* 2012;5(5):700-9.
11. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, et al. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(3):355-9.

Impacto de una intervención de mejora de calidad de atención para prevenir las úlceras por presión en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Impact of a health care quality improvement intervention to prevent pressure ulcers in a Pediatric Intensive Care Unit

Dra. Valeria Aprea^a, Dr. Facundo Jorro Barón^a, Dra. Claudia Meregalli^a y Dra. María C. Sabatini^a

RESUMEN

Introducción. En los niños internados en las unidades de cuidados intensivos, más del 50% de las úlceras por presión (UPP) se relacionan con la presión sostenida de los equipos y dispositivos. las UPP son un indicador indirecto de la calidad de atención.

Objetivo. Evaluar el impacto de la implementación de una intervención de mejora de la calidad de atención sobre el desarrollo de UPP en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Material y métodos. Estudio antes-después, no controlado. Preintervención: medición de UPP; posintervención: se aplicó un paquete de medidas (educación del personal, identificación de los pacientes de riesgo y disminución de la presión mediante el uso de colchones antiescaras y posicionadores de gel de polímero), con iguales mediciones.

Resultados. Se incluyeron 152 pacientes, 74 preintervención y 78 posintervención. Se observó una disminución significativa de la incidencia de UPP (pre-: 50,60%; pos-: 23,08%; $p = 0,001$). Mayor puntaje de riesgo en el grupo posintervención (pre-: $12,4 \pm 1,9$; pos-: $13,7 \pm 2,1$; $p = 0,001$). Sin diferencias en el puntaje de riesgo al día de aparición de la UPP y la cantidad de UPP. El análisis estratificado por riesgo mantuvo la diferencia significativa en la incidencia de UPP (PIM2 < 5: 47,37%; 19,23%; $p = 0,004$; y PIM2 ≥ 5 : 55,56%; 30,77%; $p = 0,053$).

Conclusión. Hubo un menor desarrollo de UPP luego de la implementación de una intervención de mejora de la calidad. No se observaron cambios en la cantidad ni en su estadio de mayor gravedad.

Palabras clave: evaluación de programa, úlcera por presión, mejoramiento de la calidad, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e529>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e529>

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Facundo Jorro Barón:
jorrobbox@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-9-2017
Aceptado: 8-2-2018

INTRODUCCIÓN

La piel es el tejido más extenso del cuerpo humano y provee una barrera protectora contra bacterias, sustancias químicas y físicas, mientras mantiene la homeostasis del medio interno. La piel recibe un tercio del volumen sanguíneo circulante y se encuentra involucrada en varias funciones, que incluyen protección, inmunidad, termorregulación, metabolismo, comunicación, identificación y sensaciones.

La lesión de la dermis o de la epidermis puede llevar a la producción de infecciones sistémicas, aumento de la morbilidad, mayores costos de atención e implicancias psicosociales negativas asociadas a las escaras y a la alopecia. Estas úlceras son áreas de necrosis focal en la piel y el tejido subyacente, causada por una interrupción del flujo sanguíneo en la zona afectada, como consecuencia de la presión prolongada entre una prominencia ósea y una superficie externa.^{1,2}

El desarrollo de úlceras por presión (UPP) ha sido ampliamente estudiado en niños y adultos, y se lo ha descrito como un fenómeno que ocurre típicamente en pacientes adultos. Sin embargo, se han postulado factores de riesgo para el potencial desarrollo de UPP en pacientes pediátricos distintos a los observados en pacientes adultos.³

La población pediátrica y neonatal ingresada en unidades de cuidados críticos, unidades de hospitalización o aquellos niños con enfermedades

Cómo citar: Aprea V, Jorro Barón F, Meregalli C, Sabatini MC. Impacto de una intervención de mejora de calidad de atención para prevenir las úlceras por presión en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e529-e541.

crónicas, déficit psicomotor, problemas neurológicos o con lesiones medulares son los grupos de mayor riesgo y mayor incidencia de UPP. Se ha reportado una incidencia de UPP en pacientes pediátricos críticamente enfermos del 18% al 27%.⁴

En esta población de pacientes, el desarrollo de UPP se ha relacionado con distintas situaciones clínicas.⁵⁻⁸

Las UPP son un indicador indirecto de la calidad de atención y representan un creciente problema de salud debido a que afectan la calidad de vida del paciente, prolongan la estancia hospitalaria, aumentan la mortalidad y representan un alto costo económico para el sistema de salud.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la implementación de una intervención de mejora de la calidad de atención sobre el desarrollo de UPP en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

Estudio antes-después, no controlado.

La investigación se desarrolló en dos etapas. En la primera etapa ("antes"), comprendida entre marzo y septiembre de 2014, se analizaron los datos basales. Sobre la base de los datos analizados, se plantearon las medidas de prevención. A partir del mes de abril de 2016, se aplicó una intervención de mejora de la calidad de atención para disminuir la incidencia de UPP en la Unidad (paquete de medidas aplicadas: véase

el Anexo 1). En la segunda etapa ("después"), comprendida entre mayo y septiembre de 2016, se continuó con la intervención y se midieron sus resultados sobre la incidencia de UPP.

Al ingreso, se realizó, en todos los niños, la evaluación del riesgo de UPP por medio de la escala de Braden Q y un examen exhaustivo, que incluyó la evaluación de la piel con examen a fondo de las zonas de alto riesgo, como debajo de férulas, aparatos ortopédicos, cánulas de traqueotomía, etc., y se documentaron los resultados en la ficha de recolección de datos.

Este procedimiento se repitió diariamente; si se observaban úlceras, se documentaba la ubicación, el tamaño y el estadio.

Descripción del ámbito de estudio

La investigación se realizó en la UCIP del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). Esta Unidad contaba con 11 camas médico-quirúrgicas, sin cirugía cardiovascular.

Muestra

Todos los niños mayores de un mes que ingresaron a la UCIP del HGNPE durante el período comprendido entre los meses de marzo y septiembre de 2014 y el período comprendido entre los meses de mayo y septiembre de 2016.

Criterios de exclusión:

- Estada en la Unidad menor de 48 horas.
- Presencia de úlceras al momento del ingreso.

Instrumento de recolección de datos

La ficha de recolección de datos constaba de 3 partes (véase el Anexo 2):

- Datos epidemiológicos.

TABLA 1: Composición de los distintos grupos de pacientes antes y después de la intervención

Variable	Grupo preintervención	Grupo posintervención	p
Número de pacientes	74	78	
Porcentaje de ocupación	80,6%	91,3%	
Peso (kg)	8 (5-15)	7 (4,7-10)	0,169
Edad (meses)	8,5 (3-36)	6 (3-20)	0,119
Días de ARM	7 (3-13)	7 (4-11)	0,738
PIM2	4,83 (1,48-10,16)	2,35 (1,19-6,18)	0,011
Días de internación en la UTIP	9 (5-16)	8 (6-12)	0,516
Diagnóstico:			
Respiratorio	60%	64,5%	
Cardiovascular	0%	3,8%	
Neurológico	7%	2,5%	
Sepsis	14%	13,9%	
Posquirúrgico	10%	7,6%	
Otros	9%	7,6%	

ARM: asistencia respiratoria mecánica; PIM2: *Pediatric Index of Mortality 2*; UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

- Evaluación del riesgo de presentar UPP: se utilizó la escala de Braden Q⁹ al ingreso del niño a la Unidad de Cuidado Intensivo y en forma diaria (véase el Anexo 3).
- Clasificación de la UPP en estadios: mediante el sistema de 4 estadios del Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP)⁵ (véase el Anexo 4).

Análisis estadístico

Los datos fueron presentados como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo según distribución. Para comparar los datos antes y después, se utilizó el test *t* de Student o *Wilcoxon Rank Sum* según la normalidad y el test de χ^2 . Los datos se analizaron con el programa STATA 10.1 (*Statistics/Data Analysis Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX, EE. UU.*).

Tamaño muestral

Se calcularon 80 pacientes por etapa para identificar una diferencia mínima entre grupos de 20% (incidencia inicial de 40% vs. incidencia final menor del 20%), con una potencia mayor del 80% y una $p < 0,05$ y pérdidas al seguimiento del 15%.

Consideraciones éticas

En el presente estudio, no se realizó la identificación de los pacientes por su nombre o número de historia clínica; fueron codificados. El

cuidado y prevención de UPP es un estándar de tratamiento en la UCIP a partir del mes de mayo de 2016. Debido a lo expuesto, no se consideró necesaria la solicitud de consentimiento informado.

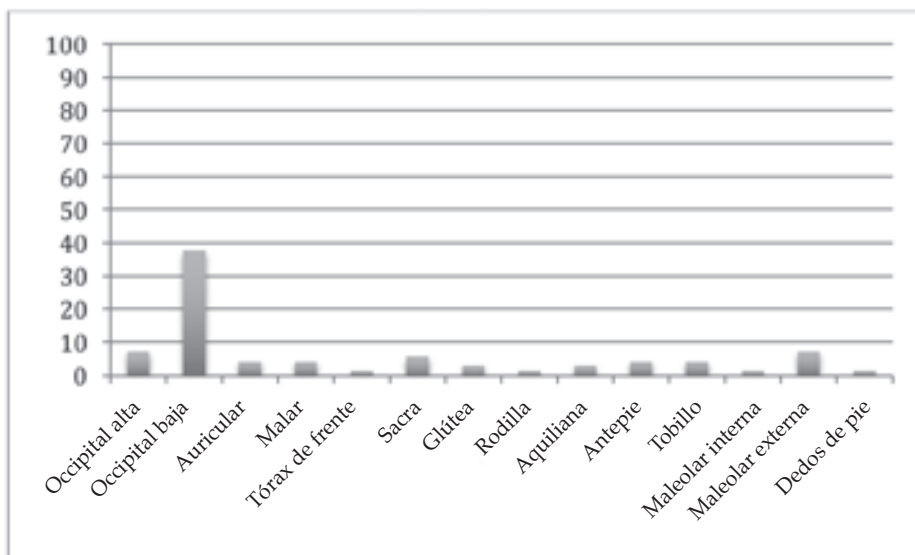
RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 152 pacientes, 74 en el período preintervención y 78 en el período posintervención. La mediana de edad fue 7 (intervalo intercuartílico -IQ-: 4,7-27,5) meses. La mediana de *Pediatric Index of Mortality 2* (PIM2) fue 3,71 (IQ: 1,29-8,18). La mediana de días de asistencia respiratoria mecánica (ARM) fue 7 (IQ: 4-7) días y la mediana de días de internación en la UCIP fue 8 (IQ: 6-14) días. No hubo diferencias significativas en la edad, peso, días de ARM, días de internación y diagnósticos de ingreso entre los grupos pre- y posintervención. Solo se observó un puntaje de gravedad, PIM2, mayor en el grupo preintervención [4,88 (1,36-10,7); 2,35 (1,19-6,18); $p= 0,012$] (Tabla 1).

La localización de UPP más frecuente fue en la región occipital baja, seguida de la maleolar externa y de la occipital alta (Figura 1).

Luego del período de intervención, se observó una disminución significativa de la incidencia de UPP (pre-: 50,60%; pos-: 23,08%; $p= 0,001$). En el grupo preintervención, se observaron 81,9 UPP por 1000 días de internación, con 1 en estadio III y 7 en II, 70 en I; mientras que, en el grupo posintervención, se observaron

FIGURA 1: Distribución anatómica de las úlceras por presión



29,3 UPP por 1000 días de internación, ninguna en estadio III, 2 en II y 26 en I (Figura 2). El puntaje de riesgo para el desarrollo de UPP al inicio fue mayor en el grupo posintervención (pre-: $12,4 \pm 1,9$; pos-: $13,7 \pm 2,1$; $p = 0,001$), y no se observaron modificaciones en el puntaje de riesgo al día de aparición de la UPP entre ambos grupos (pre- : $13,1 \pm 1,9$; pos-: $13,3 \pm 1,4$; $p = 0,754$). La cantidad de UPP por paciente fue similar en ambos grupos (Tabla 2).

Por haberse registrado un PIM2 mayor en el grupo preintervención, se realizó un análisis estratificado por riesgo. Se dicotomizó el puntaje de PIM2 en ≥ 5 y < 5 . Luego de la estratificación, se continuó observando una diferencia significativa en la incidencia de UPP (PIM2 < 5 : 47,37%; 19,23%; $p = 0,004$; y PIM2 ≥ 5 : 55,56%; 30,77%; $p = 0,053$).

DISCUSIÓN

Las UPP son eventos adversos frecuentes y, muchas veces, prevenibles, asociados a los cuidados de la salud en pacientes hospitalizados. En la actualidad, son indicadores de calidad

de atención sanitaria en pacientes críticos. La incidencia de UPP reportada en la población pediátrica varía entre el 10,2% y el 33%.^{7,10-13} La incidencia observada en la UCIP del HGNPE durante la primera etapa del estudio fue mayor que la informada por otros autores. Sin embargo, cuando se realiza la discriminación por estadio, algunos trabajos no incluyen el estadio I. En nuestra serie, se observó solo una UPP en estadio III en el período preintervención y ninguna en el posintervención.¹⁴ *The National Quality Forum* considera las UPP de estadio III, IV y no estadificables adquiridas luego de la admisión como un evento adverso serio prevenible.¹⁴

Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de UPP en niños críticamente enfermos, se encuentran la asistencia ventilatoria mecánica, la estadía en la UCIP mayor de 4 días, la necesidad de soporte inotrópico, el paro cardiorrespiratorio después de una cirugía cardiovascular, el uso de oxigenación por membrana extracorporeal (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés), la inmovilidad, el déficit nutricional y la exposición

FIGURA 2: Cantidad y estadio de la úlcera por presión según el período

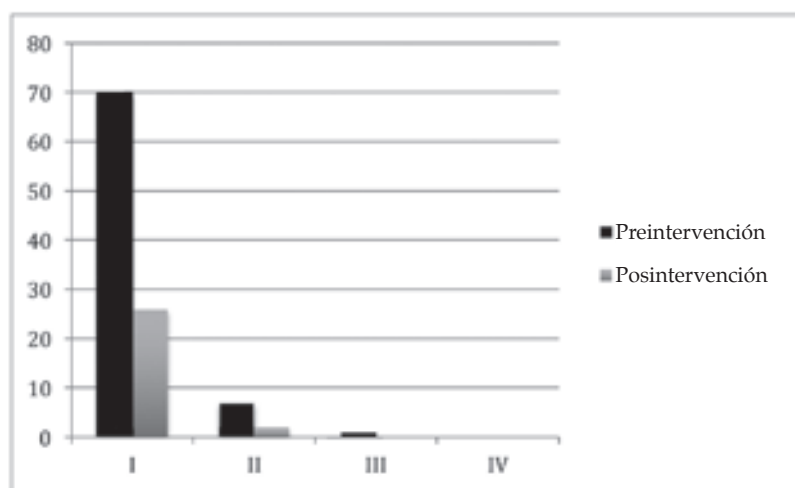


TABLA 2: Resultados de la intervención en los grupos de pacientes

Variable	Grupo preintervención	Grupo posintervención	
Escaras	51,35%	23,08%	$p = 0,001$
Puntaje de riesgo al inicio	12 (11-13)	14 (12-14)	$p = 0,001$
Puntaje de riesgo al día de inicio de la escara	13 (12-14)	13 (12-14)	$p = 0,589$
Día de aparición de la escara	5 (2-6,5)	4 (3-6)	$p = 0,949$
Estadio mayor de la escara	$1,1 \pm 0,37$	$1,1 \pm 0,31$	$p = 0,477$
Cantidad de escaras por paciente	$2,03 \pm 1,16$	$1,55 \pm 0,69$	$p = 0,155$

prolongada a dispositivos hospitalarios o invasividad con sondas y tubos (máscaras para ventilación no invasiva, cánulas de traqueotomía, tubos endotraqueales, entre otros).^{5,6,11,15} Una gran proporción de UPP (50-60%) son asociadas a dispositivos hospitalarios en pediatría.^{3,16,17}

La localización más frecuente de UPP en nuestro estudio fue en la región occipital baja, seguida por la región maleolar externa y la occipital superior. Este dato coincide con lo reportado en la literatura en niños menores de tres años.¹⁸

En nuestro Hospital, se aplicó un paquete de medidas para disminuir la incidencia de UPP, que incluyó educación del personal, identificación de los pacientes de riesgo y disminución de la presión mediante el uso de colchones antiescaras y posicionadores de gel de polímero. Luego de su aplicación, la incidencia de UPP disminuyó significativamente en el período posintervención, lo que coincidió con la bibliografía.³ No hubo diferencias significativas entre los grupos preintervención y posintervención en edad, peso, diagnóstico de ingreso, días de ARM ni días de internación. La única diferencia entre los grupos fue en el PIM2, que fue mayor en el grupo preintervención, motivo por el cual se realizó un análisis estratificado por riesgo. Se dicotomizó el puntaje de PIM2 en ≥ 5 y < 5 . Luego de la estratificación, se continuó observando una diferencia significativa en la incidencia de UPP.

La implementación de programas de mejora continua de la calidad, que incluyan la capacitación del personal, la mejora de la comunicación, la identificación de los pacientes con mayor riesgo de padecer UPP y la estandarización de los procedimientos de atención y cuidado, ha demostrado disminuir la incidencia de UPP.^{3,12,15,16,19}

En pediatría, hay pocos estudios publicados en los cuales se implemente un paquete de medidas para reducir la incidencia de UPP. Entre ellos, se encuentra el de Visscher y col.,³ quienes reportaron una disminución de la incidencia de UPP del 50% (pre-: 14,3 x 1000 pacientes/día; pos-: 3,7 x 1000 pacientes/día, $p < 0,05$) luego de la aplicación de un programa de mejora de la calidad que incluía la evaluación frecuente de la piel, educación y empoderamiento del personal. Los autores aplicaron este mismo programa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en la cual no lograron reducir la tasa de incidencia de UPP, fenómeno que explicaron como consecuencia de la incorporación de un

nuevo modelo de sensor para saturimetría en la Unidad, que coincidió con el período de medición.

Otro de los estudios es el de Schindler y col.,¹⁵ quienes reportaron una disminución de la incidencia de UPP en una UCIP en EE. UU. del 18,8% al 6,8% luego de la aplicación de un programa de mejora de la calidad que incluía educación del personal, cambios de posición e inspecciones de la superficies de apoyo frecuentes y adecuación nutricional.

Boesch y col.,¹⁶ diseñaron una estrategia para reducir la incidencia de UPP asociadas al uso de cánulas de traqueotomía. La estrategia consistía en evaluar frecuentemente la piel y el dispositivo, disminuir la humedad de su superficie y evitar la presión del dispositivo sobre la piel. Con la aplicación del paquete de medidas, disminuyeron la incidencia de UPP (pre-: 8,6%; durante: 2,6%; pos-: 0,3%).

En adultos, los trabajos de mejora de la calidad para disminuir la incidencia de UPP también reportan resultados satisfactorios.^{12,18}

Luego de la aplicación del programa de mejoras, no hubo cambios en el estadio mayor de las UPP en nuestra Unidad. Esto se diferencia de lo reportado por Tayyib y col.,¹² en dos unidades de cuidados intensivos (UCI) en Arabia, quienes evidenciaron una disminución del mayor estadio de las UPP en el período posintervención.

En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en los días de aparición de escaras en las dos etapas de la investigación ni en la cantidad de escaras por pacientes. Coyer y col.,¹⁹ en una UCI de Australia, reportaron menor número de UPP por paciente y un desarrollo más tardío de estas durante la internación en la UCI.

Las limitaciones de esta investigación son, en primer lugar, que es un estudio de centro único. En segundo lugar, que no se puede descartar el cambio de comportamiento del personal que participó en la segunda parte de la investigación, debido a la conciencia de ser observado activamente (efecto Hawthorne). En tercer lugar, no existe certeza de que los resultados estén asociados a la intervención aplicada, dada la ausencia de un grupo de control. En cuarto lugar, los períodos de estudio no son exactamente coincidentes, a pesar de que ambos incorporaron la época invernal. En quinto lugar, si bien la intervención fue aplicada de forma completa, no se midió la adherencia al paquete de medidas. Finalmente, el estudio no evalúa la persistencia en el tiempo del beneficio hallado.

CONCLUSIÓN

Se evidenció una reducción en el desarrollo de UPP en la UCIP del HGNPE, luego de la implementación de una intervención de mejora de la calidad de atención. No se observaron cambios en la cantidad ni en el estadio de mayor gravedad de las úlceras. Se observaron muy pocos episodios de UPP de estadio mayor de 2. ■

REFERENCIAS

- Hagelgans NA. Pediatric skin care issues for the home care nurse. *Pediatr Nurs* 1993;19(5):499-507.
- McLane KM, Bookout K, McCord S, et al. The 2003 national pediatric pressure ulcer and skin breakdown prevalence study: a multisite study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004;31(4):168-78.
- Visscher M, King A, Nie AM, et al. A Quality-Improvement Collaborative Project to Reduce Pressure Ulcers in PICUs. *Pediatrics* 2013;131(6):e1950-60.
- Curley MA, Quigley SM, Lin M. Pressure ulcers in pediatric intensive care: incidence and associated factors. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(3):284-90.
- Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Clasificación-Estadiaje de las Úlceras por Presión. Logroño: GNEAUPP; 2003.
- Neidig JR, Kleiber C, Oppliger RA. Risk factors associated with pressure ulcers in the pediatric patient following open-heart surgery. *Prog Cardiovasc Nurs* 1989;4(3):99-106.
- Schindler CA, Mikhailov TA, Fischer K, et al. Skin integrity in critically ill and injured children. *Am J Crit Care* 2007;16(6):568-74.
- McCord S, McElvain V, Sachdeva R, et al. Risk factors associated with pressure ulcers in the pediatric intensive care unit. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004;31(4):179-83.
- Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Soldevilla-Ágreda JJ, et al. Escalas e instrumentos de valoración del riesgo de desarrollar úlceras por presión. Logroño: GNEAUPP; 2009.
- Groeneveld A, Anderson M, Allen S, et al. The prevalence of pressure ulcers in a tertiary care pediatric and adult hospital. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004;31(3):108-20.
- Schlüter AB, Schols JM, Halfens RJ. Risk and associated factors of pressure ulcers in hospitalized children over 1 year old age. *J Spec Pediatr Nurs* 2014;19(1): 80-9.
- Tayyib N, Coyer F, Lewis P. A two-arm cluster randomized control trial to determine the effectiveness of a pressure ulcer prevention Bundle for critically ill patients. *J Nurs Scholarsh* 2015;47(3):237-47.
- Frank G, Walsh KE, Wootton S, et al. Impact of a Pressure Injury Prevention Bundle in the Solutions for Patient Safety Network. *Pediatr Qual Saf* 2017;(22):e013.
- National Quality Forum. Serious Reportable Events in Healthcare – 2011 Update: A Consensus Report. Washington, DC:NQF; 2011.
- Schindler CA, Mikhailov TA, Cashin SE, et al. Under pressure: preventing pressure ulcers in critically ill infants. *J Spec Pediatr Nurs* 2013;18(4):329-41.
- Boesch RP, Myers C, Garrett T, et al. Prevention of tracheostomy-related pressure ulcers in children. *Pediatrics* 2012;129(3):e792-7.
- Visscher MO, White CC, Jones JN, et al. Face masks for noninvasive ventilation: fit, excess skin hydration, and pressure ulcers. *Respir Care* 2015;60(11):1536-47.
- Manning MJ, Gauvreau K, Curley MA. Factors associated with occipital pressure ulcers in hospitalized infants and children. *Am J Crit Care* 2015;24(4):342-8.
- Coyer F, Gardner A, Doubrovsky A, et al. Reducing pressure injuries in critically ill patients by using a patient skin integrity Care Bundle (INSPIRE). *Am J Crit Care* 2015;24(3):199-209.

ANEXO 1: PAQUETE DE MEDIDAS POR APLICAR

1. PROGRAMA EDUCATIVO: se desarrollaron clases de 30 minutos de duración; participaron todos los médicos, enfermeros y kinesiólogos del Servicio.

Se incluyó información sobre los siguientes aspectos:

- La etiología y los factores de riesgo de las UPP.
- El uso de herramientas de evaluación, como la escala de Braden Q, para la predicción del riesgo de UPP.
- Utilización de categorías de evaluación del riesgo para determinar riesgos específicos y garantizar una planificación de cuidados eficaz.
- Evaluación de la piel.
- Clasificación de las UPP.
- Selección y/o uso de superficies de apoyo.
- Elaboración e implantación de un programa personalizado del cuidado de la piel.
- Demostración de cambios posturales y transferencia para reducir el riesgo de deterioro de los tejidos.
- Instrucciones sobre la documentación precisa de los datos pertinentes.
- Roles y responsabilidades de los miembros del equipo en relación con la evaluación y la prevención de las UPP.
- Cuidados de la piel.

- *Cuidados de la piel:*

- Se debe examinar el estado de la piel, al menos, una vez al día.
- Se debe mantener la piel del paciente en todo momento limpia y seca.
- Se deben utilizar jabones con pH neutro o sustancias limpiadoras con potencial irritativo bajo.
- Se debe lavar la piel con agua tibia, aclarar y realizar un secado meticuloso sin fricción.
- No se debe utilizar sobre la piel ningún tipo de alcohol (colonias, etc.).
- No se deben realizar masajes directamente sobre prominencias óseas.
- Se deben evaluar con detenimiento las zonas donde existieron lesiones por presión, dado que presentan un riesgo elevado de aparición de nuevas lesiones.
- Se deben controlar situaciones de humedad, pañales, drenajes y accesos vasculares.
- Se debe controlar la presión aplicando los siguientes principios: movilización, cambios posturales, utilización de superficies especiales de apoyo y protección local ante la presión.
- Se deben realizar cambios posturales cada 2 horas evitando cizallamientos y fricciones.
- Se debe redistribuir la presión en las zonas de riesgo: zona occipital, sacra, orejas, talones, nariz, etc.
- Se debe cambiar diariamente la ropa de cama y según sea necesario para mantenerla seca y sin arrugas.
- Se debe cambiar la localización de los dispositivos de monitoreo.

2. REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN: mediante la adquisición de superficies especiales para el manejo de la presión; se realizó la compra de colchones antiescaras y posicionadores de gel de polímero.

Detalle de los nuevos materiales:

- 2 colchones de aire antiescaras con compresor regulable 190 x 80 x 6 cm.
- 12 miniacomodadores para talón, 15 x 8,3 x 4,5 cm.
- 2 almohadillas, redondas, huecas p/cabeza, pediátricas, 14 cm diámetro externo x 5,7 cm diámetro interno x 3,2 cm altura.
- 2 herraduras p/cabeza, pediátricas, 14 cm diámetro externo x 7,5 cm diámetro interno x 3,2 cm altura.
- 2 colchonetas para cadera/omóplato, 50,8 x 50,8 x 1,3 cm.

3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR UPP: se incorporó a la práctica diaria la utilización de la escala de Braden Q. Tuvo el siguiente objetivo:

- Identificar en forma precoz a los pacientes que pudieran presentar UPP.
- Proporcionar un criterio objetivo para la aplicación de medidas preventivas en función del nivel de riesgo.
- Asegurar la asignación eficiente y efectiva de recursos preventivos limitados.

ANEXO 2: HERRAMIENTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA 1

NOMBRE:.....

EDAD:.....

PESO:.....

DIAGNÓSTICO:.....

ESCALA DE EVALUACIÓN DE RIESGO BRADEN Q

	Intensidad y duración de la presión				
	PUNTAJE				
	MOVILIDAD	ACTIVIDAD	PERCEPCIÓN SENSORIAL		
1	Completamente inmóvil	Encamado	Completamente limitada		
2	Muy limitada	Sentado	Muy limitada		
3	Ligeramente limitada	Camina ocasionalmente	Ligeramente limitada		
4	Sin limitaciones	Camina con frecuencia	Sin limitaciones		
	Tolerancia de la piel y los tejidos de soporte				
	HUMEDAD	FRICCIÓN	NUTRICIÓN	PERFUSIÓN	
1	Constantemente húmedo	Probablemente importante	Muy pobre	Extremadamente comprometida	
2	Frecuentemente húmedo	Problemática	Inadecuada	Comprometida	
3	Ocasionalmente húmedo	Problema potencial	Adecuada	Adecuada	
4	Casi nunca	Sin problemas	Excelente	Excelente	

Puntuación: 16-23, en riesgo; 13-15, riesgo moderado; 10-12, riesgo alto; < 9, riesgo muy alto.

HOJA 2

Fecha de ingreso:

Lesiones previas

.....
.....
.....

Observaciones

.....
.....
.....

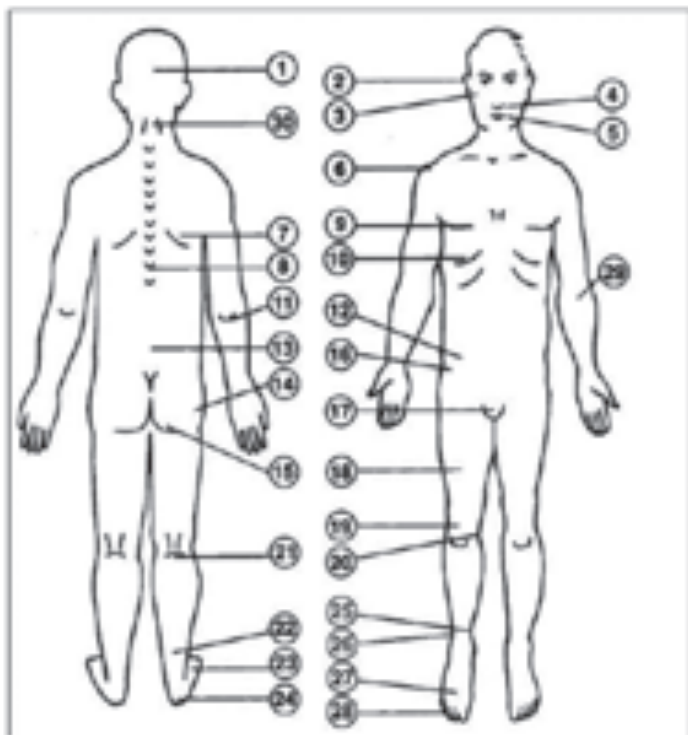


Ilustración 1. Localización de las úlceras por presión

ANEXO 3: ESCALA DE BRADEN Q

Intensidad y duración de la presión					Puntos
MOVILIDAD (capacidad para cambiar y controlar la posición del cuerpo)	1. Completamente inmóvil: No realiza ningún movimiento con el cuerpo o las extremidades sin ayuda.	2. Muy limitada: Ocasionalmente, realiza ligeros cambios en la posición del cuerpo o de las extremidades, pero no es capaz de realizar cambios frecuentes o significativos sin ayuda.	3. Ligeramente limitada: Realiza frecuentes aunque ligeros cambios en la posición del cuerpo o de las extremidades sin ayuda.	4. Sin limitaciones: Realiza importantes y frecuentes cambios de posición sin ayuda.	
ACTIVIDAD (nivel de actividad física)	1. Encamado: Limitado/a a la cama.	2. En silla: Capacidad para caminar gravemente limitada o inexistente. No puede soportar su propio peso y/o hay que ayudarlo para sentarse en una silla o en una silla de ruedas.	3. Camina ocasionalmente: Camina ocasionalmente durante el día, pero distancias muy cortas, con o sin ayuda. Pasa la mayor parte de cada turno en la cama o en la silla.	4. Todos los pacientes demasiado jóvenes para caminar o camina frecuentemente. Camina fuera de la habitación, al menos, dos veces al día y dentro de la habitación, al menos, una vez cada dos horas durante las horas de paseo.	
PERCEPCIÓN SENSORIAL (capacidad de responder adecuadamente, según su nivel de desarrollo, a la incomodidad relacionada con la presión)	1. Completamente limitada: No responde a estímulos dolorosos (no gime, no se estremece ni se agasa), debido a un bajo nivel de conciencia o a la sedación. O capacidad limitada para sentir dolor en la mayor parte del cuerpo.	2. Muy limitada: Responde solo a estímulos dolorosos. Incapacidad para comunicar malestar, excepto gimiendo o mostrando inquietud, o tiene alguna alteración sensorial que limita la capacidad de sentir dolor o malestar en más de la mitad del cuerpo.	3. Ligeramente limitada: Responde a órdenes verbales, pero no siempre puede comunicar la incomodidad o la necesidad de ser cambiado de postura. O tiene alguna alteración sensorial que limita la capacidad de sentir dolor o malestar en una o dos extremidades.	4. Sin limitaciones: Responde a órdenes verbales. No tiene ninguna alteración sensorial que limite su capacidad de sentir o comunicar dolor o malestar.	
Tolerancia de la piel y la estructura de soporte					
HUMEDAD (nivel de exposición de la piel a la humedad)	1. Piel constantemente húmeda: La piel se mantiene húmeda casi permanentemente debido a la transpiración, orina, drenaje, etc. La humedad es detectada cada vez que se gira o mueve al paciente.	2. Piel muy húmeda: La piel está húmeda a menudo, pero no siempre. La ropa de cama debe ser cambiada, al menos, cada 8 horas.	3. Piel ocasionalmente húmeda: La piel está húmeda de forma ocasional, por lo que necesita el cambio de la ropa de cama cada 12 horas.	4. Piel raramente húmeda: La piel está casi siempre seca. Hay que cambiar los pañales de forma rutinaria; la ropa de cama solo hay que cambiarla cada 24 horas.	

<p>FRICCIÓN Y CIZALLAMIENTO (fricción: ocurre cuando la piel se mueve contra las superficies de apoyo. Cizallamiento: ocurre cuando la piel y la superficie ósea adyacente rozan una contra la otra)</p>	<p>1. Problema significativo: La espasticidad, contracturas, picores o agitación llevan a un movimiento y fricción casi constantes.</p>	<p>2. Problema: Requiere ayuda de moderada a máxima para moverse. Es imposible levantarlo completamente sin que se produzca un roce contra las sábanas. Con frecuencia, se desliza hacia abajo en la cama o en la silla, por lo que se necesita reubicarlo con la máxima ayuda.</p>	<p>3. Problema potencial: Se mueve débilmente o necesita una ayuda mínima. Mientras se mueve, es posible que la piel roce de algún modo con las sábanas, la silla u otros dispositivos. La mayor parte del tiempo, mantiene una posición relativamente buena en la silla o cama, aunque, en ocasiones, se desliza hacia abajo.</p>	<p>4. Sin problema aparente: Es posible levantarlo completamente durante un cambio de postura. Se mueve de modo independiente en la cama y en la silla, y tiene suficiente fuerza muscular para levantarse completamente mientras se mueve.</p>
<p>NUTRICIÓN (patrón habitual de ingesta de alimentos)</p>	<p>1. Muy pobre: Está en ayunas o a dieta líquida o con sueroterapia más de 5 días. O albúmina < 2,5 mg/dl o nunca come una comida completa. Raras veces, come más de la mitad de cualquier comida ofrecida. La ingesta de proteínas incluye 2 o menos raciones de carne, pescado o productos lácteos al día. Toma pocos líquidos. No toma un suplemento dietético líquido.</p>	<p>2. Inadecuada: Se le administra una nutrición enteral (sonda nasogástrica —SNG—) o nutrición parenteral (intravenosa) que le proporciona una cantidad inadecuada de calorías y minerales para su edad. O albúmina < 3 mg/dl. O, raras veces, come una comida completa y, generalmente, solo come la mitad de cualquier comida ofrecida. La ingesta de proteínas incluye solo 3 raciones de carne, pescado o productos lácteos al día. Ocasionalmente, toma un suplemento dietético.</p>	<p>3. Adecuada: Se le administra una nutrición enteral (SNG) o nutrición parenteral (intravenosa) que le proporciona una cantidad adecuada de calorías y minerales para su edad. O come la mitad de la mayoría de las comidas. Come un total de 4 raciones de proteínas al día (carne, pescado, productos lácteos). En ocasiones, rechaza una comida, pero normalmente toma un suplemento si se le ofrece.</p>	<p>4. Excelente: Toma una dieta normal que le proporciona las calorías adecuadas para su edad. Por ejemplo: come/bebe la mayor parte de cada comida/toma. Nunca rechaza una comida. Normalmente, come un total de 4 o más raciones de carne, pescados o productos lácteos al día. En ocasiones, come entre comidas. No necesita suplementos.</p>
<p>PERFUSIÓN TISULAR Y OXIGENACIÓN</p>	<p>1. Muy comprometida: Hipotenso (tensión arterial media —TA_m— < 50 mmHg; < 40 en recién nacidos). O el paciente no tolera fisiológicamente los cambios posturales.</p>	<p>2. Comprometida: Normotenso; el pH sérico es < 7,40; la saturación de oxígeno puede ser < 95% o la hemoglobina puede ser < 10 mg/dl o el relleno capilar puede ser > 2 segundos.</p>	<p>3. Adecuada: Normotenso; el pH de la sangre es normal; la saturación de oxígeno puede ser < 95%. O la hemoglobina puede ser < 10 mg/dl o el relleno capilar puede ser > 2 segundos.</p>	<p>4. Excelente: Normotenso; la saturación de oxígeno es > 95%; hemoglobina normal y el relleno capilar < 2 segundos.</p>

PUNTUACIÓN: 16-23, en riesgo; 13-15, riesgo moderado; 10-12, riesgo alto; < 9, riesgo muy alto.

(La escala Braden Q fue desarrollada para la identificación del riesgo de úlceras por presión en niños de 21 días a 8 años. Contiene las 6 subescalas originales de la escala de Braden para adultos y una séptima subescala para la oxigenación tisular y perfusión. El punto de corte es de 16 puntos para determinar a los pacientes en riesgo).

ANEXO 4: CLASIFICACIÓN DE LAS ÚLCERAS POR PRESIÓN*

Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Clasificación en Estadios de las Úlceras por Presión.

ESTADIO I

Alteración observable en la piel íntegra, relacionada con la presión, que se manifiesta por un eritema cutáneo que no palidece al presionar; en pieles oscuras, puede presentar tonos rojos, azules o morados.

En comparación con un área (adyacente u opuesta) del cuerpo no sometida a presión, puede incluir cambios en uno o más de los siguientes aspectos:

- Temperatura de la piel (caliente o fría)
- Consistencia del tejido (edema, induración)
- Y/o sensaciones (dolor, escozor)



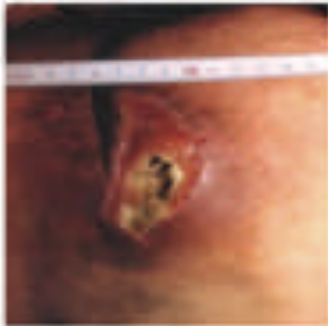
ESTADIO II

- Pérdida parcial del grosor de la piel que afecta a la epidermis, dermis o ambas.
- Úlcera superficial que tiene aspecto de abrasión, ampolla o cráter superficial.



ESTADIO III

- Pérdida total del grosor de la piel que implica lesión o necrosis del tejido subcutáneo, que puede extenderse hacia abajo, pero no por la fascia subyacente.



ESTADIO IV

- Pérdida total del grosor de la piel con destrucción extensa, necrosis del tejido o lesión en el músculo, el hueso o las estructuras de sostén (tendón, cápsula articular, etc.).
- En este estadio, como en el III, pueden presentarse lesiones con cavernas, tunelizaciones o trayectos sinuosos.



En todos los casos que procedan, deberá retirarse el tejido necrótico antes de determinar el estadio de la úlcera.

* Fotos extraídas, con autorización para su uso docente, del Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP). Clasificación-Estadaje de las Úlceras por Presión. Logroño, 2003. <http://gneaupp.info/seccion/banco-de-imagenes/>

Impact of a health care quality improvement intervention to prevent pressure ulcers in a Pediatric Intensive Care Unit

Valeria Aprea, M.D.^a, Facundo Jorro Barón, M.D.^a, Claudia Meregalli, M.D.^a and María Carolina Sabatini, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Among children hospitalized in the intensive care unit who have pressure ulcers (PUs), more than 50% are related to the sustained pressure from a device or equipment. PUs are an indirect indicator of the quality of health care.

Objective. To assess the impact of a health care quality improvement intervention on the development of PUs at the pediatric intensive care unit.

Materials and methods. Uncontrolled, before and after study. Pre-intervention: measurement of PUs; post-intervention: implementation of a bundle of measures (staff training, identification of patients at risk, and pressure relief by using antibedsores mattresses and polymer gel positioners) and the same measurements.

Results. A total of 152 patients were included: 74 before the intervention and 78 after the intervention. A significant reduction was observed in the incidence of PUs (pre-intervention: 50.60%; post-intervention: 23.08%; $p=0.001$). A higher risk score was seen in the post-intervention group (pre-intervention: 12.4 ± 1.9 ; post-intervention: 13.7 ± 2.1 ; $p=0.001$). No differences were observed in the risk score on the day of PU onset and the number of PUs. The risk-stratified analysis maintained the significant difference in the incidence of PUs (PIM2 < 5: 47.37%; 19.23%; $p=0.004$; and PIM2 \geq 5: 55.56%; 30.77%; $p=0.053$).

Conclusion. A lower incidence of PUs was observed after the implementation of the health care quality improvement intervention. No changes were detected in the number of PUs or the severity staging.

Key words: program assessment, pressure ulcers, quality improvement, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e529>

To cite: Aprea V, Jorro Barón F, Meregalli C, Sabatini MC. Impact of a health care quality improvement intervention to prevent pressure ulcers in a Pediatric Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e529-e541.

INTRODUCTION

The skin is the largest tissue of the human body and works as a protective barrier against bacteria and physical and chemical substances while maintaining a stable internal environment (homeostasis). The skin receives one third of the circulating blood volume and is involved in several functions, including protection, immunity, temperature regulation, metabolism, communication, identification, and senses.

An injury that extends through the epidermis and dermis may lead to systemic infections, increased morbidity, higher health care costs, and negative psychosocial implications associated with ulcers and alopecia. These ulcers are areas of focal necrosis of the skin and underlying tissue, caused by the interruption of blood flow to the affected area, as a consequence of prolonged pressure between a bony prominence and the external surface.^{1,2}

The development of pressure ulcers (PUs) has been widely studied in children and adults, and has been described as typically occurring in adult patients. However, several risk factors have been described for the potential development of PUs in pediatric patients that are different from those observed in adult patients.³

The neonatal and pediatric population admitted to the critical care unit and children with chronic conditions, psychomotor deficits, neurological disorders or spinal cord injuries are the groups at higher risk and with a higher incidence of PUs. In critically-ill patients, the incidence of PUs has been reported to range from 18% to 27%.⁴

a. Department of Intensive Care of Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" (HGNE), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Facundo Jorro Barón,
M.D.: jorrobbox@yahoo.com.ar

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 9-11-2017
Accepted: 2-8-2018

In this population of patients, the development of PUs has been related to different clinical situations.⁵⁻⁸

PUs are an indirect indicator of health care quality and account for an increasing health problem because they affect the patient's quality of life, extend the length of stay in the hospital, increase mortality, and imply a high cost on the health system.

OBJECTIVE

The objective of this study was to assess the impact of a health care quality improvement intervention on the development of PUs at the pediatric intensive care unit (PICU).

MATERIALS AND METHODS

Design

Uncontrolled, before and after study.

The study was carried out in two phases. During the first phase ("before"), from March to September 2014, baseline data were analyzed. Based on analyzed data, prevention measures were proposed. As of April 2016, a health care improvement intervention was implemented to reduce the incidence of PUs at the PICU (implemented bundle of measures: see *Annex 1*). During the second phase ("after"), from May to September 2016, the intervention continued and its results on PU incidence were measured.

Upon admission, all children were assessed for the risk of PU using the Braden Q scale and subjected to a comprehensive examination of the skin, including a thorough examination of the areas at a higher risk, such as under braces or

orthoses, tracheostomy tubes, etc.; results were documented in a data collection record.

This procedure was repeated on a daily basis; if any ulcer was observed, the location, size, and stage were recorded.

Description of the study setting

The study was carried out at the PICU of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE). This unit has 11 medical surgical beds, with no cardiovascular surgery.

Sample

All children older than 1 month admitted to the PICU of HGNPE during the period between March and September 2014 and the period between May and September 2016.

Exclusion criteria:

- Length of stay in the PICU of less than 48 hours.
- Presence of ulcers at the time of admission.

Data collection instrument

The data collection record consisted of 3 parts (see *Annex 2*):

- Epidemiological data.
- Assessment of the risk for PUs: the Braden Q scale⁹ was administered at the time of admission of the child to the PICU and on a daily basis (see *Annex 3*).
- PU staging: the 4-stage system from the National Advisory Group for the Study of Pressure Ulcers and Chronic Wounds (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas, GNEAUPP)⁵ was used (see *Annex 4*).

TABLE 1. Composition of patient groups before and after the intervention

Outcome measure	Pre-intervention group	Post-intervention group	p
Number of patients	74	78	
Occupancy percentage	80.6%	91.3%	
Weight (kg)	8 (5-15)	7 (4.7-10)	0.169
Age (months old)	8.5 (3-36)	6 (3-20)	0.119
Days of AMV	7 (3-13)	7 (4-11)	0.738
PIM2	4.83 (1.48-10.16)	2.35 (1.19-6.18)	0.011
Length of stay in the PICU (days)	9 (5-16)	8 (6-12)	0.516
Diagnosis:			
Respiratory	60%	64.5%	
Cardiovascular	0%	3.8%	
Neurological	7%	2.5%	
Sepsis	14%	13.9%	
Postoperative period	10%	7.6%	
Other	9%	7.6%	

AMV: assisted mechanical ventilation; PIM2: Pediatric Index of Mortality 2; PICU: pediatric intensive care unit.

Statistical analysis

Data were described as mean and standard deviation or as median and interquartile range (IQR), depending on distribution. Before and after data were compared using Student's *t* test or the Wilcoxon rank-sum test, depending on normality and the χ^2 test. Data were analyzed with the STATA 10.1 software (Statistics/Data Analysis Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX, USA).

Sample size

Eighty patients were estimated per phase to identify a minimum 20% difference between groups (baseline incidence of 40% versus final incidence below 20%), with a power over 80%, a *p* value < 0.05, and a 15% lost-to-follow-up.

Ethical considerations

In this study, patients were not identified by name or medical record number; they were coded. PU care and prevention has been a standard of care at the PICU as of May 2016. Based on this, we considered that it was not necessary to obtain an informed consent.

RESULTS

A total of 152 patients were included in the study; 74 in the pre-intervention period and 78 in the post-intervention period. Patients' median age was 7 months (IQR: 4.7-27.5). The median Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) score was 3.71 (IQR: 1.29-8.18). The median number of days of assisted mechanical ventilation (AMV)

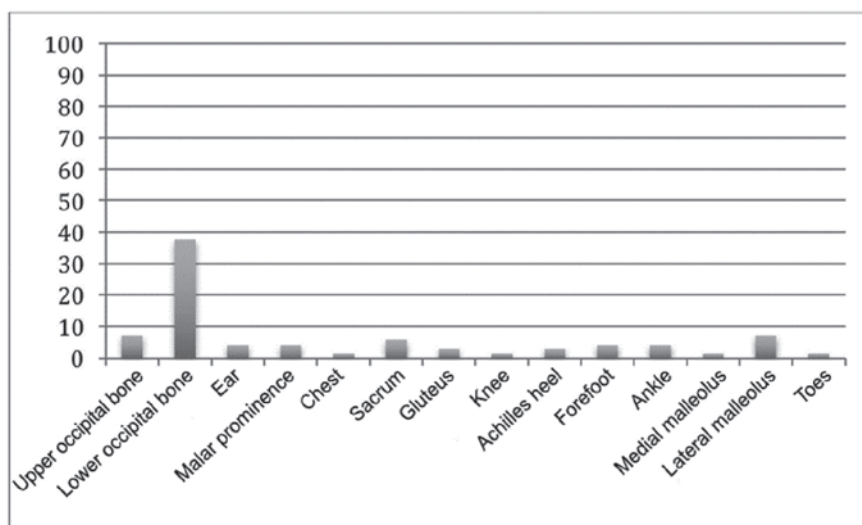
was 7 (IQR: 4-7) and the median length of stay in the PICU was 8 days (IQR: 6-14). No significant differences were observed in terms of age, weight, days of AMV, length of stay in the hospital, and diagnosis at the time of admission or between the pre-intervention and post-intervention groups. A higher severity score –PIM2– was observed in the pre-intervention group (4.88 [1.36-10.7]; 2.35 [1.19-6.18]; *p* = 0.012) (Table 1).

The most common PU location was the lower occipital region, followed by the lateral malleolar and the upper occipital regions (Figure 1).

After the intervention period, a significant reduction was observed in the incidence of PUs (pre-intervention: 50.60%; post-intervention: 23.08%; *p* = 0.001). In the pre-intervention group, 81.9 PUs were observed over 1000 days of hospitalization; 1 corresponded to stage III; 7, to stage II; and 70, to stage I; whereas in the post-intervention group, 29.3 PUs were observed over 1000 days of hospitalization; none corresponded to stage III; 2, to stage II; and 26, to stage I (Figure 2). The risk score for PUs at baseline was higher in the post-intervention group (pre-intervention: 12.4 ± 1.9 ; post-intervention: 13.7 ± 2.1 ; *p* = 0,001); no changes were observed in the risk score on the day of PU onset between both groups (pre-intervention: 13.1 ± 1.9 ; post-intervention: 13.3 ± 1.4 ; *p* = 0.754). The number of PUs per patient was similar in both groups (Table 2).

A higher PIM2 score was recorded for the pre-intervention group, so a risk-stratified analysis was conducted. The PIM2 score

FIGURE 1. Anatomic distribution of pressure ulcers



was dichotomized into ≥ 5 and < 5 . After the stratification, a significant difference was still observed in the incidence of PUs (PIM2 < 5 : 47.37%, 19.23%; $p= 0.004$; and PIM2 ≥ 5 : 55.56%, 30.77%; $p= 0.053$).

DISCUSSION

PUs are common adverse events in association with the care of hospitalized patients which, many times, can be prevented. At present, PUs are indicators of health care quality in critically-ill patients. According to the reports, the incidence of PUs in the pediatric population ranges from 10.2% to 33%.^{7,10-13} The incidence observed at the PICU of HGNPE in the first phase of the study was higher than that reported by other authors. However, once the analysis was discriminated by stage, it was observed that some studies did not include stage I PUs. In our series, only 1 stage III PU was recorded in the pre-intervention period and none in the post-intervention period.¹⁴ The National Quality Forum considers that stage III, IV, and unstageable PUs developed after admission are a preventable serious adverse event.¹⁴

The risk factors associated with the development of PUs in critically-ill children

include use of AMV, length of stay in the PICU for more than 4 days, need for inotropic support, cardiorespiratory arrest after a cardiovascular surgery, use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), immobility, nutritional deficiency, and prolonged exposure to hospital devices or invasive catheters and tubes (non-invasive ventilation masks, tracheostomy tubes, etc.).^{5,6,11,15} A large number of PUs (50-60%) in the pediatric population are associated with hospital devices.^{3,16,17}

The most common PU location in our study was in the lower occipital region, followed by the lateral malleolar and the upper occipital regions. This is consistent with the bibliography reports in children younger than 3 years.¹⁸

In our hospital, a bundle of measures was implemented to reduce the incidence of PUs, which included staff training, identification of patients at risk, and pressure relief by using antibedsores mattresses and polymer gel positioners. After the implementation, PU incidence reduced significantly in the post-intervention period, which is consistent with the bibliography.³ No significant differences were observed between the pre-intervention and the post-intervention groups in terms of

FIGURE 2. Number and stage of pressure ulcers by period

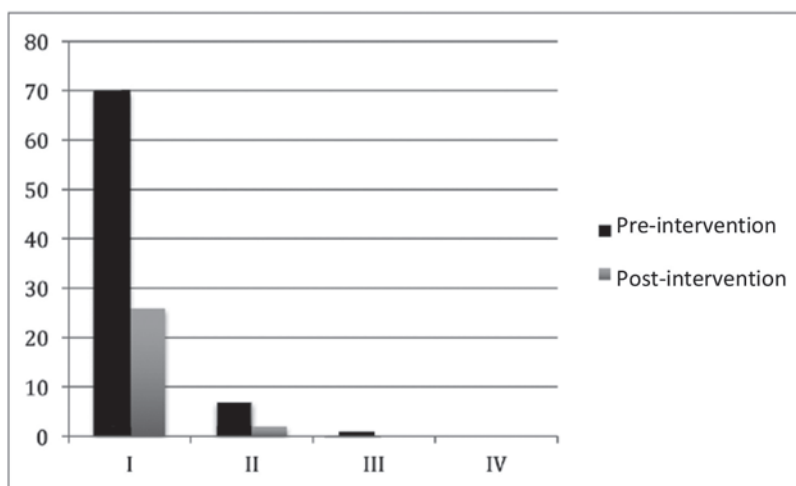


TABLE 2: Intervention results among patient groups

Outcome measure	Pre-intervention group	Post-intervention group	
Ulcers	51.35%	23.08%	$p= 0.001$
Baseline risk score	12 (11-13)	14 (12-14)	$p= 0.001$
Risk score on the day of ulcer onset	13 (12-14)	13 (12-14)	$p= 0.589$
Day of ulcer onset	5 (2-6.5)	4 (3-6)	$p= 0.949$
Highest ulcer stage	1.1 \pm 0.37	1.1 \pm 0.31	$p= 0.477$
Number of ulcers per patient	2.03 \pm 1.16	1.55 \pm 0.69	$p= 0.155$

age, weight, diagnosis at the time of admission, days of AMV or length of stay in the hospital. The only difference between the groups was in relation to the PIM2 score, which was higher in the pre-intervention group; for this reason, a risk-stratified analysis was done. The PIM2 score was dichotomized into ≥ 5 and < 5 . After the stratification, a significant difference was still observed in the incidence of PUs.

The implementation of continuous quality improvement programs, including staff training, better communication, identification of patients at a higher risk for PUs, and the standardization of health care and management procedures, has shown to reduce PU incidence.^{3,12,15,16,19}

In the field of pediatrics, few studies have been published on the implementation of a bundle of measures aimed at decreasing PU incidence. These include the study by Visscher et al.,³ who reported a 50% reduction in the incidence of PUs (pre-intervention: 14.3 x 1000 patient-days; post-intervention: 3.7 x 1000 patient-days, $p < 0.05$) after the implementation of a quality improvement program that included frequent skin assessments and staff training and empowerment. The authors implemented the same program at the neonatal intensive care unit, where it failed to reduce the incidence of PUs, which was explained as a result of introducing a new blood oxygen saturation model in the unit during the same measurement period.

Another study was conducted by Schindler et al.,¹⁵ who reported a reduction in the PU incidence at a PICU in the USA, from 18.8% to 6.8%, after the implementation of a quality improvement program that included staff training, frequent position changes and support surface inspection, and adequate nutrition.

Boesch et al.¹⁶ designed a strategy to reduce the incidence of PUs associated with tracheostomy tubes. The strategy consisted in frequent assessment of the skin and device, reduction of surface moist, and preventing device pressure on the skin. The implementation of the bundle of measures reduced the incidence of PUs (pre-intervention: 8.6%; during the intervention: 2.6%; post-intervention: 0.3%).

Among adults, the studies on quality improvement projects to reduce PU incidence have also reported successful results.^{12,18}

After the implementation of the improvement program, no changes were observed in the rate of higher stage PUs at our unit. This is different from what Tayyib et al.¹² reported in two intensive

care units (ICUs) from Arabia, who reported a reduction in the higher stage PUs in the post-intervention period.

In our study, no significant differences were observed in the day of ulcer onset in both study phases or in the number of ulcers per patient. Coyer et al.¹⁹ reported, in an ICU from Australia, a lower number of PUs per patient and a later PU development during the length of stay in the ICU.

The limitations of this study are, first of all, that this study was carried out at a single site. Second of all, it should not be ruled out that the change in the staff's behavior during the second part of the research was due to their awareness of being actively observed (Hawthorne effect). In the third place, there is no certainty that results are associated with the implemented intervention, given the lack of a control group. In the fourth place, the study periods did not match accurately, although both corresponded to the winter months. Fifthly, although the intervention was fully implemented, the adherence to the bundle of measures was not estimated. Finally, the study does not assess the persistence of the benefit observed in the study over time.

CONCLUSION

A reduction in the development of PUs was observed at the PICU of HGNPE after the implementation of a health care improvement intervention. No changes were detected in the number of PUs or the severity staging. Very few PUs corresponded to stage III or higher. ■

REFERENCES

- Hagelgans NA. Pediatric skin care issues for the home care nurse. *Pediatr Nurs* 1993; 19(5):499-507.
- McLane KM, Bookout K, McCord S, et al. The 2003 national pediatric pressure ulcer and skin breakdown prevalence study: a multisite study. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004; 31(4):168-78.
- Visscher M, King A, Nie AM, et al. A Quality-Improvement Collaborative Project to Reduce Pressure Ulcers in PICUs. *Pediatrics* 2013; 131(6):e1950-60.
- Curley MA, Quigley SM, Lin M. Pressure ulcers in pediatric intensive care: incidence and associated factors. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4(3):284-90.
- Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Clasificación-Estadiaje de las Úlceras por Presión. Logroño: GNEAUPP; 2003.
- Neidig JR, Kleiber C, Oppliger RA. Risk factors associated with pressure ulcers in the pediatric patient following open-heart surgery. *Prog Cardiovasc Nurs* 1989; 4(3):99-106.
- Schindler CA, Mikhailov TA, Fischer K, et al. Skin integrity in critically ill and injured children. *Am J Crit Care* 2007; 16(6):568-74.
- McCord S, McElvain V, Sachdeva R, et al. Risk factors associated with pressure ulcers in the pediatric intensive

- care unit. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004; 31(4):179-83.
9. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Soldevilla-Ágreda JJ, et al. Escalas e instrumentos de valoración del riesgo de desarrollar úlceras por presión. Logroño: GNEAUPP; 2009.
 10. Groeneveld A, Anderson M, Allen S, et al. The prevalence of pressure ulcers in a tertiary care pediatric and adult hospital. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2004; 31(3):108-20.
 11. Schlüter AB, Schols JM, Halfens RJ. Risk and associated factors of pressure ulcers in hospitalized children over 1 year of age. *J Spec Pediatr Nurs* 2014; 19(1): 80-9.
 12. Tayyib N, Coyer F, Lewis P. A two-arm cluster randomized control trial to determine the effectiveness of a pressure ulcer prevention Bundle for critically ill patients. *J Nurs Scholarsh* 2015; 47(3):237-47.
 13. Frank G, Walsh KE, Wooton S, et al. Impact of a Pressure Injury Prevention Bundle in the Solutions for Patient Safety Network. *Pediatr Qual Saf* 2017; (22):e013.
 14. National Quality Forum. Serious Reportable Events in Healthcare-2011 Update: A Consensus Report. Washington, DC: NQF; 2011.
 15. Schindler CA, Mikhailov TA, Cashin SE, et al. Under pressure: preventing pressure ulcers in critically ill infants. *J Spec Pediatr Nurs* 2013; 18(4):329-41.
 16. Boesch RP, Myers C, Garrett T, et al. Prevention of tracheostomy-related pressure ulcers in children. *Pediatrics* 2012; 129(3):e792-7.
 17. Visscher MO, White CC, Jones JN, et al. Face masks for noninvasive ventilation: fit, excess skin hydration, and pressure ulcers. *Respir Care* 2015; 60(11):1536-47.
 18. Manning MJ, Gauvreau K, Curley MA. Factors associated with occipital pressure ulcers in hospitalized infants and children. *Am J Crit Care* 2015; 24(4):342-8.
 19. Coyer F, Gardner A, Doubrovsky A, et al. Reducing pressure injuries in critically ill patients by using a patient skin integrity Care Bundle (INSPIRE). *Am J Crit Care* 2015;24(3):199-209.

ANNEX 1: BUNDLE OF MEASURES FOR IMPLEMENTATION

1. TRAINING PROGRAM: 30-minute sessions; participants: all physicians, nurses, and physical therapists working at the department.

It included information on the following:

- PU etiology and risk factors.
- Use of assessment tools, such as the Braden Q scale, to predict the risk for PUs.
- Use of risk assessment categories to establish specific risks and warrant an effective health care planning.
- Skin assessment.
- PU staging.
- Selection and/or use of support surfaces.
- Development and implementation of an individualized skin care program.
- Demonstration of transfer and position changes to reduce the risk for tissue damage.
- Instructions on the accurate documentation of relevant data.
- Roles and responsibilities of health care team members in relation to the assessment and prevention of PUs.
- Skin care.

- *Skin care:*

- The status of the skin should be examined at least once a day.
- The patient's skin should be maintained dry and clean at all times.
- pH neutral soaps or low-irritating cleansing products should be used.
- The skin should be cleaned with warm water, rinsed, and dried carefully without rubbing.
- No alcohol (cologne, etc.) should be used on the skin.
- Bony prominences should not be massaged directly.
- The areas where previous pressure injuries occurred should be closely assessed because these are at a high risk for new injuries.
- Moist, diapers, drains, and vascular accesses should be supervised.
- Pressure should be controlled using the following principles: mobilization, position changes, special support surfaces, and local protection against pressure.
- Position should be changed every 2 hours, avoiding shear and friction.
- Pressure on risky areas should be redistributed: occipital bone, sacrum, ears, heels, nose, etc.
- Linen should be changed daily and as necessary to keep it dry and crease-free.
- The location of monitoring devices should be modified.

2. PRESSURE RELIEF: Using special surfaces to manage pressure; antibedsores mattresses and polymer gel positioners were acquired.

Details of new materials:

- 2 antibedsores air mattresses with adjustable pump, 190 x 80 x 6 cm.
- 12 mini heel positioners, 15 x 8.3 x 4.5 cm.
- 2 donut pillows for pediatric patients, external diameter 14 cm x internal diameter 5.7 cm x height 3.2 cm.
- 2 horseshoe cushions for pediatric patients, external diameter 14 cm x internal diameter 7.5 cm x height 3.2 cm.
- 2 hip/shoulder blade pads, 50.8 x 50.8 x 1.3 cm.

3. ASSESSMENT OF RISK FOR PUs: The Braden Q scale was introduced for daily use. The purpose of the Braden Q scale was to:

- Identify patients at risk for PUs in an early manner.
- Provide an objective criterion for the implementation of preventive measures based on the risk.
- Ensure the effective and efficient allocation of scarce preventive resources.

ANNEX 2. DATA COLLECTION RECORD

SHEET 1

NAME:

AGE:

WEIGHT:

DIAGNOSIS:

BRADEN Q RISK ASSESSMENT SCALE

	Intensity and duration of pressure				
	SCORE				
	MOBILITY	ACTIVITY	SENSORY PERCEPTION		
1	Completely immobile	Bedfast	Completely limited		
2	Very limited	Chair fast	Very limited		
3	Slightly limited	Walks occasionally	Slightly limited		
4	No limitations	Walks frequently	No limitations		
	Tolerance of the skin and supporting structure				
	MOISTURE	FRICTION	NUTRITION	PERFUSION	
1	Constantly moist	Probably important	Very poor	Extremely compromised	
2	Frequently moist	Problem	Inadequate	Compromised	
3	Occasionally moist	Potential problem	Adequate	Adequate	
4	Rarely moist	No problem	Excellent	Excellent	

SCORE: 16-23, at risk; 13-15, moderate risk; 10-12, high risk; < 9, very high risk.

SHEET 2

Date of admission:...../...../.....

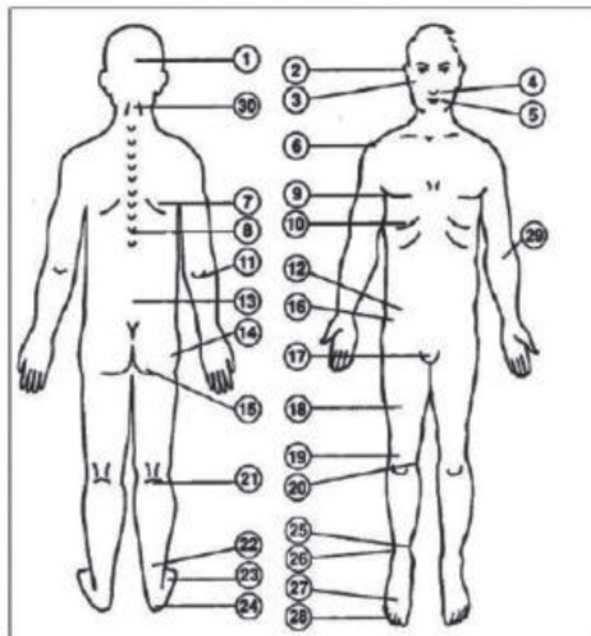
Prior injuries

.....
.....
.....

Remarks

.....
.....
.....

FIGURE 1. Location of pressure ulcers



ANNEX 3: BRADEN SCALE

<i>Intensity and duration of pressure</i>					Score
MOBILITY (The ability to change and control body position)	1. Completely immobile: Does not make even slight changes in body or extremity position without assistance.	2. Very limited: Makes occasional slight changes in body or extremity position but unable to completely turn self independently.	3. Slightly limited: Makes frequent though slight changes in body or extremity position independently.	4. No limitations: Makes major and frequent changes in position without assistance.	
ACTIVITY (The degree of physical activity)	1. Bedfast: Confined to bed.	2. Chair fast: Ability to walk severely limited or non-existent. Cannot bear own weight and/or must be assisted into chair or wheelchair.	3. Walks occasionally: Walks occasionally during day, but for very short distances, with or without assistance. Spends majority of each shift in bed or chair.	4. All patients too young to ambulate or walks frequently. Walks outside the room at least twice a day, and inside room at least once every 2 hours during waking hours.	
SENSORY PERCEPTION (The ability to respond in a developmentally appropriate way to pressure-related discomfort)	1. Completely limited: Unresponsive (does not moan, flinch or grasp) to painful stimuli due to diminished level of consciousness or sedation. Or limited ability to feel pain over most of body surface.	2. Very limited: Responds to only painful stimuli. Cannot communicate discomfort except by moaning or restlessness. Or has sensory impairment that limits the ability to feel pain or discomfort over half of body.	3. Slightly limited: Responds to verbal commands, but cannot always communicate discomfort or need to be turned. Or has sensory impairment that limits the ability to feel pain or discomfort in one or two extremities.	4. No limitations: Responds to verbal commands. Has no sensory deficit that would limit ability to feel or communicate pain or discomfort.	
<i>Tolerance of the skin and supporting structure</i>					
MOIST (Degree to which skin is exposed to moisture)	1. Constantly moist: Skin is kept moist almost constantly by perspiration, urine, drainage, etc. Dampness is detected every time patient is moved or turned.	2. Very moist: Skin is often, but not always, moist. Linen must be changed at least every 8 hours.	3. Occasionally moist: Skin is occasionally moist, requiring linen change every 12 hours.	4. Rarely moist: Skin is usually dry. Routine diaper changes; linen only requires changing every 24 hours.	
FRICTION AND SHEAR (Friction: Occurs when skin moves against support)	1. Significant problem: Spasticity, contracture, itching or agitation leads to almost constant	2. Problem: Requires moderate to maximum assistance in moving. Complete lifting without sliding against sheets is	3. Potential problem: Moves feebly or requires minimum assistance. During a move skin probably slides to	4. No apparent problem: Able to completely lift patient during a position change. Moves in bed and in	

surfaces. Shear: Occurs when skin and adjacent bony surface slide across one another.)	thrashing and friction.	impossible. Frequently slides down in bed or chair, requiring frequent repositioning with maximum assistance.	some extent against sheets, chair, restraints, or other devices. Maintains relative good position in chair or bed most of the time but occasionally slides down.	chair independently and has sufficient muscle strength to lift up completely during move.	
NUTRITION (Usual food intake pattern)	1. Very poor: Nothing by mouth and/or maintained on clear liquids, or IVs for more than 5 days. Or albumin < 2.5 mg/dL or never eats a complete meal. Rarely eats more than half of any food offered. Protein intake includes only 2 servings or less of meat, fish or dairy products per day. Takes fluids poorly. Does not take a liquid dietary supplement.	2. Inadequate: Receives enteral nutrition (nasogastric tube [NGT]) or parenteral nutrition (intravenous), which provide inadequate calories and minerals for age. Or albumin < 3 mg/dL. Or rarely eats a complete meal and generally eats only about half of any food offered. Protein intake includes only 3 servings of meat, fish or dairy products per day. Occasionally takes a dietary supplement.	3. Adequate: Receives enteral nutrition (NGT) or parenteral nutrition (intravenous), which provide adequate calories and minerals for age. Or eats half of most meals. Eats a total of 4 servings of protein (meat, fish, dairy products) each day. Occasionally will refuse a meal, but usually takes a supplement if offered.	4. Excellent: Is on a normal diet providing adequate calories for age. For example, eats most of every meal. Never refuses a meal. Usually eats a total of 4 or more servings of meat, fish or dairy products per day. Occasionally eats between meals. Does not require supplementation.	
TISSUE PERFUSION AND OXYGENATION	1. Extremely compromised: Hypotensive (mean blood pressure [BP] < 50 mmHg; < 40 mmHg in newborn infants). Or the patient does not physiologically tolerate position changes.	2. Compromised: Normotensive; serum pH is < 7.40; oxygen saturation may be < 95%; or hemoglobin may be < 10 mg/dL; or capillary refill may be > 2 seconds.	3. Adequate: Normotensive; blood pH is normal; oxygen saturation may be < 95%. Or hemoglobin may be < 10 mg/dL; or capillary refill may be > 2 seconds.	4. Excellent: Normotensive; oxygen saturation may be > 95%; hemoglobin is normal; and capillary refill is < 2 seconds.	

SCORE: 16-23, at risk; 13-15, moderate risk; 10-12, high risk; < 9, very high risk. (The Braden Q scale was developed to identify the risk for pressure ulcers in children aged 21 days to 8 years old. It contains the 6 original sub-scales from the Braden scale for adults and a seventh sub-scale for tissue oxygenation and perfusion. The cut-off point to determine patients at risk is a score of 16.)

ANNEX 4: PRESSURE ULCER STAGING SYSTEM*

National Advisory Group for the Study of Pressure Ulcers and Chronic Wounds (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas, GNEAUPP). Pressure ulcer staging system.

STAGE I

An observable pressure-related alteration of intact skin manifested as a non-blanchable erythema of the skin; in darker skin tones, the ulcer may appear with persistent red, blue, or purple hues.

Compared to an adjacent or opposite area on the body not subjected to pressure, it may include changes in one or more of the following parameters:

- Skin temperature (warmth or coolness)
- Tissue consistency (edema, induration)
- And/or sensation (pain, itching)



STAGE II

- Partial thickness skin loss involving the epidermis and/or dermis.
- The ulcer is superficial and presents clinically as an abrasion, blister, or shallow crater.



STAGE III

- Full thickness skin loss involving damage or necrosis of subcutaneous tissue that may extend down to, but not through, underlying fascia.



STAGE IV

- Full thickness skin loss with extensive destruction; tissue necrosis; or damage to muscle, bone, or supporting structure (such as tendon, joint capsule, etc.).
- In this stage, as in stage III, injuries may occur with caverns, tunneling or sinuous paths.



In all cases, necrotic tissue should be removed before determining ulcer stage, if applicable.

* Pictures taken for teaching purposes as authorized by the National Advisory Group for the Study of Pressure Ulcers and Chronic Wounds (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas, GNEAUPP) Classification-Staging of Pressure Ulcers. Logroño. 2003. hup1/gneaupp.inrolsecclonlbanco-de-lmaga.osl.

Asociación entre el reflujo vesicoureteral y la nefroesclerosis en las infecciones urinarias

Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections

Dr. İsa Yılmaz^a, Prof. Dr. Harun Peru^b, Dra. Fatma H. Yılmaz^a,
Prof. Asist. Dr. Tamer Sekmenli^c, Prof. Asoc. Dr. İlhan Çiftçi^c y
Prof. Asist. Dr. Fatih Kara^d

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio fue investigar la relación entre reflujo vesicoureteral (RVU) y daño renal en pacientes con infección urinaria (IU) sin fiebre, primera IU febril e IU recurrente. El objetivo secundario, determinar si la proteína C-reactiva (PCR) actuaría como predictor de nefroesclerosis en las IU febriles.

Población y métodos. Estudio prospectivo; pacientes pediátricos con IU sin fiebre, primera IU febril e IU recurrente. Los análisis de laboratorio de rutina incluyeron hemograma completo, urea, creatinina, análisis de orina completamente automatizado, urocultivo y PCR. Se realizó ecografía urológica luego del diagnóstico de IU, cistouretrografía miccional tras seis semanas y gammagrafía renal estática con ácido dimercaptosuccínico marcado con ^{99m}Tc tras seis meses a todos los participantes.

Resultados. Participaron 47 niños con IU sin fiebre, 48 con primera IU febril y 61 con IU recurrente. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos respecto de RVU y nefroesclerosis ($p=0,001$ y $p=0,011$, respectivamente). También hubo una diferencia estadísticamente significativa respecto de nefroesclerosis entre los pacientes con y sin RVU ($p=0,001$). Además, se estableció una diferencia estadísticamente significativa respecto de nefroesclerosis ($p<0,05$) en los pacientes con PCR cinco veces mayor o menor que el valor de corte aceptado (5 mg/dl).

Conclusión. La proporción de nefroesclerosis fue paralela a la frecuencia de RVU. Cuanto mayor era el grado de RVU, mayor era el daño renal. Se determinó una correlación positiva entre PCR elevada y nefroesclerosis, lo que señala esclerosis durante el diagnóstico de pielonefritis.

Palabras clave: reflujo vesicoureteral, niño, nefroesclerosis, infecciones urinarias.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e542>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e542>

- Departamento de Salud Infantil y Enfermedades Pediátricas.
 - Departamento de Nefrología Pediátrica
 - Departamento de Cirugía Pediátrica.
 - Departamento de Salud Pública.
- Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Konya, Turquía.

Correspondencia:

Dr. İsa Yılmaz:
drisayilmaz@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-10-2017
Aceptado: 19-2-2018

INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias, en especial en los niños menores de tres años, se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes.¹ En el 10% al 64% de los casos de pielonefritis aguda (PA) se notifica daño del parénquima renal, con casos de pacientes con infección recurrente y tratamiento inadecuado que presentan riesgos de morbilidad, tales como hipertensión e insuficiencia renal crónica (IRC).²

El reflujo vesicoureteral (RVU) es la anomalía detectada con más frecuencia en los pacientes pediátricos con infección urinaria (IU), con una incidencia del 30% al 50%, mientras que se observa nefroesclerosis en el 30% al 40% de los pacientes.^{3,4}

Por lo tanto, es necesario estudiar cada caso de IU pediátrica para determinar la presencia de RVU. Actualmente, la gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (*dimercaptosuccinic acid*, DMSA) es la mejor técnica de diagnóstico por imágenes disponible para detectar lesiones renales asociadas con la pielonefritis aguda.⁵ Se ha informado que la lesión renal detectada por gammagrafía con DMSA en el transcurso de una pielonefritis aguda, o después de esta, está estrechamente asociada con los resultados clínicos y de laboratorio al inicio de la enfermedad.⁶

A pesar de la disponibilidad de pruebas y técnicas de tratamiento avanzadas, es importante realizar un seguimiento atento de las infecciones en los pacientes con IU a

Cómo citar: Yılmaz I, Peru H, Yılmaz FH, et al. Asociación entre el reflujo vesicoureteral y la nefroesclerosis en las infecciones urinarias. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e542-e547.

una edad temprana porque pueden producirse complicaciones graves. El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el RVU y la lesión renal en pacientes con IU sin fiebre, una primera IU febril e IU recurrente. El objetivo secundario fue determinar si la proteína C-reactiva (PCR) en las IU febriles podría actuar como predictor de la nefrosclerosis.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este estudio de diseño prospectivo se realizó en la División de Nefrología del Departamento de Pediatría de Selçuk Üniversitesi. El estudio original incluyó a pacientes con IU sin fiebre, primera IU febril e IU recurrente. Este estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de Selçuk Üniversitesi. Cada participante otorgó su consentimiento informado por escrito antes de la inscripción.

En el estudio se incluyó a los pacientes de entre 0 y 16 años de edad con IU diagnosticada por análisis de laboratorio, por ejemplo, hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, urocultivo, ecografía urológica, cistouretrografía miccional (CUM) y gammagrafía con DMSA marcado con ^{99m}Tc . Los criterios de exclusión fueron anomalías congénitas, enfermedades neurológicas, anomalías urológicas obstructivas y enfermedades sistémicas.

Se clasificó a los pacientes en IU sin fiebre (grupo 1), primera IU febril (grupo 2) o IU recurrente (grupo 3).

Se evaluaron el hemograma completo, la urea, la creatinina, el análisis de orina completamente automatizado, el urocultivo, la VSG y la PCR de los participantes. Se obtuvo una muestra de orina limpia de los pacientes que controlaban esfínteres y se utilizó una sonda en los pacientes que no los controlaban.

Se consideró la presencia de cistitis en los pacientes cuyos valores de temperatura corporal, neutrófilos, sedimentación y PCR se encontraban dentro de los intervalos normales. Todos los pacientes tenían uno o más de estos síntomas: disuria, estranguria, polaquiuria, tenesmo vesical, orina maloliente, incontinencia, hematuria y dolor suprapúbico, y sus urocultivos eran positivos. Los antibióticos orales fueron el único tratamiento administrado hasta que los urocultivos fueron negativos. Se consideró la pielonefritis en los pacientes con una temperatura corporal $\geq 38,5$ °C, una sedimentación ≥ 35 mm/hora, un valor de PCR ≥ 5 veces el valor de corte y un

urocultivo positivo. Se administraron antibióticos intravenosos durante al menos 48 horas después de un período sin fiebre hasta que los urocultivos y los valores de PCR fueron negativos, y se continuó con antibióticos orales durante 14 días. Los pacientes que tenían fiebre por primera vez y aquellos con IU recurrente recibieron un antibiótico oral profiláctico antes de la CUM. La profilaxis continuó durante al menos seis meses en los pacientes a los que se les diagnosticó RVU.

Además, junto con el diagnóstico de IU, a todos los participantes se les realizó una ecografía urológica y también una CUM seis semanas más tarde. Para la CUM, se realizó un sondaje vesical con una sonda de Foley conforme a la edad de los pacientes. Se evaluó el reflujo de manera radiográfica según el sistema de clasificación internacional. Se consideró reflujo de grado 1 si se observaba medio de contraste solamente en el uréter; de grado 2, si aparecía medio de contraste en los cálices renales pero el uréter no estaba dilatado; de grado 3, si el uréter y la pelvis renal presentaban dilatación leve pero los cálices no estaban romos; de grado 4, si los uréteres presentaban un trayecto levemente tortuoso, la pelvis renal estaba dilatada y los cálices, romos; y de grado 5, si los uréteres presentaban un trayecto significativamente tortuoso y la pelvis renal y los cálices estaban muy dilatados.

Después de seis meses, se realizó una gammagrafía renal con DMSA. A los pacientes se les hizo un seguimiento mensual en el policlínico mediante un análisis de orina completamente automatizado y un urocultivo. Los urocultivos de todos los pacientes fueron negativos hasta la obtención de la CUM y la gammagrafía renal estática con DMSA marcado con ^{99m}Tc .

Análisis estadísticos

Se utilizó el programa SPSS-15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para todos los análisis estadísticos. Los datos descriptivos se presentaron como media \pm DE. Se utilizaron las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk para determinar si los datos tenían una distribución normal. Se analizaron todos los datos paramétricos con la prueba t de Student, mientras que los datos no paramétricos se analizaron con la prueba χ^2 y la prueba U de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar los grupos. El umbral de significancia estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

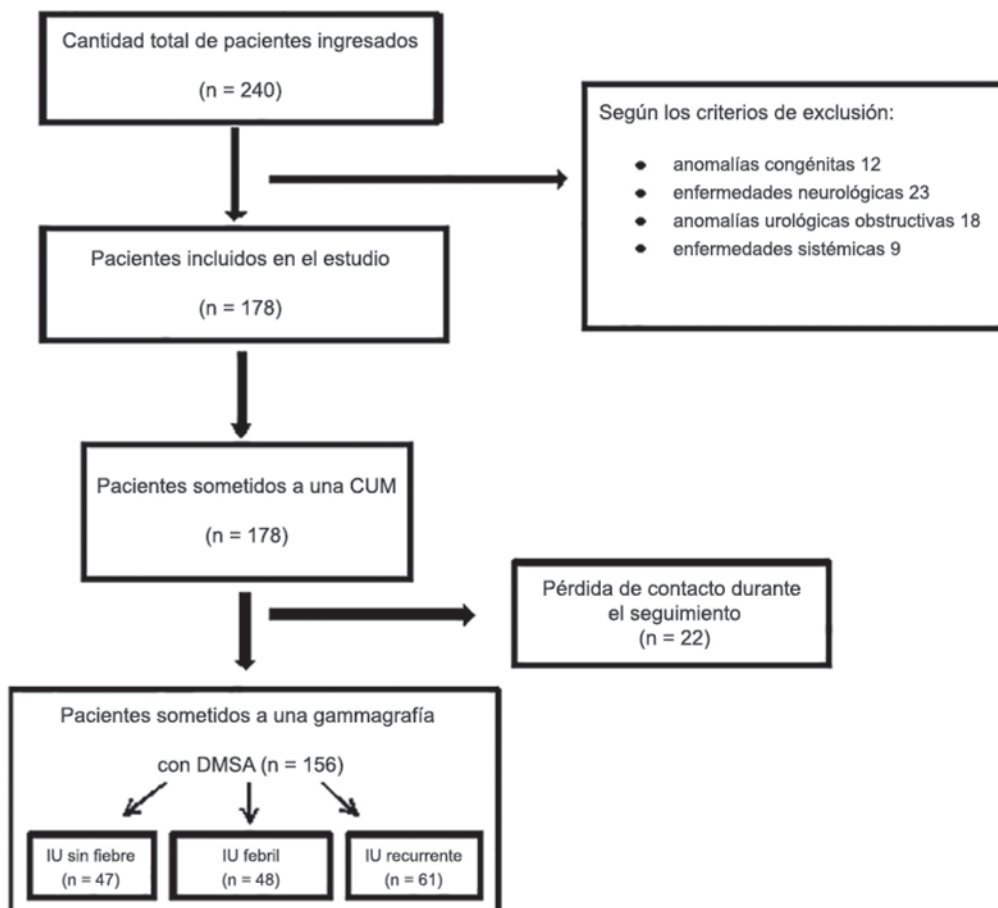
Se incluyó a 47 niños con IU sin fiebre (grupo 1), 48 con primera IU febril (grupo 2) y 61 con IU recurrente (grupo 3) (Figura 1).

La media de edad y la distribución de los participantes por sexo se presentan en la Tabla 1. Si bien no se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 2 en cuanto a la edad ($p > 0,05$), esta sí se observó entre el grupo 3 y los otros dos grupos ($p = 0,001$). El urocultivo de todos los grupos mostró proliferación bacteriana: el 73%, *Escherichia coli*; el 10%, *Klebsiella*; el 8%, *Enterococcus*; el 5%, *Proteus*; el 3%, *Pseudomonas*; y el 1%, *Enterobacter*. En la Tabla 2 se presentan los valores medios de los resultados de laboratorio de los pacientes. En comparación con el grupo 1, los valores de neutrófilos, PCR y sedimentación de los grupos 2 y 3 fueron más elevados y estadísticamente significativos ($p = 0,001$).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin RVU en cuanto a la nefroesclerosis ($p = 0,001$). Esta se detectó en el 38% de los pacientes con reflujo leve y en el 73% de aquellos con reflujo grave (Tabla 3).

Durante la CUM, se detectó RVU en el 17% de los pacientes del grupo 1, en el 39% de los del grupo 2 y en el 62% de los del grupo 3. La gammagrafía con DMSA mostró nefroesclerosis en el 13% de los pacientes del grupo 1, en el 31% de los del grupo 2 y en el 39% de los del grupo 3. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en términos de RVU y la presencia de nefroesclerosis. Los valores de p fueron 0,001 y 0,011, respectivamente (Tabla 3). Aproximadamente el 17% de los pacientes de los tres grupos no tenían RVU; sin embargo, el 56% de los pacientes con RVU tenían nefroesclerosis, según se observó en la gammagrafía con DMSA. Se halló una diferencia estadísticamente

FIGURA 1. Diagrama de flujo de inclusión de los pacientes



CUM: cistouretrografía miccional; DMSA: ácido dimercaptosuccínico.

significativa entre los pacientes con y sin RVU ($p=0,001$) en relación con la nefroesclerosis. Esta se detectó en el 38% de los pacientes con reflujo leve y en el 73% de aquellos con reflujo grave (Tabla 3).

Si bien se detectó nefroesclerosis en el 14% de los pacientes del grupo 1 con valores negativos de PCR, esta se halló en el 32% de los pacientes del grupo 2 con valores positivos de PCR. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de PCR entre los pacientes con resultados de PCR positivos y negativos ($p < 0,0001$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Durante el tratamiento de las infecciones urinarias, que representan una infección frecuente en la niñez, el diagnóstico de RVU en las primeras etapas constituye un enfoque importante para prevenir el daño renal. La nefropatía por RVU y los ataques recurrentes de pielonefritis producen insuficiencia renal terminal.² En comparación con los varones, las mujeres son más propensas a tener infecciones urinarias debido a las diferencias anatómicas. Entre los tres grupos que participaron de este estudio –156 pacientes–, la proporción de mujeres fue mayor, en consonancia con la bibliografía relevante.⁶ Por lo tanto, consideramos que es necesaria una evaluación urológica en las mujeres, incluso cuando se les diagnostica fiebre con un foco diferente.

TABLA 1. Características demográficas y distribución de los grupos con RVU y nefroesclerosis

	Grupo 1 (n= 47)	Grupo 2 (n= 48)	Grupo 3 (n= 61)	p
Edad (meses) (media \pm DE)	41,5 \pm 48,3	48,5 \pm 35,82	81,72 \pm 39,9	0,001
Femenino/ masculino (n)	32/15	40/8	53/8	-
RVU (%)	17	39	62	0,001
Nefroesclerosis (%)	13	31	39	0,011

RVU: reflejo vesicoureteral.

TABLA 2. Correlación de los resultados de laboratorio de los grupos

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Neutrófilos (por mm ³)	9724,8 \pm 3537,67	17 992,56 \pm 7578,97	12 407,14 \pm 5526,65	0,001
Sedimentación (mm/hora)	8,65 \pm 11,65	43,94 \pm 20,29	30,33 \pm 24,15	0,001
PCR (mg/dl)	5,21 \pm 4,48	80,92 \pm 55,18	46,05 \pm 55,43	0,001

PCR: proteína C reactiva.

Las bacterias gramnegativas, en especial la *Escherichia coli*, son los microorganismos aislados con mayor frecuencia, según lo descrito en la bibliografía. De hecho, se ha notificado la proliferación de *Escherichia coli* en el 80% al 90% de las infecciones urinarias agudas.⁷ De manera similar a lo hallado en la bibliografía relevante, en este estudio, la *Escherichia coli* fue el microorganismo más frecuente.

Los niveles elevados de neutrófilos, VSG y PCR son predictores importantes de la pielonefritis y la cistitis. Ayazi y col., compararon los valores de PCR, VSG y neutrófilos con los resultados de los urocultivos, es decir, el método de referencia para el diagnóstico, y concluyeron que si se analizan estos tres parámetros en conjunto y se los evalúa junto con el examen físico y los antecedentes del paciente, son indicativos de la ubicación de la IU.⁸ En este estudio, la comparación de los valores de neutrófilos, VSG y PCR de los pacientes del grupo 1 demostró que estos eran más bajos, según lo previsto. Los valores fueron más altos en el grupo de pacientes con una primera IU febril en comparación con el grupo 3, es decir, el grupo de IU recurrentes. El nivel de IU fue más alto en dos pacientes que en el grupo de IU recurrentes. Este resultado se atribuyó al hecho de que algunas de las IU recurrentes en los pacientes del grupo 3 no siempre se consideraron en la forma de pielonefritis aguda, sino que también podían aparecer como cistitis.

El RVU, una anomalía del aparato urinario frecuente en los niños, puede presentarse en diversas etapas clínicas, desde RVU de resolución espontánea a episodios de pielonefritis recurrentes con nefroesclerosis y, por último, IRC. En muchos estudios clínicos se estableció la relación entre las IU, el RVU y la nefroesclerosis. Por lo tanto, en uno de cada tres pacientes con IU y en uno de cada tres pacientes con RVU, se observa nefroesclerosis.⁹ La incidencia de RVU en los pacientes con IU varía según la raza. Gelfand y col. determinaron que la frecuencia de RVU era del 32%, mientras que Mahyar y col. observaron

TABLA 3. Correlación entre la nefroesclerosis y el RVU y los valores de PCR

	Nefroesclerosis (-)	Nefroesclerosis (+)	p
RVU (-) (n= 78)	65	13	0,001
RVU (+) (n= 52)	23	29	
PCR (-) (n= 29)	25	4	< 0,0001
PCR (+) (n= 47)	32	15	

RVU: reflejo vesicoureteral; PCR: proteína C reactiva.

una frecuencia del 39,2%.^{4,10} Según la bibliografía previa, las tasas más altas de RVU varían entre el 41% y el 63% en los EE. UU., el Reino Unido e Italia, y las tasas más bajas varían entre el 6% y el 12% en los niños afroamericanos y son del 10% en los niños jamaquinos.^{3,11-14} En nuestro país, en un estudio con 300 pacientes, Yılmaz y col. determinaron que la tasa de RVU era del 30,9%.¹⁵ En el estudio actual, se observó que la tasa de RVU coincidía con la bibliografía relevante y que era estadísticamente significativa cuando se analizaron los grupos por separado. La tasa de reflujo más alta, en especial en los pacientes del grupo 3, puede atribuirse al hecho de que el estudio se llevó a cabo en un centro de salud de alta complejidad y, por lo tanto, los pacientes derivados a esta institución tenían oportunidades mayores y más frecuentes de recibir seguimiento.

Entre los estudios previos que establecían la relación entre la nefroesclerosis y el RVU, en el realizado por Caino y col. se informó la presencia de nefroesclerosis en el 67% de los pacientes con RVU y en el 16% de aquellos sin RVU.¹⁶ Lee y col. informaron que el reflujo en los niños aumentó el riesgo de nefroesclerosis; sin embargo, no establecieron una correlación entre el grado de RVU y la esclerosis.¹⁷ Peru y col. describieron una tasa elevada de nefroesclerosis (37,1%) en los pacientes con RVU de grado 1 y una tasa aún mayor (61,5%) en los pacientes con RVU de grado 4-5. En el mismo estudio, se detectaron RVU y nefroesclerosis en el 22,7% y el 9,9%, respectivamente, de los pacientes ingresados por una primera IU sin fiebre.¹⁸ Este estudio determinó una diferencia estadísticamente significativa en relación con la nefroesclerosis en los pacientes con y sin RVU. En línea con la bibliografía relevante, este estudio respalda el hallazgo de que los pacientes con RVU presentan mayor nefroesclerosis. Asimismo, la presencia de reflujo y nefroesclerosis en el 16% y el 13%, respectivamente, de los pacientes del grupo con una primera IU sin fiebre destaca la importancia de realizar un seguimiento atento y brindar un tratamiento profiláctico. Otro resultado de este estudio que también coincide con la bibliografía relevante es que los pacientes con reflujo grave presentan mayor nefroesclerosis (grado 4-5).

El método de diagnóstico por imágenes preferido con más frecuencia durante una IU febril, y después de esta, es la ecografía. En este aspecto, las directrices de la Academia Estadounidense de Pediatría (*American Academy*

of Pediatrics) de 2011 incluyen una recomendación para usar la ecografía en los niños de 2 a 24 meses de edad después de una IU febril. Bush y col. hallaron nefroesclerosis mediante gammagrafía con DMSA en 99 de 512 pacientes después de una IU febril con ecografía normal y concluyeron que la capacidad de la ecografía para detectar daño renal era baja.¹⁹ En otro metanálisis se determinó que, en comparación con la gammagrafía con DMSA, la ecografía tenía una sensibilidad del 37% al 100% y una especificidad del 65% al 99% debido al hecho de que la ecografía depende de la interpretación personal.²⁰ De manera similar a los resultados de varios estudios previos, en este estudio se determinó que el poder de la ecografía era débil.

El valor de PCR es importante para determinar la ubicación de la IU y es también uno de los factores de riesgo aceptados para determinar el desarrollo de daño en el parénquima. Según los estudios, el valor de PCR es significativamente más alto al momento del ingreso cuando se detecta daño renal por gammagrafía con DMSA tras una pielonefritis.²¹⁻²⁴ Del mismo modo, en este estudio, se detectó mayor nefroesclerosis en los pacientes con valores positivos de PCR, y se halló una diferencia estadísticamente significativa entre estos pacientes y aquellos con valores negativos de PCR ($p < 0,0001$).

CONCLUSIONES

La proporción de nefroesclerosis es mayor en los pacientes con IU febril y recurrente que en aquellos con IU sin fiebre. No obstante esto, incluso en los pacientes que presentan una primera IU sin fiebre, se observó una tasa considerable de nefroesclerosis detectada por gammagrafía con DMSA. La proporción de nefroesclerosis determinada en estos pacientes es paralela a la frecuencia de presentación de RVU. En otras palabras, cuanto mayor es el grado de RVU, mayor es el de nefroesclerosis. El aumento de la PCR en el diagnóstico de pielonefritis mostró una correlación positiva con la nefroesclerosis, mientras que los parámetros de laboratorio son indicativos de la presencia de nefroesclerosis. ■

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los participantes del estudio por su contribución al proyecto.

REFERENCIAS

- Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998; 102(2):e16.
- Bensman A, Durand O, Ulnski T. Urinary Tract Infections. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, et al (Ed). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin: Springer; 2009. Págs.1299-11.
- Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol* 1997; 27(9):750-1.
- Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin North Am* 2004; 31(3):535-41.
- Jaksic E, Bogdanovic R, Artiko V, et al. Diagnostic role of initial renal cortical scintigraphy in children with the first episode of acute pyelonephritis. *Ann Nucl Med* 2011; 25(1):37-43.
- Spencer DJ, Schwaderer A, McHugh K, et al. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(12):2469-75.
- Alon US. Urinary Tract Infection and Perinephric/ Intranephric Abscess. Burg FD. En: Burg F, Polin RA, Gershon AA, et al (Ed). *Current Pediatric Therapy*. 18th ed. Michigan: Saunders Elsevier; 2006. Págs.594-6.
- Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, et al. Diagnostic accuracy of the quantitative c-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in urinary tract infections among infants and children. *Malays J Med Sci* 2013; 20(5):40-6.
- Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, et al. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213(1):118-20.
- Mahyar A, Ayazi P, Mavadati S, et al. Are clinical, laboratory, and imaging markers suitable predictors of vesicoureteral reflux in children with their first febrile urinary tract infection? *Korean J Urol* 2014; 55(8):536-41.
- Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1978; 53(3):210-7.
- Sciagrà R, Materassi M, Rossi V, et al. Alternative approaches to the prognostic stratification of mild to moderate primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1996; 155(6):2052-6.
- Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 127(4):747-8.
- West W, Venugopal S. The low frequency of reflux in Jamaican children. *Pediatr Radiol* 1993; 23(8):591-3.
- Caione P, Ciofetta G, Collura G, et al. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2004; 93(4):591-5.
- Lee JH, Son CH, Lee MS, et al. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(9):1281-4.
- Peru H, Bakkaloğlu SA, Söylemezoğlu O, et al. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(4):947-51.
- Bush NC, Keays M, Adams C, et al. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol* 2015; 11(3):126.e1-7.
- Roebock DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999; 72(856):345-8.
- Donoso G, Lobo G, Arnello F, et al. Cicatriz renal detectada mediante cintigrama renal DMSA en niños con primera pielonefritis aguda: estudio de factores de riesgo. *Rev Med Chile* 2006; 134(3):305-11.
- Garin EH, Olovarria F, Araya C, et al. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(7):1002-6.
- Anderson L, Preda I, Hahn-Zoric M, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8):1533-8.
- Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009; 124(1):23-9.

Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections

İsa Yılmaz, M.D.^a, Harun Peru, M.D., Professor^b, Fatma H. Yılmaz, M.D.^a, Tamer Sekmenli, M.D. Assistant professor^c, İlhan Çiftçi, Associate professor^c and Fatih Kara, Assistant professor^d

ABSTRACT

Introduction. The aim was to investigate the relationship between vesicoureteral reflux (VUR) and renal damage in non-febrile, febrile for the first time and recurrent urinary tract infection (UTI) patients. The secondary aim was to determine whether C-reactive protein (CRP) in febrile UTIs could be a predictor of renal scarring.

Population and methods. This prospective study included non-febrile, febrile for the first time and recurrent pediatric UTI cases. The routine lab analyses comprised a complete blood count, urea, creatinine, fully automated urinalysis, urine culture and CRP analyses. All the participants were examined using urine ultrasonography subsequent to their UTI diagnosis, voiding cystourethrography (VCUG) after six weeks and Tc-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA) static renal scintigraphy after six months.

Results. There were included 47 children with non-febrile UTIs, 48 with first febrile UTIs and 61 with recurrent UTIs. A statistically significant difference was found among the groups in terms of VUR and renal scarring ($p=0.001$ and $p=0.011$, respectively). A statistically significant difference was also found in terms of renal scarring between patients with and without VUR ($p=0.001$). Moreover, a statistically significant difference was also present in relation to renal scarring ($p<0.05$) in patients with five-fold lower or higher CRP values than the accepted cut-off value (5mg/dl).

Conclusion. The ratio of renal scars detected was found to be parallel to the VUR frequency. The higher the VUR grade, the more renal damage was found. A positive correlation between elevated CRP and renal scarring was determined, indicating the presence of scarring during the diagnosis of pyelonephritis.

Key words: vesico-ureteral reflux, child, renal scarring, urinary tract infections.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e542>

To cite: Yılmaz I, Peru H, Yılmaz FH, et al. Association of vesicoureteral reflux and renal scarring in urinary tract infections. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e542-e547.

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are, especially in children under the age of three, among the most common bacterial infections.¹ In 10-64% of acute pyelonephritis (APN) cases, renal parenchymal damage is reported, with recurrent and improperly treated cases exhibiting morbidity risks such as hypertension and chronic renal failure (CRF).²

Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common anomaly detected in paediatric UTI cases, with an incidence of 30-50%, while the presence of renal scarring is detected in 30-40% of cases.^{3,4} Therefore, every paediatric UTI case should be investigated for VUR. Dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy is currently the best imaging technique available for acute pyelonephritis-associated renal injuries.⁵ Renal injury, as detected by DMSA scintigraphy during or after acute pyelonephritis, is reported to be closely associated with clinical and laboratory findings at the onset of the disease.⁶

Despite the availability of advanced examination and treatment techniques, the close follow-up of early age infections is important in cases of UTI, since serious complications may occur. The aim of the present study was to investigate the relationship between VUR and renal injury in initially non-febrile, febrile for the first time and recurrent UTI patients. The secondary aim was to determine whether C-reactive protein (CRP) in febrile UTIs could be a predictor of renal scarring.

- Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases.
- Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Nephrology.
- Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric surgery.
- Selcuk University, Faculty of Medicine, Department of Public health. Konya, Turkey

E-mail address:
İsa Yılmaz M.D.:
drisayilmaz@hotmail.com

Funding:
None

Conflict of interest:
None.

Received: 10-19-2017
Accepted: 2-19-2018

POPULATION AND METHODS

This study was designed prospectively in the Paediatric Nephrology section of the Department of Pediatrics at Selçuk University. The original study included non-febrile, febrile for the first time and recurrent UTI patients. The present study was approved by the Ethics Committee of Selçuk University. Written informed consent was obtained from each participant prior to enrolment.

UTI patients aged between 0-16 years who had been diagnosed with laboratory findings such as a complete blood count, ESR, CRP, urine culture studies, urinary system ultrasonography, voiding cystourethrography (VCUG) and Tc-99m DMSA scintigraphy were included in the study. The exclusion criteria were congenital anomalies, neurological diseases, obstructive urological anomalies and systemic diseases.

The UTI patients were classified as either non-febrile (Group 1), first febrile episode (Group 2) or recurrent UTIs (Group 3).

The participants' complete blood count, urea, creatinine, fully automated urinalysis, urine culture, ESR and CRP were evaluated. A clean catch urine sample was obtained from patients who were toilet trained, while a urine catheter was used for patients who were not toilet trained.

Cystitis was considered in patients whose body temperature, white blood cell, sedimentation and CRP values were within normal ranges. All the patients had one or more of the symptoms of dysuria, stranguria, frequency, urgency, malodorous urine, incontinence, haematuria and suprapubic pain, and there was growth in the urine culture. Until clean urine cultures were achieved, oral antibiotics constituted the only treatment modality. Pyelonephritis was considered in patients with a body temperature of ≥ 38.5 °C, sedimentation of ≥ 35 mm/hour, a CRP value of ≥ 5 times the cut-off value and growth in their urine culture. Intravenous antibiotics were administered for at least 48 hours after the feverless period until the urine cultures were clear and the CRP values were negative, with subsequent oral antibiotics being prescribed for 14 days. The patients who were febrile for the first time and those with recurrent UTIs took a prophylactic oral antibiotic prior to VCUG. Prophylaxis continued for at least six months for those diagnosed with VUR.

In addition, along with the UTI diagnosis, urinary ultrasonography was performed for all participants, while VCUG was performed

six weeks later. In terms of the VCUG, bladder catheterisation was performed using a Foley catheter according to the age of the patients. Radiographic reflux was assessed using the international reflux rating system. Grade 1 is considered if the contrast agent is only seen in the ureter, Grade 2 if it is up to the renal calyces but the ureter is not dilated, Grade 3 if the ureter and renal pelvis are mildly dilated but the calyces are yet not blunted, Grade 4 if the ureters are mild tortuous, the renal pelvis dilated and the calyces are blunted, and Grade 5 if the ureters are significantly tortuous and the renal pelvis and calyces are highly dilated.

After six months, the patients' static renal scintigraphies were obtained via DMSA. The patients had been followed up monthly in the polyclinic by conducting full-automatic urinalysis and urine culture. The urine cultures of all the patients were sterile until the VCUG and Tc-99m DMSA static renal shots.

Statistical analyses

SPSS-15 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) was used for all statistical analyses. The descriptive data were presented as the mean \pm SD. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk normality tests were performed in order to determine whether the data were appropriate for a normal distribution. All parametric data were analysed using Student's t-test, while non-parametric data were analysed with the chi-square test and the Mann-Whitney U test with the Bonferroni correction. The Kruskal-Wallis test was used to compare the groups. The threshold level for statistical significance was $p < 0.05$.

RESULTS

There were included 47 children diagnosed with non-febrile UTIs (Group 1), 48 with first febrile UTIs (Group 2) and 61 with recurrent UTIs (Group 3) (Figure 1).

The mean age and distribution of the participants according to gender are presented in Table 1. While no statistically significant difference was determined between Group 1 and Group 2 in terms of age ($p > 0.05$), there was a statistically significant difference between Group 3 and the other two groups ($p = 0.001$). Bacterial growth in the urine culture of all the groups included 73% *E. coli*, 10% *Klebsiella*, 8% *Enterococcus*, 5% *Proteus*, 3% *Pseudomonas* and 1% *Enterobacter*. The mean laboratory results of the patients are given in Table 2. Compared to Group

1, the white blood cell, CRP and sedimentation values of Group 2 and Group 3 were higher and statistically significant ($p=0.001$).

A statistically significant difference was detected between the patients with and without VUR in terms of renal scarring ($p=0.001$). Renal scarring was detected in 38% of patients with

mild reflux and 73% of those with severe reflux (Table 3).

During the VCUG, VUR was determined in 17% of patients in Group 1, 39% in Group 2 and 62% in Group 3. DMSA scintigraphy showed renal scarring in 13% of patients in Group 1, 31% in Group 2 and 39% in Group 3. Among

FIGURE 1. Flow chart of patient inclusion

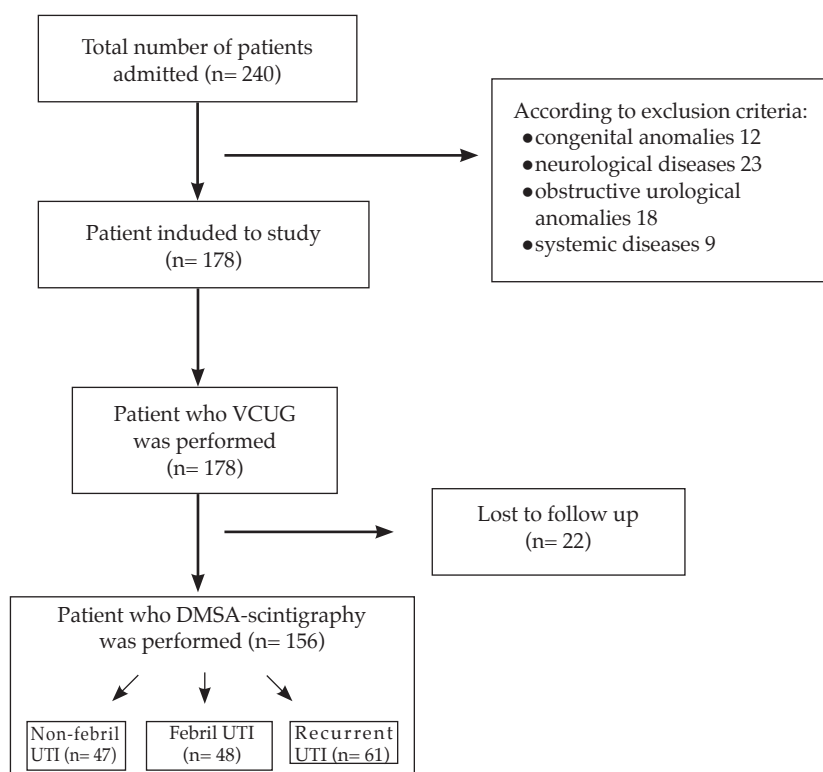


TABLE 1. Demographic characteristics of groups with VUR and renal scar distributions

	Group 1 (n= 47)	Group 2 (n= 48)	Group 3 (n= 61)	p
Age (months) (mean ± SD)	41,5 ± 48,3	48,5 ± 35,82	81,72 ± 39,9	0,001
Female/male (n)	32/15	40/8	53/8	-
VUR (%)	17	39	62	0,001
Renal scar (%)	13	31	39	0,011

TABLE 2. Correlation of the groups' laboratory results

	Group 1	Group 2	Group 3	p
White bloodcell (/mm ³)	9724,8 ± 3537,67	17992,56 ± 7578,97	12407,14 ± 5526,65	0,001
Sedimentation (mm/h)	8,65 ± 11,65	43,94 ± 20,29	30,33 ± 24,15	0,001
CRP (mg/L)	5,21 ± 4,48	80,92 ± 55,18	46,05 ± 55,43	0,001

the groups, a statistically significant difference emerged in terms of the VUR and presence of renal scarring. The *p* values were 0.001 and 0.011, respectively (Table 3). Some 17% of patients in all the groups did not present with VUR; however, 56% of the VUR patients had renal scarring as shown via DMSA scintigraphy. There was a statistically significant difference in renal scarring between patients with and without VUR (*p*= 0.001). Renal scarring was detected in 38% of patients with mild reflux and 73% of patients with severe reflux (Table 3).

While renal scarring was detected in 14% of patients in Group 1 with negative CRP levels, it was detected in 32% of patients in Group 2 with positive CRP levels. A statistically significant difference was found between the CRP values of the positive and negative patients (*p*<0.0001) (Table 3).

DISCUSSION

Throughout the treatment of UTIs, which represent a common type of childhood infection, the diagnosis of VUR during the early stages is an important approach for preventing kidney damage. VUR nephropathy and recurrent attacks of pyelonephritis result in end-stage renal disease.² When compared to males, females are more prone to UTIs due to anatomical differences. Among the three groups involved in the present study, which included 156 patients, the proportion of females was, in line with the relevant literature, higher.⁶ Therefore, we believe that urinary evaluation is necessary even if fever is diagnosed with a different focus in female patients.

Gram (-) bacteria, especially *E. coli*, are the most frequently isolated pathogenic agents described in the literature. Indeed, *E. coli* growth is reported in 80-90% of acute UTIs.⁷ In line with the relevant literature, in the present study, *E. coli* was the most commonly isolated agent.

High levels of white blood cells, ESR and CRP are important predictors of cystitis pyelonephritis.

Ayazi et al., compared the CRP, ESR and white blood cell counts with the urine culture results, that is, the "gold standard" for diagnosis, and concluded that if these three parameters were studied together and evaluated alongside the physical examination and patient history, they are suggestive of the localisation of UTI patients.⁸ In the present study, the comparison of the white blood cell, ESR and CRP values in the patients in Group 1 showed that these counts were lower, which was as expected. The counts were higher in the first febrile group when compared with Group 3, that is, the recurrent UTIs group. The UTI level was higher in two patients than in the recurrent group. This result was attributed to the fact that some recurring UTIs in the patients in Group 3 were not always seen in the form of acute pyelonephritis as they could also appear as cystitis.

VUR, a common urinary system anomaly seen in children, can be present in a wide range of clinical stages, ranging from spontaneous healing to recurrent pyelonephritis episodes with kidney scarring and, finally, CRF. In many clinical studies, the relation between UTIs, VUR and renal scarring has been established. Thus, in one in three UTI patients, as well as in one in three VUR patients, renal scarring is present.⁹ The incidence of VUR in patients presenting with UTIs varies between races. Gelfand et al., determined the VUR frequency to be 32%, while Mahyar et al., found it to be 39.2%.^{4,10} According to the prior literature, the highest VUR rates range between 41% and 63% in the USA, the UK and Italy, with the lowest rates being 6-12% in African American children and 10% in Jamaican children.^{3,11-14} In our country, in a study involving 300 patients, Yilmaz et al. determined that the VUR rate was 30.9%.¹⁵ In the present study, the VUR rate was found to be in accordance with the relevant literature as well as statistically significant when the groups were examined separately. The higher reflux rate, especially in the patients in Group 3, can be attributed to the fact that the study was conducted in a tertiary healthcare centre and hence the referred patients had better and more frequent follow-up opportunities.

Among the prior studies defining the relation between renal scarring and VUR, the study conducted by Caino et al., reported the presence of renal scarring to be 67% in VUR cases and 16% in cases without VUR.¹⁶ Lee et al., reported that refluxes in children increased the risk of renal scarring; however, they did not correlate the

TABLE 3. Correlation of renal scar with VUR and CRP values

	Renal scar (-)	Renal scar (+)	<i>p</i>
VUR (-) (n= 78)	65	13	0,001
VUR(+) (n= 52)	23	29	
CRP (-) (n= 29)	25	4	<0,0001
CRP(+) (n= 47)	32	15	

VUR grade and scarring.¹⁷ Peru et al., reported a high renal scarring rate (37.1%) in grade 1 VUR patients and a higher renal scarring rate (61.5%) in patients with grades 4–5 VUR. In the same study, 22.7% VUR and 9.9% renal scarring were detected in patients admitted with first non-febrile UTIs.¹⁸ The present study determined a statistically significant difference in terms of renal scarring in patients with and without VUR. In line with the relevant literature, the present study supports the finding that more renal scars are present in patients with VUR. Further, the presence of 16% reflux and 13% renal scarring in the first non-febrile UTI group highlights the importance of close follow-up and prophylactic treatment. Another outcome of the present study is, in accordance with the relevant literature, the finding that more renal scars are present in patients with severe reflux (grades 4–5).

The most commonly preferred method of imaging during and after febrile UTI diagnosis is USG. In this regard, the American Academy of Pediatrics' 2011 guidelines include a recommendation for the use of USG imaging in 2- to 24-month-old children after febrile UTIs. Bush et al. found renal scarring on DMSA scintigraphy in 99 out of 512 patients following febrile UTIs with normal USG, and they concluded that USG had only low renal damage detection power.¹⁹ Another meta-analysis determined, as compared to DMSA scintigraphy, that USG had a sensitivity rate of 37–100% and a specificity of 65–99% due to the fact that USG is dependent on personal interpretation.²⁰ Similar to the findings of numerous prior studies, the imaging power of USG was determined to be weak in the present study.

The CRP value is important in the discrimination of UTI localisation as well as being among the accepted risk factors for the development of parenchymal damage. Studies have shown that the CRP is significantly higher at the time of admission when renal damage is detected using DMSA scintigraphy following pyelonephritis.^{21–24} Likewise, in the present study, more renal scars were detected in patients with positive CRP values, with a statistically significant difference being found between such patients and those with negative CRP values ($p < 0.0001$).

CONCLUSIONS

The renal scar ratio is higher in patients with febrile and recurrent UTIs than in those with non-febrile UTIs. Nevertheless, even in patients

experiencing their first non-febrile UTIs, renal scarring as determined with DMSA scintigraphy is found at a considerable rate. The renal scar ratio detected in these patients is parallel to the VUR frequency. In other words, the higher the VUR grade, the more renal scarring is found. CRP elevation in the diagnosis of pyelonephritis is positively correlated with renal scarring, while laboratory parameters are suggestive of the presence of renal scarring. ■

Acknowledgements

The authors wish to thank all the study participants for their contribution to the project.

REFERENCES

- Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998;102(2):e16.
- Bensman A, Durand O, Ulinski T. Urinary Tract Infections. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, et al (Ed). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin: Springer; 2009.P.1299-11.
- Melhem RE, Harpen MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol* 1997;27(9):750-1.
- Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin North Am* 2004;31(3):535-41.
- Jaksic E, Bogdanovic R, Artiko V, et al. Diagnostic role of initial renal cortical scintigraphy in children with the first episode of acute pyelonephritis. *Ann Nucl Med* 2011; 25(1):37-43.
- Spencer DJ, Schwaderer A, McHugh K, et al. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(12):2469-75.
- Alon US. Urinary Tract Infection and Perinephric/ Intranephric Abscess. Burg FD. In: Burg F, Polin RA, Gershon AA, et al (Ed). *Current Pediatric Therapy*. 18th ed. Michigan: Saunders Elsevier; 2006.P.594-6.
- Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, et al. Diagnostic accuracy of the quantitative c-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in urinary tract infections among infants and children. *Malays J Med Sci* 2013;20(5):40-6.
- Gelfand MJ, Koch BL, Elgazzar AH, et al. Cyclic Cystography: Diagnostic yield in selected pediatric populations. *Radiology* 1999; 213(1):118-20.
- Mahyar A, Ayazi P, Mavadati S, et al. Are clinical, laboratory, and imaging markers suitable predictors of vesicoureteral reflux in children with their first febrile urinary tract infection? *Korean J Urol* 2014;55(8):536-41.
- Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1978;53(3):210-7.
- Sciagrà R, Materassi M, Rossi V, et al. Alternative approaches to the prognostic stratification of mild to moderate primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1996; 155(6):2052-6.
- Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 127(4):747-8.
- West W, Venugopal S. The low frequency of reflux in Jamaican children. *Pediatr Radiol* 1993; 23(8):591-3.
- Caione P, Ciofetta G, Collura G, et al. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2004; 93(4):591-5.
- Lee JH, Son CH, Lee MS, et al. Vesicoureteral reflux increases

- the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(9):1281-4.
18. Peru H, Bakkaloğlu SA, Söylemezoğlu O, et al. The relationship between urinary tract infections and vesicoureteral reflux in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(4):947-51.
 19. Bush NC, Keays M, Adams C, et al. Renal damage detected by DMSA, despite normal renal ultrasound, in children with febrile UTI. *J Pediatr Urol* 2015; 11(3):126.e1-7.
 20. Roebock DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? *Br J Radiol* 1999; 72(856):345-8.
 21. Donoso G, Lobo G, Arnello F, et al. Cicatriz renal detectada mediante cintigrama renal DMSA en niños con primera pielonefritis aguda: estudio de factores de riesgo. *Rev Med Chile* 2006; 134(3):305-11.
 22. Garin EH, Olovarria F, Araya C, et al. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(7):1002-6.
 23. Anderson L, Preda I, Hahn-Zoric M, et al. Urinary proteins in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(8):1533-8.
 24. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics* 2009; 124(1):23-9.

Marcadores de fase aguda en niños y adolescentes obesos con trastornos metabólicos

Acute phase markers in obese children and adolescents with metabolic disorders

Dra. Idalia Cura-Esquivel^a, Dra. Paula Cordero-Pérez^b, Dra. Liliana Torres-González^b y Dra. Linda E. Muñoz-Espinosa^b

RESUMEN

Introducción. La obesidad es un problema de salud pública mundial y la enfermedad crónica no transmisible más frecuente. Se asocia con la elevación de proteínas inflamatorias de fase aguda y citocinas proinflamatorias.

Objetivo. Evaluar los niveles de proteínas de fase aguda en niños y adolescentes obesos con esteatosis hepática y síndrome agudo metabólico.

Metodología. Se incluyeron 45 niños con índice de masa corporal \geq percentil 95, de edades entre 5,0 y 15,5 años. Se determinaron reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, haptoglobina, α -2 macroglobulina y apolipoproteína A-1, y se realizó una ecografía para evaluar la esteatosis hepática.

Resultados. Todos los pacientes mostraron una elevación de proteína C reactiva. Los pacientes con síndrome metabólico también tuvieron un incremento en la apolipoproteína A-1 y la haptoglobina. Los pacientes con esteatosis hepática tuvieron un aumento significativo en la α -2 macroglobulina además de la proteína C reactiva.

Palabras clave: obesidad, proteína C reactiva, haptoglobinas, α -2 macroglobulinas, apolipoproteína A-1.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.275>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.275>

Cómo citar: Cura-Esquivel I, Cordero-Pérez P, Torres-González L, Muñoz-Espinosa LE. Marcadores de fase aguda en niños y adolescentes obesos con trastornos metabólicos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):275-279.

- a. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. José E. González".
b. Unidad de Hígado, Hospital Universitario "Dr. José E. González".
Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Correspondencia:

Dra. Idalia Cura-Esquivel: idaliaaracely2008@hotmail.com

Financiamiento: Este estudio recibió apoyo financiero del Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-6-2017

Aceptado: 7-12-2017

INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa corporal ocasionada por una alta ingesta de energía superpuesta a un bajo gasto. Constituye la enfermedad crónica no transmisible más frecuente tanto en adultos como en niños.^{1,2} En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares es de 33,2%, según la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2016).³ La obesidad es regulada por una serie de adipocinas, entre las cuales se incluyen la leptina, la adiponectina, la haptoglobina y el amiloide sérico. Estos mediadores producidos en el tejido adiposo inducen un estado de inflamación sistémica de bajo grado y este proceso es un mecanismo que relaciona la obesidad con un espectro de condiciones patológicas asociadas.⁴ Múltiples estudios demuestran la asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la obesidad visceral y sus complicaciones, como el síndrome metabólico (SM), con niveles elevados de mediadores de inflamación no específicos, como la proteína C reactiva (PCR), proteínas inflamatorias de fase aguda y otras citocinas proinflamatorias.^{4,5}

El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de proteínas de fase aguda en niños y adolescentes obesos con esteatosis hepática y SM.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, longitudinal, analítico y prospectivo entre enero de 2009 y diciembre de 2013. Se incluyeron pacientes de entre 5 y 15,5 años de edad, tratados en la consulta de Pediatría del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), con IMC \geq percentil 95 de acuerdo con las gráficas para la edad y el sexo del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*; CDC, por sus siglas en inglés). El IMC fue calculado sobre la base de la fórmula peso (kg)/talla (m²). Se realizó una evaluación clínica y antropométrica, que incluyó peso, talla y circunferencia de cintura (CC), además de una

evaluación por ultrasonido abdominal, para definir la presencia de esteatosis hepática. El grado de esteatosis hepática se clasificó de 0 (sin esteatosis) a 3 (esteatosis grave). Se evaluó la presencia de SM de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID), que establecían presencia de obesidad central más la existencia de 2 o más datos clínicos: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad (*High density lipoprotein*; HDL, por sus siglas en inglés) < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, hipertensión arterial (tensión arterial -T/A- $>$ percentil 97), glucosa > 100 carga oral de glucosa o diabetes mellitus (DM) tipo 2, cintura \geq percentil 90.⁶ Los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática aguda o crónica, alteraciones endocrinológicas, genéticas, renales o que rechazaran participar en el estudio fueron excluidos.

Se recolectaron 8 ml de sangre (5 ml para suero y 3 ml para sangre con EDTA) para la determinación de las proteínas de fase aguda y las pruebas de funcionamiento hepático. Se realizaron las mediciones en suero de PCR, haptoglobina, α -2 macroglobulina (α -2MG) y apolipoproteína A-1 (APO A-1).

El análisis descriptivo para las variables continuas fue expresado como valores medios \pm desviación estándar (DE). Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y proporciones. La relación entre las pruebas bioquímicas y los marcadores inflamatorios agudos se analizó mediante la prueba de correlación de Spearman para los datos no paramétricos y por el método de Pearson para los datos paramétricos. Para ello, se utilizaron los programas estadísticos SPSS versión 16.0. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra Institución (PE08-008). Todos los pacientes contaron con su asentimiento y con la carta de consentimiento informado firmada por los padres.

RESULTADOS

Se incluyeron 45 pacientes, 19 (46%) mujeres y 26 (57,8%) varones. La edad media del grupo fue de $11 \pm 2,2$ años (de 5 a 15 años). El IMC fue de $27,07 \pm 5,9$ kg/m² de superficie corporal (SC) (de 22,4 a 37,8 kg/m² de SC). Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de obesidad de acuerdo con el percentil de IMC. La CC fue de 90 ± 17 cm con un índice cintura/cadera de $0,85 \pm 0,18$ cm.

Reactantes de fase aguda

Solo la PCR ($4,65 \pm 5,5$ mg/dl vs. $0,25 \pm 0,33$ mg/dl, $p < 0,001$) tuvo niveles elevados significativamente en todos los pacientes. Al evaluar los niveles por sexo, las mujeres tuvieron más elevados que los varones ($5,72 \pm 7,5$ vs. $3,34 \pm 3,77$ mg/dl, $p = 0,02$), contrario a lo que ocurrió con la α -2MG, la cual fue más elevada en los hombres ($3,05 \pm 0,60$ vs. $2,74 \pm 0,43$ mg/dl, $p < 0,05$). Al correlacionar los parámetros antropométricos con los bioquímicos y las proteínas de fase aguda, se observó una correlación positiva de la PCR con el IMC ($r = 0,34$, $p < 0,01$), con la CC ($r = 0,76$, $p < 0,001$), con la gammaglutamil transferasa (GGT) ($r = 0,38$, $p < 0,04$), con la α -2MG ($r = 0,29$, $p < 0,04$) y con la APO A-1 ($r = 0,32$, $p < 0,03$) (Tabla 1).

Obesidad y síndrome metabólico

De acuerdo con los criterios de la FID, 24 (53%) pacientes, 8 mujeres y 16 hombres, tuvieron diagnóstico de SM. Los niveles de PCR fueron más elevados en los pacientes con SM ($4,05 \pm 5,1$ vs. $2,15 \pm 4,7$ mg/dl, $p < 0,001$). Se observó un incremento gradual con el aumento de número de componentes del SM. La media de PCR para aquellos con 0, 1, 2, 3 y 4 datos de SM fue de 2,6, 2,52, 2,86, 6,04 y 16,5 mg/dl, respectivamente. La APO A-1 ($1,14 \pm 0,33$ vs. $0,50 \pm 0,56$ mg/dl, $p < 0,001$), al igual que la haptoglobina ($1,46 \pm 0,26$ vs. $1,30 \pm 0,27$ mg/dl, $p < 0,001$), fueron más elevadas, con significancia estadística, mientras que la α -2MG fue ligeramente mayor en el grupo con SM, sin diferencia significativa ($p = 0,08$) (Figura 1).

Obesidad y esteatosis hepática

Se diagnosticó esteatosis hepática por ultrasonido en 21 (46,6%) pacientes, 13 esteatosis leve, 6 esteatosis moderadas y 2 esteatosis graves. Los niveles de PCR ($5,2 \pm 6,6$ mg/dl vs. $1,9 \pm 3,6$ mg/dl, $p < 0,001$) y α -2MG ($3,12 \pm 0,68$ vs. $2,75 \pm 0,35$ mg/dl, $p = 0,03$) fueron significativamente más elevados en los pacientes con esteatosis hepática, mientras que la haptoglobina ($1,44 \pm 0,27$ vs. $1,38 \pm 0,23$ mg/dl, $p = 0,82$) y la APO A-1 ($1,15 \pm 0,29$ vs. $1,05 \pm 0,537$ mg/dl, $p = 0,09$) no mostraron diferencia estadísticamente significativa (Figura 2).

DISCUSIÓN

La PCR y otros reactantes de fase aguda han sido involucrados en el diagnóstico del estado inflamatorio que se describe en pacientes con

obesidad. La α -2MG es una proteína de origen hepático que, en los pacientes con hígado graso no alcohólico, se ha asociado con el proceso de fibrogénesis.

La APO A-1, también sintetizada en el hígado, constituye el principal componente de las lipoproteínas de alta densidad y juega un rol en la homeostasis del colesterol y disminuye

con la progresión de fibrosis y cirrosis hepática, mientras que la haptoglobina, también de síntesis hepática, disminuye su concentración durante la fibrogénesis.^{7,8} Nuestros resultados evidencian una correlación positiva entre el IMC elevado con los reactantes de fase aguda.

El ultrasonido hepático es un estudio de imagen seguro, bien tolerado, económico,

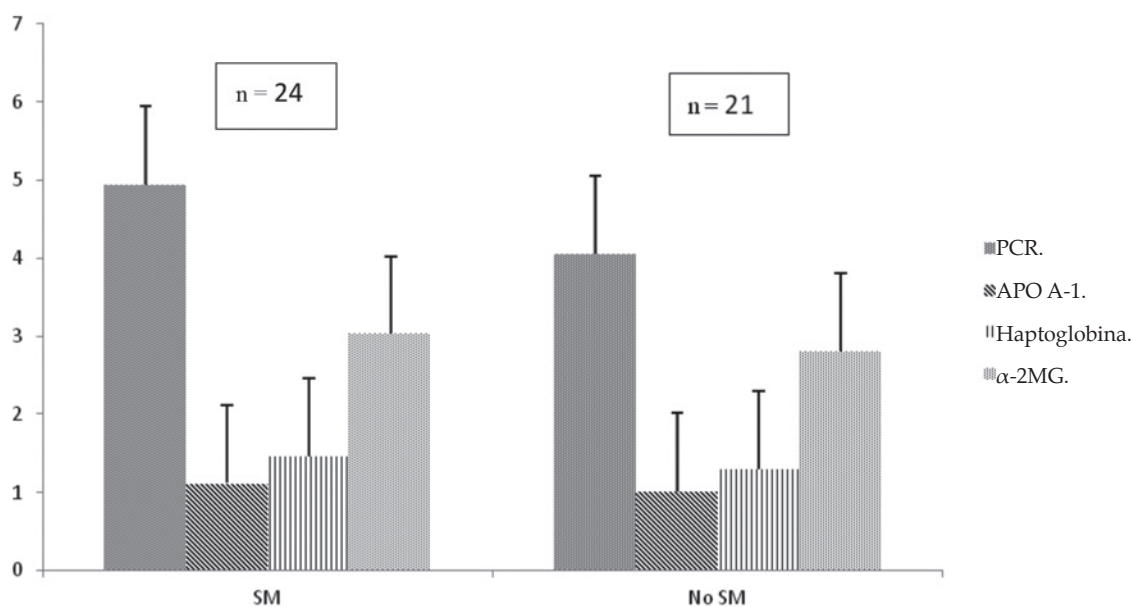
Tabla 1. Análisis de correlación entre las variables antropométricas y bioquímicas

N= 45

Variable	IMC	Triglicéridos	CT	ALT	AST	GGT	GGlucosa	PCR
Triglicéridos	0,08/0,57							
CT	-0,13/0,37	0,58/0,70						
ALT	-0,09/0,95	-0,23/0,87	0,98/0,52					
AST	-0,22/0,14	-0,16/0,29	0,99/0,51	0,68/0,01				
FA	-0,15/0,31	0,61/0,69	0,14/0,33	0,24/0,10	0,11/0,45			
GGT	0,78/0,61	0,98/0,52	0,82/0,59	0,51/0,01	0,44/0,02			
Glucosa	0,28/0,05	0,45/0,77	0,29/0,04	0,11/0,23	0,21/0,15	0,21/0,15		
PCR	0,34/0,01	0,53/0,72	-0,45/0,76	0,06/0,69	0,38/0,80	0,38/0,04	0,13/0,38	
α -2MG	0,06/0,97	0,06/0,68	0,29/0,05	-0,02/0,87	-0,12/0,40	0,04/0,97	0,09/0,55	-0,29/0,04
APO A-1	0,22/0,13	-0,20/0,05	0,20/0,17	0,13/0,39	0,10/0,48	0,08/0,58	0,30/0,03	0,32/0,03
Haptoglobina	-0,20/0,18	0,02/0,89	0,56/0,01	0,25/0,09	0,34/0,02	0,20/0,16	-0,09/0,52	0,12/0,40

IMC: índice de masa corporal; CT: colesterol total; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transferasa; PCR: proteína C reactiva; α -2MG: α -2 macroglobulina; APO A-1: apolipoproteína A-1.

Figura 1. Niveles de proteínas de fase aguda en pacientes con y sin síndrome metabólico



SM: síndrome metabólico; PCR: proteína C reactiva; APO A-1: apolipoproteína A-1; α -2MG: α 2 macroglobulinas.

disponible y aceptado para el diagnóstico de hígado graso. Estudios recientes demuestran que es sensible para detectar un grado de esteatosis tan bajo como 10-20%.⁹ El diagnóstico de esteatosis hepática se realizó por ultrasonido en 21 pacientes y fue, en la mayoría, una esteatosis leve y tuvo niveles de PCR y α -2MG significativamente más elevados que en los pacientes sin esteatosis. Nuestros hallazgos son consistentes con lo observado en estudios previos, lo cual sugiere inflamación de bajo grado en el hígado.

Algunos autores, como Bogdanski et al., y Vallianou et al., evaluaron los reactantes de fase aguda (PCR, haptoglobina, α -2MG) en pacientes con SM y encontraron que estas proteínas estaban elevadas significativamente en pacientes con SM. Sugirieron que tanto la PCR como la haptoglobina podían ser marcadores de gravedad del SM.^{7,10} En este estudio de PCR, la APO A-1 y la haptoglobina estaban significativamente elevadas en los pacientes con SM, también asociado con un estado de inflamación crónica en coincidencia con otros padecimientos que se desarrollaron con esteatosis y fibrosis como se observó en la Hepatitis C.¹¹

En nuestro estudio, la PCR, junto con la APO A-1, se asociaron a obesidad y SM, mientras que el IMC y la PCR se asociaron fuertemente con el grado de esteatosis.

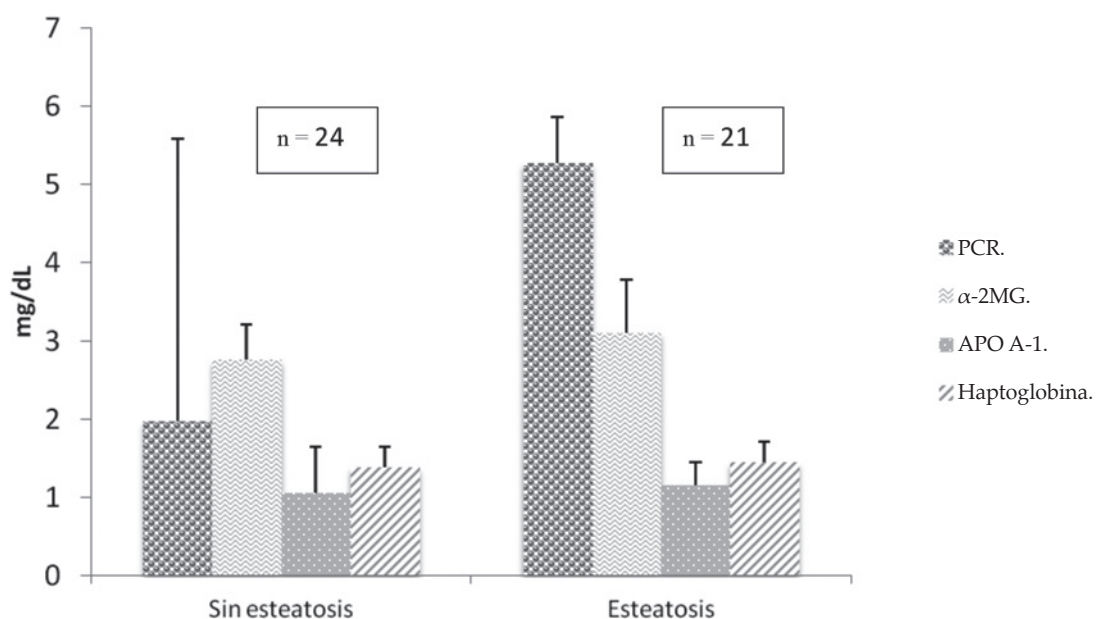
Las debilidades de nuestro estudio fueron, sobre todo, el número de pacientes y el amplio rango de edades, lo que limitó el análisis. Tampoco se consideró el estadio puberal, que podría haber marcado diferencias en los hallazgos, especialmente, si se tomaba en cuenta el efecto de los estrógenos sobre el control transcripcional, aclaramiento y regulación de algunas proteínas producidas por el hígado (citocinas), que incluían la PCR, que podría haber influido en los resultados.

En conclusión, todos los pacientes mostraron un incremento de PCR independientemente del IMC y del estado metabólico. Los pacientes con SM también presentaron elevación de la APO A-1 y de la haptoglobina, mientras que los pacientes con esteatosis hepática tuvieron además un aumento significativo de la α -2MG. ■

REFERENCIAS

1. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):129-43.
2. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375(9727):1737-48.
3. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016.
4. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest* 2017;127(1):65-73.

FIGURA 2. Niveles de proteínas de fase aguda en pacientes con y sin esteatosis



PCR: proteína C reactiva; APO A-1: apolipoproteína A-1; α -2MG: α -2 macroglobulina.

5. Dedoussis GV, Kapiri A, Samara A, et al. Expression of inflammatory molecules and associations with BMI in children. *Eur J Clin Invest* 2010;40(5):388-92.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
7. Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Panagiotakos DB, Georgiou AT, et al. Associations of acute-phase reactants with metabolic syndrome in middle-aged overweight or obese people. *Med Sci Monit* 2010;16(2):CR56-60.
8. Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol* 2011;55(3):660-5.
9. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015;35(9):2139-46.
10. Bogdański P, Chyrek R, Pupek-Musialik D, et al. Evaluation of selected acute phase proteins in patients with metabolic syndrome. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2006;21(121):12-4.
11. Park SH, Kim CH, Kim DJ, et al. Diagnostic value of multiple biomarker panel for prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Biochem* 2011;44(17-18):1396-9.

Caracterización de la consulta por intoxicación medicamentosa en los adolescentes en el Hospital Municipal de Bahía Blanca, Buenos Aires

Characterization of drug poisoning among adolescents seen at the municipal hospital of Bahía Blanca, Province of Buenos Aires, Argentina

Dr. Ignacio Buffone^a, Dra. Mabel Dejter^a, Dra. Eliana Fortunatti^a, Dra. Florencia García Elliot^a,
Dra. Camila Irazabal^a, Dr. Rubén Marliá^a, Dra. Daiana Mujica^a, Dra. Marianela Parrou^a,
Dra. Mariana Romano^a, Dra. Gina Speciale^a y Dra. Agostina Werneke^a

RESUMEN

Introducción. La consulta por intoxicación medicamentosa en los niños se da con frecuencia en los servicios de emergencias médicas; en la adolescencia, es cuando ocurren de forma intencional.

Objetivo. Caracterizar los patrones epidemiológicos de la intoxicación medicamentosa en adolescentes ingresados al Hospital Municipal de Bahía Blanca.

Material y método. Estudio descriptivo, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes de 10 a 19 años que consultaron por intoxicación medicamentosa, entre los años 2012 y 2016. Las variables analizadas fueron edad, sexo, fármaco consumido, causa, manifestaciones clínicas y días de internación.

Resultados. Se recopilaron 72 pacientes. La edad media fue de 16 años, razón mujer-hombre de 2,5:1. Predominaron las intoxicaciones por ansiolíticos (30%), seguidas de las

polimedicamentosas (25%). El 95% manifestaron intención suicida, de los cuales el 55% ya tenían antecedentes.

Conclusión. La intoxicación medicamentosa ocurrió, predominantemente, en mujeres, y se destacó el gran porcentaje de adolescentes que presentaba episodios previos.

Palabras clave: adolescente, toxicidad de medicamentos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.279>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.279>

Cómo citar: Buffone I, Dejter M, Fortunatti E, et al. Caracterización de la consulta por intoxicación medicamentosa en los adolescentes en el Hospital Municipal de Bahía Blanca, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):279-282.

a. Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Ignacio Buffone: nacho_b89@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-7-2017

Aceptado: 21-12-2017

INTRODUCCIÓN

La intoxicación medicamentosa en los adolescentes se ha transformado, en los últimos años, en un serio problema de salud pública, especialmente, en el área pediátrica, dado que son causantes de hasta un 10% de todos los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos, con tasas de mortalidad muy variables en los diferentes escenarios de atención.¹

El espectro de sustancias implicadas en la intoxicación es amplio: los antidepresivos, los ansiolíticos y los antiinflamatorios no

esteroideos son los grupos farmacológicos de mayor frecuencia en la consulta.² Los intentos de autoeliminación son la principal causa y uno de los problemas más preocupantes que acarrea los niños de este grupo etario.³

En la actualidad, las intoxicaciones no son un fenómeno aislado, sino algo cotidiano, sobre todo, en los adolescentes que, en función de los cambios propios de esta etapa evolutiva y por el efecto de un debilitamiento cada vez mayor de los lazos sociales, ven incrementadas las probabilidades de tomar conductas de riesgo.

Visto el importante rol que ocupa este tipo de consultas en los servicios de emergencias y ante la necesidad de obtener datos que complementen las estadísticas locales, es que se decidió realizar un estudio de investigación, con el objetivo de caracterizar los patrones epidemiológicos de la intoxicación medicamentosa ocurrida en adolescentes de 10 a 19 años, ingresados al Servicio de Emergencias del Hospital Municipal de Agudos Leónidas Lucero (HMALL).

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, retrospectivo, basado en la información recopilada de la revisión de historias clínicas de pacientes de 10 a 19 años que consultaron al Servicio de Emergencias del HMALL por intoxicación medicamentosa, entre el 1° de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016. Este período fue dividido en 5 grupos anuales a fin de evaluar también la tendencia de consultas a lo largo del tiempo.

Cabe mencionar que el HMALL de Bahía Blanca es un hospital general de agudos que cuenta con un Servicio de Emergencias que funciona las 24 h. Dispone de una Sala de Internación Pediátrica con 23 camas, donde se internan pacientes con patología de mediana complejidad. Los adolescentes que ingresan en situaciones de vulnerabilidad son evaluados conjuntamente con el psicólogo de guardia: se determina el riesgo y se planifica el abordaje en la emergencia. Si el paciente se interna en la Sala, interviene el equipo interdisciplinario conformado por los hebiatras y los profesionales de la salud mental, con el objetivo de constituir un marco de contención y una red de apoyo que faciliten el seguimiento ambulatorio una vez que sea posible otorgarle el alta hospitalaria.

Los números de historia clínica de cada paciente fueron buscados a través del sistema digital de archivos del Hospital. Parte de los autores extrajeron y volcaron los datos de interés en las planillas realizadas para este fin.

El protocolo de esta investigación fue

aprobado por el Comité de Bioética del Hospital, que permitió el acceso a las historias clínicas. En la planilla de recolección de datos, no se colocaron los nombres de los pacientes para respetar su privacidad.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, tipo de fármaco consumido, intención, antecedente de intento de autoeliminación, manifestaciones clínicas al ingreso, necesidad de hospitalización, días totales de internación, número de ingresos por año y motivo que había llevado a realizar el evento. Las variables cuantitativas se expresaron como medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rango), y las cualitativas, como porcentajes. Para establecer la significancia al comparar algunas variables, se utilizaron la prueba de chi cuadrado y el coeficiente de correlación, tomando una p menor de 0,05, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para el análisis de datos, se utilizó el software SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Ochenta pacientes con diagnóstico de intoxicación medicamentosa ingresaron al Servicio de Emergencias durante el período del estudio. Del total, fueron excluidos 8 debido a errores en la codificación diagnóstica, por lo que quedó un total de 72 para el análisis.

La mediana de edad fue de 16 años, con un rango de entre 10 y 19 años. La media y la moda también fueron de 16.

En cuanto a la distribución porcentual de pacientes según el sexo, el 72% correspondió al femenino (n: 52). La razón mujer-hombre fue de 2,5:1.

En la *Tabla 1*, se expresa la distribución de la frecuencia de intoxicaciones medicamentosas en los 5 períodos analizados. Se evidencia un importante aumento de la consulta en el año 2015, y se mantienen cifras similares en el resto de los años evaluados. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,1$; IC 95%: 0,075-0,42).

TABLA 1. Distribución de frecuencias según los períodos

Período	Consultas según el sexo		
	Femenino (n)	Masculino (n)	Total (n%)
2012	8	5	13 (18%)
2013	5	6	11 (15%)
2014	14	1	15 (21%)
2015	17	5	22 (31%)
2016	8	3	11 (15%)

Con respecto a la frecuencia de consumo según los grupos farmacológicos, los ansiolíticos se encontraron en primer lugar y fueron consumidos por 22 de los 72 pacientes, mientras que la ingesta de polifármacos ocurrió en 18 de ellos (Tabla 2).

En relación con la presentación clínica al momento de la consulta, poco más de la mitad (n: 39) se encontraban asintomáticos, mientras que 24 manifestaron síntomas neurológicos (letargia, mareos, depresión del sensorio, tendencia al sueño); 7, gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal), y solo 2 pacientes presentaron síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipotensión).

Del total de los pacientes, el 95% (n: 68) refirieron intención suicida. El 55% de ellos tenían antecedentes de tentativas de autoeliminación. Al compararlo por grupo etario, se pudo observar que los adolescentes mayores de 15 años tenían mayor porcentaje de intento de autoeliminación como causa de intoxicación ($p=0,037$; IC 95%: 0,034-0,041) y mayor proporción de antecedentes ($p=0,034$; IC 95%: 0,032-0,04). No hubo diferencias significativas al comparar por sexo ($p=0,798$; IC 95%: 0,798-0,806).

El conflicto familiar fue el motivo de mayor importancia a la hora de justificar el acto (49%). Otros motivos encontrados fueron conflicto escolar (10%) y conflictos de pareja (9%).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observó que el 42% de los pacientes (N: 30) requirieron internación en la Sala de Clínica Pediátrica o Clínica Médica, dependiendo de la edad del paciente, y el tiempo de estadía promedio fue de 2,5 días, sin diferencias significativas al compararlo por sexo ($p=0,054$; IC 95%: 0,03-1,98). Un solo paciente requirió internación en el Servicio de Terapia Intensiva, con adecuada evolución clínica. No se registraron óbitos.

Tabla 2. Distribución de frecuencia de los grupos farmacológicos implicados en la intoxicación, expresados en porcentajes

Tipo de fármaco	Consumo (n%)
Ansiolíticos	22 (30%)
Analgésicos	10 (14%)
Antihipertensivos	2 (3%)
Antialérgicos	3 (4%)
Estimulantes	2 (3%)
Antidepresivos	2 (3%)
Antibióticos	1 (1,5%)
Fármacos	18 (25%)
Desconocidos	7 (9,5%)
Otros	5 (7%)

DISCUSIÓN

El sexo femenino resultó el más implicado en la consulta por intoxicación medicamentosa, lo que coincidió con otros trabajos, que expresaron una relación mujer-hombre de 3:1.^{4,5} En cuanto a la edad, se evidenció que la mayoría de los casos correspondían a la adolescencia tardía, que concordó con lo publicado en investigaciones previas que señalaban la población de entre 15 y 19 años como la predominante.^{6,7}

Los psicofármacos fueron los fármacos más utilizados y, dentro de ellos, los ansiolíticos ocuparon el primer lugar. Existe uniformidad en los reportes que refieren que estos son los medicamentos más consumidos en la situación de estudio.^{4,6}

Cabe destacar el gran porcentaje de pacientes que refirieron haber consumido los fármacos con intención suicida. En un estudio realizado en el Hospital de Ramón Y Cajal de la ciudad de Madrid, se observó que el 83,8% de las intoxicaciones fueron voluntarias.⁸ Por su parte, en una investigación desarrollada entre los años 2009 y 2011 en un hospital de Turquía, la cifra fue del 92%.⁹

Las formas accidentales de consumo suelen ocurrir en la infancia, mientras que los adolescentes lo hacen de manera intencional en la mayoría de los casos.¹⁰

El dato que cobra mayor interés es el gran número de pacientes que presentan antecedentes de autoeliminación, ya sea mediante el consumo de fármacos o por otros medios. Las tasas de reintento de suicidio en adolescentes están cifradas en alrededor del 6-14% durante el primer año de seguimiento según investigaciones previas.¹¹ Nuestro estudio muestra cifras mayores, semejantes a estudios regionales, como es el caso del realizado en la ciudad de Córdoba en el año 2006, donde el 68,8% de los menores informaron haber presentado un evento previo.¹² Por su parte, en un estudio desarrollado en la ciudad de Santiago de Chile en el año 2012, la cifra de reincidencia fue del 51%.¹³

Se ha evidenciado que la frecuencia de intoxicaciones no sigue un patrón de aumento con el paso de los años, ya que los resultados fueron variables al analizar cada uno de los períodos. Quizá esto se deba a errores en la codificación diagnóstica, que puede haber dejado en el camino casos de intoxicación medicamentosa no incluidos en el estudio.

Entre las limitantes, se mencionan el carácter descriptivo y retrospectivo de la investigación y que se trata de una serie acotada de casos. Sin embargo, teniendo en cuenta las características

poblacionales de la ciudad de Bahía Blanca, se podría decir que el número de adolescentes que consultaron por intoxicación medicamentosa fue considerable.

Se considera que, a futuro, se deberían desarrollar trabajos prospectivos sobre esta temática y utilizar métodos cualitativos que permitan profundizar aspectos relacionados con el adolescente.

CONCLUSIÓN

En este estudio, se destaca la predominancia de mujeres en cuanto a la consulta al Servicio de Emergencias por intoxicación medicamentosa. Los ansiolíticos fueron los que se presentaron con mayor frecuencia y con un importante porcentaje de antecedentes de intoxicaciones previas. ■

REFERENCIAS

1. Fernández-Barocio F, Sánchez-Villegas MCS. Epidemiología de las intoxicaciones en el servicio de urgencias pediátricas de un hospital de tercer nivel. Reporte de cinco años. *Archivos de Medicina de Urgenc de Méx* 2013;5(1):18-24.
2. Programa Nacional de Salud Integral en la Adolescencia. Situación de la salud de las y los adolescentes en la Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud - UNICEF; 2016. [Acceso: 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000872cnt-linea-base-adolescencia-2016.pdf>.
3. Galvis Pérez A, Ospina Díaz JM, Manrique Abril FG. Caracterización de la intoxicación exógena en niños y adolescentes en Sogamoso, Boyacá durante el período de 2010 a 2013. *Medicas UIS* 2014;27(1):9-16.
4. Dessauer B, Ortiz P, Hinojosa T, et al. Intento de suicidio vía ingesta de fármacos en niños. *Rev Chil Pediatr* 2011;82(1):42-8.
5. Zöhre E, Ayrik C, Bozkurt S, et al. Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to the Emergency Medicine. *Arch Iran Med* 2015;18(2):117-22.
6. Prada DB, Evangelista M, Piola JC. Tentativas de suicidio con tóxicos en adolescentes en Rosario, Argentina. 1990-1998. *Brazilian Pediatric News* 2002;4(3):1-11.
7. Pringle K, Caupp S, Shi J, et al. Analysis of intentional drug poisonings using Ohio Poison Control Center Data, 2002-2014. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55(7):652-8.
8. Medina González L, Fuentes Ferrer ME, Suárez Llanos JP, Arranz Peña MI, et al. Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Rev Clin Esp* 2008;208(9):432-6.
9. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, et al. Causes of poisoning in patients evaluated in a hospital emergency department in Konya, Turkey. *J Pak Med Assoc* 2014;64(9):1042-8.
10. Cuesta-Revé D. Aspectos epidemiológicos del suicidio en adolescentes. *Rev Mex Pediatr* 2017;84(2):72-7.
11. Poblete R, Morell I, Cabrera D, et al. Intoxicación medicamentosa voluntaria: un paciente, dos problemas. *Rev Chil Med Intensiva* 2008;23(2):85-93.
12. Bella M, Fernández R, Willington JM. Identificación de factores de riesgo en intentos de suicidio en niños y adolescentes. *Rev Argent Salud Pública* 2010;1(3):24-9.
13. Inzunza C, Navia F, Catalán P, et al. Conducta suicida en niños y adolescentes ingresados en un hospital general. Análisis descriptivo. *Rev Med Chile* 2012;140(6): 751-62.

Artículos seleccionados

A partir de este número hemos cambiado en esta sección el título de *Correo de la SAP*, que estuvo presente durante más 10 años, por el de Artículos seleccionados. Los editores entendimos que este título actual era más demostrativo de lo que realmente hacemos, que es presentarles artículos que puedan ser de interés para los pediatras.

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

PEDIATR PULMONOL. 2018 Jan 24

Tos tipo hábito/tic: presentación y evolución con confirmación simple

(Wright MFA, et al. *Habit-tic cough: Presentation and outcome with simple reassurance*)

Comentario: Dr. Mario Grenoville. Comité de Neumonología. Sociedad Argentina de Pediatría.

N ENGL J MED. 2018 Feb 1;378(5):428-438.

Antecedentes de enfermedad renal en la infancia y riesgo de enfermedad renal terminal en el adulto

(Calderon-Margalit R, et al. *History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease*)

Comentario: Dr. Luis Voyer. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires.

N ENGL J MED. 2018 Apr 5;378(14):1302-1312.

Cambios en el sobrepeso desde la infancia al comienzo de la edad adulta y riesgo de diabetes tipo 2

(Bjerregaard LG, et al. *Change in Overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes*)

Comentario: Dra. Marisa Armeno. Servicio de Nutrición, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires.

Acute phase markers in obese children and adolescents with metabolic disorders

Idalia Cura-Esquivel, M.D.^a, Paula Cordero-Pérez, M.D.^b, Liliana Torres-González, M.D.^b and Linda E. Muñoz-Espinosa, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. Obesity is a worldwide public health problem and the most common non-communicable chronic disease. It is associated with an increase in inflammatory acute phase proteins and proinflammatory cytokines.

Objective. To assess the levels of acute phase proteins in obese children and adolescents with hepatic steatosis and metabolic syndrome.

Methodology. Forty-five children with a body mass index $\geq 95^{\text{th}}$ percentile aged 5.0-15.5 years were included. The following acute phase reactants were determined: C-reactive protein, haptoglobin, alpha-2-macroglobulin, and apolipoprotein A-1; besides, an ultrasound was done to assess hepatic steatosis.

Results. C-reactive protein levels increased in all patients. Patients with metabolic syndrome also had high levels of apolipoprotein A-1 and haptoglobin. Patients with hepatic steatosis had a significant increase in alpha-2-macroglobulin in addition to high C-reactive protein.

Key words: obesity, C-reactive protein, haptoglobins, alpha-2-macroglobulins, apolipoprotein A-1.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.275>

To cite: Cura-Esquivel I, Cordero-Pérez P, Torres-González L, Muñoz-Espinosa LE. Acute phase markers in obese children and adolescents with metabolic disorders. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):275-279.

INTRODUCTION

Obesity is defined as an excessive body fat accumulation caused by a high-energy intake plus low energy expenditure. It is the most frequent non-communicable chronic disease among children and adults.^{1,2} In Mexico, the prevalence of overweight and obesity among schoolchildren is 33.2%, according to the latest National Survey on Nutrition and Health (ENSANUT 2016).³ Obesity is regulated by a series of adipokines, including leptin, adiponectin, haptoglobin, and serum amyloid. These mediators produced in adipose tissue induce a low-grade systemic inflammation and this process is a mechanism relating obesity to a range of associated pathologies.⁴ Multiple studies have demonstrated the association between body mass index (BMI) and visceral obesity and their complications, such as metabolic syndrome (MS), with high levels of non-specific inflammation mediators, including C-reactive protein (CRP), inflammatory acute phase proteins and other proinflammatory cytokines.^{4,5}

The objective of this study was to assess acute phase proteins in obese children and adolescents with hepatic steatosis and MS.

POPULATION AND METHODS

Observational, longitudinal, analytical and prospective study conducted between January 2009 and December 2013. Patients aged 5-15.5 years, seen at the Department of Pediatrics of Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" of Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), who had a BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) charts for age and sex were included. BMI was estimated based on the weight (kg)/height (m²) formula. The clinical and anthropometric assessment included weight, height, and waist circumference (WC) measurements; an abdominal ultrasound was also done to determine the presence of hepatic steatosis. The grade of hepatic steatosis was classified from 0 (without steatosis) to 3 (severe steatosis). The presence of MS was assessed based on the criteria of the International Diabetes

-
- Department of Pediatrics, Hospital Universitario "Dr. José E. González."
 - Unit of Liver Disease, Hospital Universitario "Dr. José E. González." Universidad Autónoma de Nuevo León, Mexico.

E-mail address:

Cura-Esquivel, Idalia M.D.: idaliaaracely2008@hotmail.com

Funding: This study was financially supported by the Support Program for Scientific and Technological Research (Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica, PAICYT) of Universidad Autónoma de Nuevo León.

Conflict of interest: None.

Received: 6-9-2017

Accepted: 12-7-2017

Federation (IDF), which establishes the presence of central obesity plus two or more clinical results: triglycerides ≥ 150 mg/dL, high-density lipoproteins (HDL) < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women, hypertension (blood pressure [BP] $> 97^{\text{th}}$ percentile), oral glucose tolerance test > 100 or type 2 diabetes mellitus (DM), waist circumference $\geq 90^{\text{th}}$ percentile.⁶ Patients previously diagnosed with acute or chronic liver disease, endocrinological, genetic or kidney disorders, or those who refused to participate in the study were excluded.

For the determination of acute phase proteins and liver function tests, 8 mL of blood (5 mL for serum and 3 mL for blood with EDTA) were collected. CRP, haptoglobin, alpha-2-macroglobulin ($\alpha_2\text{M}$), and apolipoprotein A-1 (APO A-1) were measured in serum.

The descriptive analysis of continuous outcome measures was expressed as mean \pm standard deviation (SD). Categorical outcome measures were indicated as frequency and proportions. The relationship between biochemical tests and acute inflammatory markers was analyzed using Spearman's correlation for non-parametric data and Pearson's correlation for parametric data. The SPSS statistical software, version 16.0, was used to this end. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical aspects

This study was approved by the Ethics Committee of our institution (PE08-008). All patients gave their assent, and their parents signed an informed consent form.

RESULTS

A total of 45 patients were included; 19 (46%) were girls and 26 (57.8%), boys. The mean age of the group was 11 ± 2.2 years (5-15 years). The BMI was 27.07 ± 5.9 kg/m² of body surface area (BSA) ($22.4\text{-}37.8$ kg/m² of BSA). All patients were diagnosed with obesity based on their BMI percentile. The WC was 90 ± 17 cm with a waist/hip ratio of 0.85 ± 0.18 cm.

Acute phase reactants

Only CRP (4.65 ± 5.5 mg/dL versus 0.25 ± 0.33 mg/dL, $p < 0.001$) showed significantly high levels in all patients. When assessing levels by sex, girls had higher levels than boys (5.72 ± 7.5 versus 3.34 ± 3.77 mg/dL, $p = 0.02$), contrary to what was observed with $\alpha_2\text{M}$, which was higher in boys (3.05 ± 0.60 versus 2.74 ± 0.43 mg/dL, $p < 0.05$). When correlating anthropometric and biochemical parameters and acute phase proteins, a positive correlation was observed between CRP and BMI ($r = 0.34$, $p < 0.01$), CRP and WC ($r = 0.76$, $p < 0.001$), CRP and gamma-glutamyl transferase

TABLE 1. Correlation among anthropometric and biochemical outcome measures

Outcome measure	BMI	Triglycerides	TC	ALT	AST	GGT	Glucose	CRP
Triglycerides	0.08/0.57							
TC	-0.13/0.37	0.58/0.70						
ALT	-0.09/0.95	-0.23/0.87	0.98/0.52					
AST	-0.22/0.14	-0.16/0.29	0.99/0.51	0.68/0.01				
AP	-0.15/0.31	0.61/0.69	0.14/0.33	0.24/0.10	0.11/0.45			
GGT	0.78/0.61	0.98/0.52	0.82/0.59	0.51/0.01	0.44/0.02			
Glucose	0.28/0.05	0.45/0.77	0.29/0.04	0.11/0.23	0.21/0.15	0.21/0.15		
CRP	0.34/0.01	0.53/0.72	-0.45/0.76	0.06/0.69	0.38/0.80	0.38/0.04	0.13/0.38	
$\alpha_2\text{M}$	0.06/0.97	0.06/0.68	0.29/0.05	-0.02/0.87	-0.12/0.40	0.04/0.97	0.09/0.55	-0.29/0.04
APO A-1	0.22/0.13	-0.20/0.05	0.20/0.17	0.13/0.39	0.10/0.48	0.08/0.58	0.30/0.03	0.32/0.03
Haptoglobin	-0.20/0.18	0.02/0.89	0.56/0.01	0.25/0.09	0.34/0.02	0.20/0.16	-0.09/0.52	0.12/0.40

BMI: body mass index; TC: total cholesterol; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AP: alkalinephosphatase; GGT: gamma-glutamyl transferase; CRP: C-reactive protein; $\alpha_2\text{M}$: alpha-2-macroglobulin; APO A-1: apolipoprotein A-1.

(GGT) ($r = 0.38, p < 0.04$), CRP and α_2M ($r = 0.29, p < 0.04$), and CRP and APO A-1 ($r = 0.32, p < 0.03$) (Table 1).

Obesity and metabolic syndrome

Based on the IDF's criteria, 24 (53%) patients, 8 girls and 16 boys, were diagnosed with MS. CRP levels were higher in patients with MS (4.05 ± 5.1 versus 2.15 ± 4.7 mg/dL, $p < 0.001$). A progressive rise was observed as the number of MS components increased. The mean CRP level among patients with 0, 1, 2, 3, and 4 components of MS was 2.6, 2.52, 2.86, 6.04, and 16.5 mg/dL, respectively. APO A-1 levels (1.14 ± 0.33 versus 0.50 ± 0.56 mg/dL, $p < 0.001$) and haptoglobin levels (1.46 ± 0.26 versus 1.30 ± 0.27 mg/dL, $p < 0.001$) were higher and statistically significant, whereas α_2M was slightly higher in the MS group, without a significant difference ($p = 0.08$) (Figure 1).

Obesity and hepatic steatosis

Hepatic steatosis was diagnosed by ultrasound in 21 (46.6%) patients; 13 had mild steatosis; 6, moderate steatosis; and 2, severe steatosis. CRP levels (5.2 ± 6.6 mg/dL versus 1.9 ± 3.6 mg/dL, $p < 0.001$) and α_2M levels (3.12 ± 0.68 versus 2.75 ± 0.35 mg/dL, $p = 0.03$) were significantly

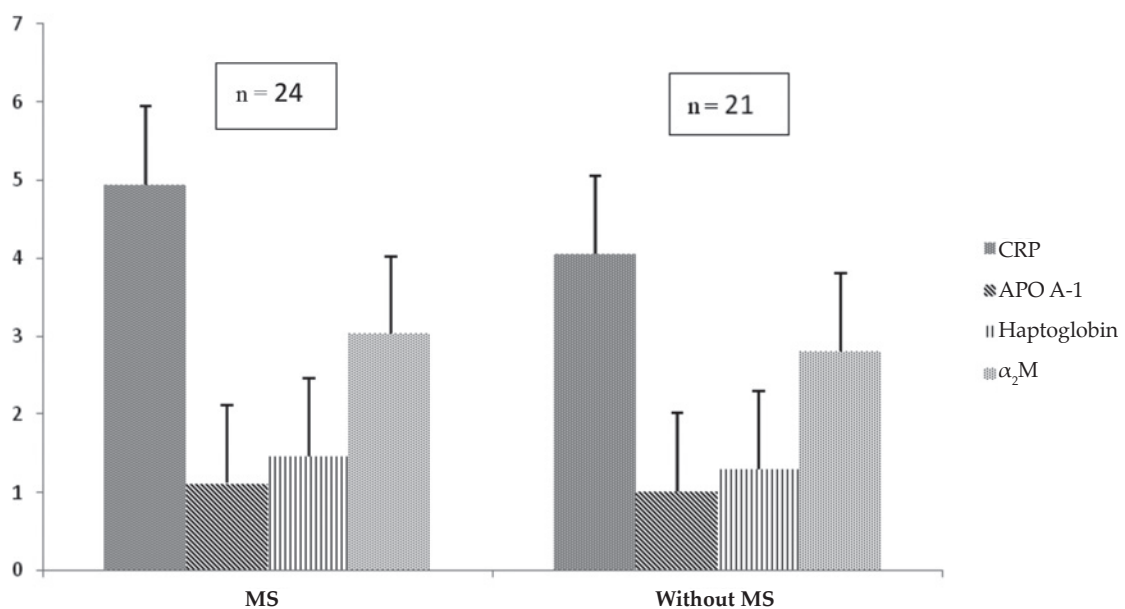
higher among patients with hepatic steatosis, whereas haptoglobin levels (1.44 ± 0.27 versus 1.38 ± 0.23 mg/dL, $p = 0.82$) and APO A-1 levels (1.15 ± 0.29 versus 1.05 ± 0.537 mg/dL, $p = 0.09$) did not show a statistically significant difference (Figure 2).

DISCUSSION

CRP and other acute phase reactants have been involved in the diagnosis of inflammation described in obese patients. α_2M is a liver protein that, in patients with nonalcoholic fatty liver, has been associated with the fibrogenesis process. APO A-1, which is also synthesized by the liver, is the main component of HDL, plays a role in cholesterol homeostasis, and decreases as liver fibrosis and cirrhosis progress, whereas haptoglobin, also synthesized by the liver, reduces during fibrogenesis.^{7,8} Our results evidence a positive correlation between a high BMI and acute phase reactants.

A liver ultrasound is a safe, well-tolerated, cost-effective, easily-available, and widely accepted imaging test to diagnose fatty liver. Recent studies have demonstrated that it is sensitive enough to detect an amount of steatosis as low as 10-20%.⁹ Hepatic steatosis was diagnosed by ultrasound in 21 patients and was,

FIGURE 1. Acute phase protein levels in patients with and without metabolic syndrome



MS: metabolic syndrome; CRP: C-reactive protein; APO A-1: apolipoprotein A-1; α_2M : alpha-2-macroglobulin.

in most cases, mild, with significantly higher CRP and α_2 M levels than in patients without steatosis. Our findings are consistent with what has been observed in previous studies, thus suggesting a low-grade inflammation in the liver.

Some authors, such as Bogdanski et al. and Vallianou et al., assessed acute phase reactants (CRP, haptoglobin, α_2 M) in patients with MS and found that these proteins were significantly high in these patients. They suggested that both CRP and haptoglobin may serve as markers of MS severity.^{7,10} That study on CRP, showed that APO A-1 and haptoglobin were significantly high in patients with MS, also in association with a chronic inflammation concurrent with other pathologies developed with steatosis and fibrosis, as observed in hepatitis C.¹¹

In our study, CRP and APO A-1 were associated with obesity and MS, whereas BMI and CRP were strongly associated with the severity of steatosis.

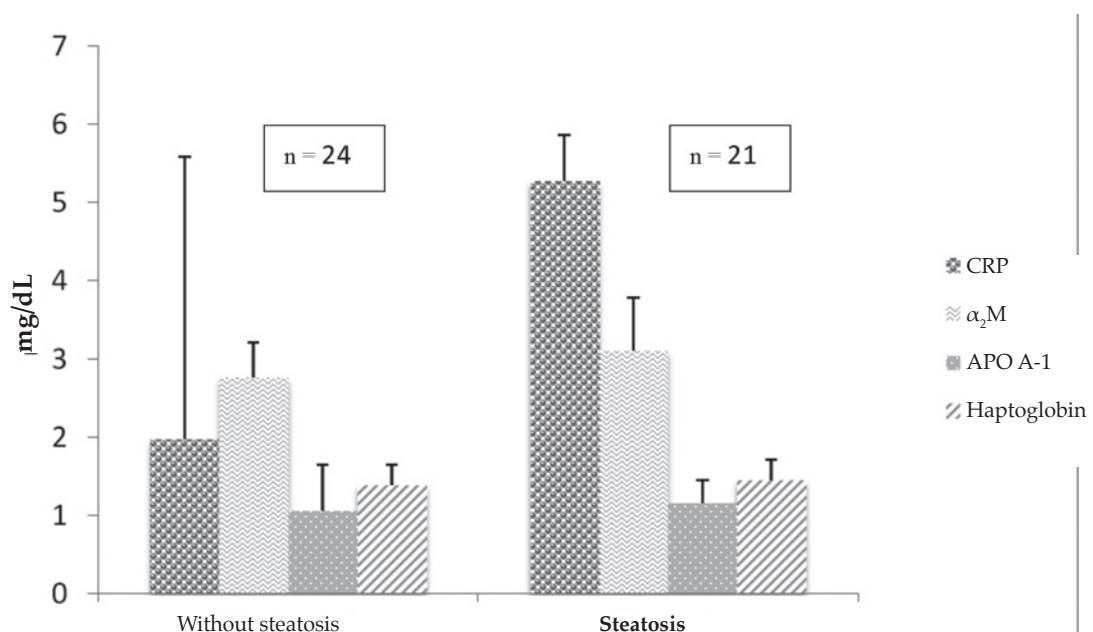
The weaknesses of our study were, above all, the number of patients and the wide age range, which restricted our analysis. Pubertal stage was not considered either, which might have shown differences in findings, especially if the effect of estrogens on transcriptional control, clearance, and regulation of some of the liver-produced proteins (cytokines) –including CRP– had been considered, which could have influenced the outcomes.

To sum up, all patients showed an increase in the CRP level, regardless of BMI and metabolic status. Patients with MS also showed high APO A-1 and haptoglobin levels, whereas patients with hepatic steatosis also had a significant increase of α_2 M. ■

REFERENCES

- Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6(3):129-43.
- Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375(9727):1737-48.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016.
- Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest* 2017; 127(1):65-73.
- Dedoussis GV, Kapiri A, Samara A, et al. Expression of inflammatory molecules and associations with BMI in children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(5):388-92.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491):1059-62.
- Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Panagiotakos DB, Georgiou AT, et al. Associations of acute-phase reactants with metabolic syndrome in middle-aged overweight or obese people. *Med Sci Monit* 2010;16(2):CR56-60.
- Zimmermann E, Anty R, Tordjman J, et al. C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *J Hepatol* 2011; 55(3):660-5.
- Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty

FIGURE 2. Acute phase protein levels in patients with and without steatosis



CRP: C-reactive protein; APO A-1: apolipoprotein A-1; α_2 M: alpha-2-macroglobulin.

liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int* 2015; 35(9):2139-46.

10. Bogdański P, Chyrek R, Pupek-Musialik D, et al. Evaluation of selected acute phase proteins in patients with metabolic

syndrome. *Pol Mer kur Lekarski* 2006; 21(121):12-4.

11. Park SH, Kim CH, Kim DJ, et al. Diagnostic value of multiple biomarker panel for prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Biochem* 2011; 44(17-18):1396-9.

Characterization of drug poisoning among adolescents seen at the municipal hospital of Bahía Blanca, Province of Buenos Aires, Argentina

Ignacio Buffone, M.D.^a, Mabel Dejter, M.D.^a, Eliana Fortunatti, M.D.^a, Florencia García Elliot, M.D.^a, Camila Irazabal, M.D.^a, Rubén Marlia, M.D.^a, Daiana Mujica, M.D.^a, Marianela Parrou, M.D.^a, Mariana Romano, M.D.^a, Gina Speciale, M.D.^a and Agostina Werneke, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Drug poisoning among children is a frequent reason for visits to the emergency department; among adolescents, it is intentional.

Objective. To describe the characteristics of drug poisoning among adolescents admitted to the municipal hospital of Bahía Blanca.

Material and method. Descriptive study based on the review of medical records of patients aged 10-19 years seen for drug poisoning between 2012 and 2016. The following outcome measures were analyzed: age, sex, drug used, cause, clinical manifestations, and length of stay in days.

Results. Data from 72 patients were collected. Their mean age was 16 years, and the female:male ratio was 2.5:1. Anxiolytic poisoning (30%) predominated, followed by polydrug use (25%). Ninety-five percent of patients showed a suicidal intention; of these, 55% had a history of suicide attempt.

Conclusion. Drug poisoning was observed predominantly among girls; it is worth noting the high percentage of youth who had a history of suicide attempt.

Key words: adolescent, drug poisoning.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.279>

To cite: Buffone I, Dejter M, Fortunatti E, et al. Characterization of drug poisoning among adolescents seen at the municipal hospital of Bahía Blanca, Province of Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):279-282.

a. Department of Clinical Pediatrics, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero," Bahía Blanca, Province of Buenos Aires.

E-mail address:

Ignacio Buffone, M.D.: nacho_b89@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-16-2017

Accepted: 12-21-2017

INTRODUCTION

In recent years, drug poisoning among adolescents has become a serious public health problem, especially in the field of pediatrics. It is the cause of up to 10% of all admissions to the intensive care unit, and the mortality rate is highly variable depending on the different health care scenarios.¹

The substances involved vary greatly; antidepressants, anxiolytics, and non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most common drug groups seen in these cases.² Suicide attempt is the main cause of drug poisoning and one of the most concerning problems among individuals in this age group.³

At present, this is not an isolated phenomenon, but quite an everyday thing, especially among adolescents who are more prone to risk behaviors, given the changes typical of this development stage and the effect of an increasingly weakening of their social ties.

Considering the major role of this type of visits at the emergency department and because of the need to collect data to supplement local information, we decided to carry out a research study to describe the characteristics of the epidemiological patterns of drug poisoning among adolescents aged 10-19 years admitted to the emergency department of Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero" (HMALL).

METHODOLOGY

Descriptive, retrospective study based on the data collected from reviewing the medical records of patients aged 10-19 years seen at the emergency department of HMALL due to drug poisoning

between January 1st, 2012 and December 31st, 2016. The study period was divided into five annual groups in order to assess the tendency of visits over time as well.

It is worth noting that HMALL of Bahía Blanca is a general acute care hospital with an emergency department that works 24/7. It has a pediatric hospitalization unit with 23 beds for patients with secondary care needs. Adolescents admitted in a vulnerable condition are assessed together with the on-call psychologist to determine their risk and plan the emergency approach. If the patient is admitted to the unit, an interdisciplinary team made up of pediatricians and mental health professionals steps in to provide an assistance framework and a support network that will facilitate outpatient follow-up once the patient is discharged.

Medical record numbers for each patient were found in the hospital's electronic file system. Some of the authors collected data of interest and used them to complete specially designed worksheets.

The research protocol was approved by the hospital's Bioethics Committee, who granted access to the medical records. The data collection sheet did not include the patients' names to maintain their confidentiality.

The following outcome measures were assessed: age, sex, type of drug used, intention, history of suicide attempt, clinical manifestations at the time of admission, need for hospitalization, length of stay in days, number of admissions per year, and reasons that may have led to the event. Quantitative outcome measures were described as measures of central tendency (mean, median, and mode) and dispersion (range), whereas qualitative outcome measures, as percentage. To establish the significance when comparing certain outcome measures, the χ^2 test and the correlation coefficient were used, considering a p value < 0.05 and a 95% confidence interval (CI). The SPSS software, version 17.0, was used for data analysis.

RESULTS

Eighty patients diagnosed with drug poisoning were admitted to the emergency department in the study period. Out of all patients, 8 were excluded due to errors in diagnosis coding, so a total of 72 patients were included in the analysis.

Their median age was 16 years old, ranging from 10 to 19 years old. The mean and the mode were also 16 years.

Based on the percent distribution of patients by sex, 72% were girls (n: 52). The female:male

ratio was 2.5:1.

Table 1 shows the frequency distribution of drug poisoning events in the 5 studied periods. A significant increase in the number of visits was observed in 2015; similar numbers were observed in the rest of the years. The differences were not statistically significant ($p= 0.1$, 95% CI: 0.075-0.42).

In relation to the frequency of use by drug group, anxiolytics predominated and were used by 22 of the 72 patients, whereas polydrug use was observed in 18 cases (Table 2).

Regarding the clinical presentation at the time of the visit, little more than half of patients (n: 39) were asymptomatic, whereas 24 had neurological symptoms (lethargy, dizziness, depression of consciousness, sleep tendency); 7, gastrointestinal symptoms (vomiting, abdominal pain), and only 2, cardiovascular symptoms (tachycardia, hypotension).

Out of all patients, 95% (n: 68) referred a suicidal intention. Of them, 55% had a history of suicide attempt. When compared by age group, adolescents older than 15 years showed a higher percentage of suicidal attempt as a cause of drug poisoning ($p= 0.037$, 95% CI: 0.034-0.041) and a higher proportion of history of suicidal attempt ($p= 0.034$, 95% CI: 0.032-0.04). No significant differences were observed by sex ($p= 0.798$, 95% CI: 0.798-0.806).

TABLE 1. Frequency distribution by study period

Period	Visits by sex		
	Female (n)	Male (n)	Total (n%)
2012	8	5	13 (18%)
2013	5	6	11 (15%)
2014	14	1	15 (21%)
2015	17	5	22 (31%)
2016	8	3	11 (15%)

TABLE 2. Frequency distribution by drug group involved in drug poisoning, expressed in percentage

Type of drug	Frequency of use (n%)
Anxiolytics	22 (30%)
Analgesics	10 (14%)
Antihypertensive drugs	2 (3%)
Allergy medicines	3 (4%)
Stimulant drugs	2 (3%)
Antidepressants	2 (3%)
Antibiotics	1 (1.5%)
Medication	18 (25%)
Unknown	7 (9.5%)
Others	5 (7%)

Family conflicts were the most important reason given when asked for the reason to do it (49%). Other reasons were school conflicts (10%) and couple conflicts (9%).

Based on the results, 42% of patients (N: 30) required admission to the pediatric care unit or the clinical care unit, depending on the patient's age, and the length of stay was 2.5 days in average; no significant differences were observed between sexes ($p = 0.054$, 95% CI: 0.03-1.98). Only 1 patient required hospitalization in the intensive care unit and achieved an adequate clinical course. No deaths were recorded.

DISCUSSION

Visits due to drug poisoning were mostly related to the female sex, which was consistent with what had been observed in other studies that found a female:male ratio of 3:1.^{4,5} In terms of age, most patients were late adolescents, which was in accordance with prior publications that pointed out that the 15-19-year-old population predominated.^{6,7}

Psychotropic drugs were the most commonly used ones; among these, anxiolytics prevailed. Reports have been uniform in pointing out that these are the most commonly used drugs in the studied situation.^{4,6}

It is important to note the large percentage of patients who stated that they had taken the drugs with a suicidal intention. In a study conducted at Hospital Universitario Ramón y Cajal in Madrid, 83.8% of poisonings were voluntary.⁸ Likewise, a study carried out between 2009 and 2011 at a hospital in Turkey found a 92% of voluntary poisonings.⁹

Accidental poisoning events usually occur during childhood, whereas in the case of adolescents, they mostly do it intentionally.¹⁰

The most interesting piece of information is the large number of patients who had a history of suicide attempt, either with drugs or by other means. The rate of repeat suicide attempt among adolescents is approximately 6-14% in the first year of follow-up according to previous studies.¹¹ Our study showed higher rates, similar to those observed in regional studies, such as the study conducted in the city of Córdoba in 2006, which found that 68.8% of youth had had a prior attempt.¹² Similarly, in a study carried out in the city of Santiago de Chile in 2012, repeat attempts accounted for 51% of the cases.¹³

It has been observed that the frequency of poisonings does not follow an increasing pattern

over the years, given that results were varied when each study period was analyzed. This is probably due to errors in diagnosis coding, which may have left cases of drug poisoning out of the study.

The limitations of this study are its descriptive and retrospective nature and the small case series. However, considering the population characteristics of the city of Bahía Blanca, it could be stated that the number of adolescents who had a drug poisoning event was substantial.

Future prospective studies on this topic using qualitative methods are required so as to further investigate the aspects related to adolescents.

CONCLUSION

In this study, it is worth noting the prevalence of female patients attending the emergency department due to drug poisoning. Anxiolytics were the most commonly used drugs, and an important percentage of patients had a history of prior drug poisonings. **n**

REFERENCES

1. Fernández-Barocio F, Sánchez-Villegas MCS. Epidemiología de las intoxicaciones en el servicio de urgencias pediátricas de un hospital de tercer nivel. Reporte de cinco años. *Archivos de Medicina de Urgenc de Méx* 2013; 5(1):18-24.
2. Programa Nacional de Salud Integral en la Adolescencia. Situación de la salud de las y los adolescentes en la Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud - UNICEF; 2016. [Accessed on: December 27th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000872cnt-linea-base-adolescencia-2016.pdf>.
3. Galvis Pérez A, Ospina Díaz JM, Manrique Abril FG. Caracterización de la intoxicación exógena en niños y adolescentes en Sogamoso, Boyacá durante el período de 2010 a 2013. *Medicas UIS* 2014; 27(1):9-16.
4. Dessauer B, Ortiz P, Hinojosa T, et al. Intento de suicidio vía ingesta de fármacos en niños. *Rev Chil Pediatr* 2011; 82(1):42-8.
5. Zöhre E, Ayrik C, Bozkurt S, et al. Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to the Emergency Medicine. *Arch Iran Med* 2015; 18(2):117-22.
6. Prada DB, Evangelista M, Piola JC. Tentativas de suicidio con tóxicos en adolescentes en Rosario, Argentina. 1990-1998. *Brazilian Pediatric News* 2002; 4(3):1-11.
7. Pringle K, Caupp S, Shi J, et al. Analysis of intentional drug poisonings using Ohio Poison Control Center Data, 2002-2014. *Clin Toxicol (Phila)* 2017; 55(7):652-8.
8. Medina González L, Fuentes Ferrer ME, Suárez Llanos JP, Arranz Peña MI, et al. Epidemiología de las intoxicaciones medicamentosas durante un año en el Hospital Universitario Ramón y Cajal. *Rev Clin Esp* 2008; 208(9):432-6.
9. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, et al. Causes of poisoning in patients evaluated in a hospital emergency department in Konya, Turkey. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(9):1042-8.
10. Cuesta-Revé D. Aspectos epidemiológicos del suicidio en adolescentes. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(2):72-7.
11. Poblete R, Morell I, Cabrera D, et al. Intoxicación medicamentosa voluntaria: un paciente, dos problemas. *Rev Chil Med Intensiva* 2008; 23(2):85-93.

12. Bella M, Fernández R, Willington JM. Identificación de factores de riesgo en intentos de suicidio en niños y adolescentes. *Rev Argent Salud Pública* 2010; 1(3):24-9.
13. Inzunza C, Navia F, Catalán P, et al. Conducta suicida en niños y adolescentes ingresados en un hospital general. Análisis descriptivo. *Rev Med Chile* 2012; 140(6): 751-62.

Consideraciones médico-odontológicas en la atención del niño con celulitis facial odontogénica. Una patología de interés para pediatras y odontopediatras

Medical-dental considerations in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin. A disease of interest for pediatricians and pediatric dentists

Od. Claudia Giunta Crescente^a, Dra. Milagro Soto de Facchin^a y
Od. Andreína M. Acevedo Rodríguez^a

RESUMEN

La infección odontogénica es una infección polimicrobiana y mixta (aerobios/anaerobios). Comprende diversos cuadros clínicos, cuya importancia deriva de su frecuencia y gravedad potencial. Es el tipo de infección más frecuente en la cavidad bucal y su tratamiento supone hasta el 10% del total de prescripciones de antibióticos. La celulitis facial es una inflamación difusa de los tejidos blandos que no está circunscrita o limitada a una región y tiende a diseminarse. El objetivo de esta revisión es actualizar las consideraciones para la atención del niño con celulitis facial de origen dental y el manejo multidisciplinario entre el odontólogo y el pediatra.

Palabras clave: celulitis facial odontogénica, atención, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e548>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e548>

Cómo citar: Giunta Crescente C, Soto de Facchin M, Acevedo Rodríguez AM. Consideraciones médico-odontológicas en la atención del niño con celulitis facial odontogénica. Una patología de interés para pediatras y odontopediatras. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e548-e553.

a. Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo (UC), Venezuela.

Correspondencia:
Od. Claudia Giunta:
claudiagiunta3@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2017
Aceptado: 11-1-2018

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las infecciones de la cavidad bucal son odontogénicas habitualmente, locales y circunscritas, pero, en ocasiones, pueden propagarse por continuidad y acceder a los tejidos profundos o, más raramente, diseminarse a distancia por vía linfática/hematógena y alcanzar órganos más alejados, lo que da lugar, en uno y otro caso, a procesos de mayor gravedad.¹

La celulitis odontogénica es una inflamación aguda, profunda y difusa del tejido celular subcutáneo que se extiende por los espacios entre el tejido celular a más de una región anatómica, espacios tisulares y a lo largo de los planos aponeuróticos, a causa de la infección de uno o varios dientes o de patologías asociadas al tejido dentario o de sostén.²

Clínicamente, se manifiesta de forma muy variable, desde un proceso inocuo bien delimitado hasta un cuadro clínico progresivo y difuso, que puede ocasionar complicaciones. Cuando se palpa la celulitis en fase temprana, es de consistencia blanda, suave y con signos inflamatorios; los bordes del área inflamatoria son indefinidos y, algunas veces, no hay elevación de la epidermis subyacente. En la fase avanzada, el área afectada adquiere una consistencia indurada.²

Al momento del examen intrabucal, se evalúa el grado de apertura bucal, la cual se puede ver limitada por presencia de dolor y trismus. Entre las características clínicas, se puede observar borramiento del surco y movilidad o extrusión dentaria.²

Los síntomas generales de las infecciones de la región de la cabeza y el cuello son variables. La sepsis se manifiesta con apatía, debilidad, malestar, picos febriles, sudoración, pulso filiforme, leucocitosis y, en ocasiones, considerable anemia secundaria. El espasmo o

inmovilización de los músculos contiguos origina trismo, tortícolis y rigidez. El compromiso neural provoca dolor en el nervio sensitivo afectado y parálisis de los nervios motores. También pueden ocurrir disfagia, disfonía y afonía, según el sitio de la infección.¹

El tratamiento de la celulitis facial odontogénica en niños está en relación con las condiciones del estado general del paciente y el estado evolutivo del cuadro clínico. El control y la eliminación del agente causal es el objetivo principal, que, en algunos casos, requiere de la atención del médico especialista en pediatría para el tratamiento hospitalario del paciente.³

Etiología

La etiopatogenia de la celulitis facial odontogénica es producida por la afección de estructuras dentarias y periodontales. La causa principal es la caries dental no tratada a tiempo, la cual conduce a la afección pulpar; generalmente, la necrosis pulpar de la estructura dentaria involucrada.² Se encuentra condicionada por dos factores: la extraordinaria virulencia del microorganismo que la produce y el estado inmunosuprimido del que la padece.³

Las infecciones odontogénicas son habituales en la población pediátrica, en especial, en niños menores de 6 años, y se presentan en el sexo masculino con mayor frecuencia. En este sentido, la celulitis facial ha tenido un aumento en su prevalencia en las últimas décadas. La determinación del sitio etiológico primario y los microorganismos responsables de la infección puede ser difícil, debido a la proximidad íntima de la piel, los dientes, las glándulas salivales, los senos y el conducto auditivo. La flora microbiana y el sitio de origen de una infección pueden variar y deben determinarse para que el régimen del tratamiento más eficaz pueda comenzarse. La celulitis facial odontogénica en niños es similar a la del adulto, aunque, en el paciente pediátrico, se tendrán consideraciones especiales, ya que presenta una evolución aguda por la facilidad de diseminarse a planos profundos.⁴

El sistema inmunológico local de la mucosa bucal tiene un papel protagónico en los procesos de defensa del organismo. Un gran número de células mononucleares inmunocompetentes han sido encontradas en las superficies de la mucosa bucal. Los linfocitos B y las células plasmáticas, con la ayuda de algunos linfocitos T, localmente sintetizan inmunoglobulinas: IgA, IgE y pequeñas cantidades de IgG e IgM, de

manera independiente del sistema inmunológico sistémico. Estas inmunoglobulinas son parte de la primera línea de defensa en la mucosa bucal.⁵

Ante una agresión microbiana a los tejidos, existen mecanismos inespecíficos que generan una respuesta inflamatoria. Estos consisten en la liberación de mediadores, cambios vasculares (vasodilatación y vasopermeabilidad), exudado celular, activación de leucocitos, principalmente, de polimorfonucleares. Cuando esta reacción inflamatoria continúa, aparecen células mononucleares (monocitos y linfocitos) y la subsiguiente formación de tejido de granulación.^{5,6}

En el proceso inflamatorio, puede complejizarse el cuadro con dependencia de la magnitud de la agresión microbiana y la capacidad defensiva del organismo. Esto puede generar una respuesta inflamatoria sistémica que conduce, en ocasiones, al *shock* séptico, a la falla multiorgánica y, finalmente, a la muerte.⁶

Microorganismos implicados en la celulitis facial odontogénica

Si se dan las condiciones favorables (determinadas situaciones metabólicas, lesión mucosa, inmunosupresión, desequilibrio del ecosistema microbiano, etc.), los microorganismos comensales orales pueden convertirse en patógenos oportunistas. Por lo tanto, las bacterias que se aíslan en la infección odontogénica son las mismas que componen la microbiota.⁶

Las infecciones de la cavidad bucal pueden ser bacterianas, micóticas o virales. Las infecciones odontogénicas tienden a ser mixtas, anaerobias y aerobias, a pesar de que los microorganismos anaerobios predominan.⁷⁻¹⁰

Los microorganismos más frecuentemente implicados son Gram (+) aerobios facultativos de tipo estreptococo y Gram (-) estrictos, como *Prevotella*, porfiromonas y fusobacterias.¹¹

Los agentes bacterianos que con mayor frecuencia están implicados en las infecciones odontogénicas son el *Streptococcus mutans* (24,5%), *Porphyromonas gingivalis* (23,6%), *Porphyromonas endodontalis* (18,2%). Debido a sus factores virulentos, al tipo de metabolismo bacteriano y a los requerimientos nutricionales del paciente, se convierten en los agentes causales más importantes el *Streptococcus salivarius* (10,1%) y el *Streptococcus sanguis* (8,2%).^{12,13}

Por su parte, Leitao, Pedemonte, Basili, en su estudio de acción microbiana en niños y adultos, encontraron que las infecciones bucofaciales derivadas de necrosis pulpar en ambos grupos

eran diferentes. Reportaron que las infecciones por aerobios resultaron ser significativamente mayores en los niños (20%), en comparación con los adultos (10%), por anaerobios en adultos (40%) e inexistente en niños (0%) y que las infecciones mixtas eran predominantes en ambos grupos (niños: 75%; adultos: 45%).¹²⁻¹⁴

Otro de los microorganismos implicados en la celulitis facial de origen dental en niños es el *Streptococcus pyogenes*, en ocasiones, asociado a otros microorganismos presentes en la flora bacteriana bucal.¹⁵

Entre los factores que influyen la diseminación de la infección, se encuentran los siguientes:

1. Factores generales

- Disminución de la inmunidad: la proliferación y diseminación bacteriana se hacen más rápidas en el caso de pacientes sistémicamente comprometidos (ejemplo: diabéticos no controlados), en los cuales la resistencia se encuentra disminuida, aunque la cantidad de microorganismos no sea alta y su virulencia no sea significativa.¹⁶
- La virulencia: está dada por las cualidades del microorganismo, que favorecen la invasividad, mediante la producción de enzimas líticas, endotoxinas y exotoxinas.¹⁶
- La cantidad de bacterias: es importante, ya que, en el foco inicial, influye en la magnitud de la infección; simultáneamente, aumenta la capacidad de vencer los mecanismos de defensa del huésped y se eleva la concentración de productos tóxicos.¹⁶⁻¹⁸

2. Factores locales

- El hueso alveolar constituye la primera barrera de tipo local. La infección se disemina de manera radial y se relaciona posteriormente con el periostio, el cual es más desarrollado en el hueso mandibular que en el maxilar. En la mayoría de los casos, la infección se extiende a los tejidos blandos subyacentes; la disposición anatómica de los músculos y aponeurosis determina el siguiente sitio de localización.¹⁶

Posibles complicaciones si la celulitis facial odontogénica no es tratada de forma adecuada

La mayor parte de las infecciones odontogénicas suelen tratarse en forma adecuada con pocas complicaciones; sin embargo, si se diseminan, provocan complicaciones graves e incluso la muerte.⁸

Entre las complicaciones, se encuentran sinusitis odontogénica, infecciones periorbitarias,

trombosis del seno cavernoso, endocarditis bacteriana, angina de Ludwig, fascitis necrosante cervicofacial, absceso cerebral, meningitis, mediastinitis, septicemia, encefalitis gangrenosa, neumonía gangrenosa, tromboflebitis de las venas yugulares, edema de glotis.^{17,18}

Las complicaciones de esta patología dependerán directamente del cuadro general del paciente, del sistema inmunológico y de la presencia o no de una enfermedad sistémica, que agravaría el proceso. La celulitis facial odontogénica en niños se caracteriza por la rapidez del proceso séptico inducida por la amplitud de los espacios medulares, que genera riesgo vital. Puede ocasionar convulsiones, fiebre elevada con daño cerebral. El paciente puede presentar un cuadro de deshidratación marcada por las características propias del niño. Además, se pueden afectar los centros de crecimiento esquelético.¹⁸

Los pacientes deben ser remitidos a un centro hospitalario para recibir cuidados médico-quirúrgicos especializados cuando se incluya alguno de los siguientes criterios: celulitis de progreso rápido, disnea, disfagia, extensión a espacios profundos, fiebre mayor de 38 °C, trismus intenso de la articulación temporomandibular (ATM), pacientes no colaboradores o incapaces de seguir por sí mismos el tratamiento ambulatorio, fracaso del tratamiento inicial, afección grave al estado general y pacientes inmunocomprometidos.^{12,19}

Han sido reportados casos de pacientes que, por infecciones odontogénicas difusas, llevan a sepsis, que incluyen la región del mediastino y la afección hepática en quienes sufren de enfermedades inmunodepresoras.^{20,21}

En un paciente pediátrico, existen casos en los que la infección no es capaz de restringirse a los tejidos locales y se disemina a lo largo de la vía de menor resistencia, por lo que afecta, en primer lugar, a espacios maxilofaciales superficiales y puede llegar a comprometer espacios anatómicos profundos. Por tal motivo, se hace necesario el conocimiento por parte del personal médico y odontológico del manejo de las infecciones odontogénicas en niños para evitar, en lo posible, alguna de las complicaciones.²²

Dentro de las complicaciones, existen algunas que representan un mayor riesgo letal para el paciente, como la trombosis del seno cavernoso, la cual puede estar causada por un proceso infeccioso o no infeccioso.²²

En las infecciones graves del mediastino, solo un diagnóstico y tratamiento oportuno

puede reducir la alta tasa de mortalidad de esta enfermedad. La mediastinitis necrosante es causada, principalmente, por infecciones orofaríngeas, en especial, por infecciones de origen odontogénico.²³⁻²⁶

Otra de las complicaciones graves es la fascitis necrotizante por *Streptococcus pyogenes*, la cual representa una emergencia quirúrgica con una elevada tasa de mortalidad infantil, por la rápida progresión a *shock* y falla multiorgánica. El reto en esta patología supone realizar un diagnóstico precoz, que suele ser confundida con una infección leve de tejido blando.²⁷

Por último y no menos importante, dentro de las complicaciones graves, se encuentran las infecciones periorbitarias, que pueden originarse por un proceso infeccioso en los maxilares y diseminarse en forma directa, aunque también pueden producirse por vía hematogena. La órbita representa una estructura anatómica parcialmente cerrada con paredes delgadas, ausencia de sistema linfático profundo y un sistema venoso sin válvulas. Una infección orbitaria mal diagnosticada y mal tratada puede dar origen a la trombosis del seno cavernoso, extenderse y producir tromboflebitis de las venas vecinas, lo que ocasiona sensibilidad del globo ocular ante la presión, hipertermia, dolor ocular, ptosis palpebral, etc.²⁸⁻³⁰

Atención multidisciplinaria de la celulitis facial odontogénica en niños

El tratamiento de la celulitis facial odontogénica en niños está en relación con las condiciones del estado general del paciente y el estado evolutivo del cuadro clínico. Para obtener un tratamiento y resolución del cuadro infeccioso, es necesaria la elaboración de la historia clínica, con el correcto diagnóstico de la patología, identificando el agente causal, en este caso, identificando la unidad dentaria que es considerada el foco de infección principal. Se deben emplear los respectivos métodos diagnósticos, como la radiografía periapical, la radiografía panorámica, el examen clínico extrabucal e intrabucal del paciente, la evaluación de las condiciones generales del paciente y, en algunos casos, se amerita la tomografía axial computarizada y la ecografía de partes blandas.^{1,31}

No todas las infecciones odontogénicas requieren terapia antimicrobiana: depende de las características del proceso infeccioso. Generalmente, cuando un niño presenta una celulitis odontogénica, los padres, en un alto

porcentaje, desconocen la causa etiológica; por tal motivo, es trasladado a un centro de salud donde se realizan todos los exámenes de diagnóstico correspondientes para determinar la causa de la infección.¹¹

La terapéutica se basa en dos principios fundamentales: la eliminación de la causa subyacente y el drenaje local o desbridamiento y el uso de los agentes antimicrobianos por vía oral o parenteral.¹²

Si una infección local se deja sin tratar, puede ocurrir la propagación de las enfermedades infecciosas hacia las regiones superiores o inferiores de la cara.³²⁻³⁴ El niño presenta características especiales que aumentan la posibilidad de que esto suceda. Sus características anatómicas y fisiológicas generales son muy variadas debido al amplio rango etario que abarca la odontopediatría.³⁵

Desde el punto de vista local, las características anatómicas de los maxilares infantiles también difieren. La presencia de gérmenes dentarios, la mayor cantidad de hueso esponjoso con espacios medulares amplios y la presencia de centros de crecimiento óseo hacen que la difusión de los procesos infecciosos sea más rápida que en los adultos. El odontopediatra debe tomar en cuenta la evolución de ese paciente y prestar atención a los criterios de alarma que puedan derivar en la necesidad de hospitalización.³⁶

El manejo intrahospitalario está indicado en pacientes que tienen compromiso de más de dos espacios aponeuróticos, no toleran la vía oral y no se resuelve el cuadro infeccioso con manejo clínico ambulatorio.^{1,35}

Se establecen como criterios para la hospitalización de un niño o adolescente con una celulitis odontogénica los siguientes:

- Afectación del estado general y/o paciente inmunocomprometido, como puede ser un paciente diabético, con malnutrición, con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), etc.
- Celulitis rápidamente progresiva.
- Tiempo de evolución, generalmente, más de 24 horas.
- Celulitis que se extiende a espacios faciales profundos.
- Compromiso de la vía área superior (espacio laterofaríngeo, pretraqueal, retrofaríngeo).
- Toque general del paciente con fiebre superior a 38 °C, presencia de disnea y/o disfagia y/o trismus intenso que limita la apertura bucal a menos de 10 mm.
- Paciente o familia no colaboradora o incapaz

de seguir el tratamiento ambulatorio prescrito.

- Fracaso del tratamiento inicial.

Si, al ser evaluado el paciente odontológicamente, se determina que presenta alguno de los criterios para ser hospitalizado, se debe realizar la interconsulta con el médico pediatra para ser evaluado en dicha área, para estabilizarlo y que se restablezca su soporte médico y nutricional, la administración de líquidos y electrolitos y el inicio de terapia antibiótica y analgésica, de acuerdo con los tejidos comprometidos.³⁶

Odontológicamente, en las infecciones de origen odontogénico en niños, tanto en la dentición primaria como en la permanente joven, el tratamiento local es prioritario. Este consiste en la apertura cameral (drenaje dentario) del diente involucrado, con o sin la limpieza de los conductos, para permitir la salida o drenaje del contenido purulento, si lo hubiese. Si el tratamiento local no se realiza y únicamente se administran antimicrobianos, se estará disminuyendo la virulencia del proceso, que se reagudizará al suspender la medicación.³⁷

Luego de solucionar el cuadro agudo de la infección odontogénica, se decide si el tratamiento definitivo es la conservación de la unidad dentaria mediante una pulpectomía no vital más la restauración definitiva o la exodoncia; esto dependerá del estudio radiográfico de la unidad dentaria.³⁷

Históricamente, los betalactámicos constituyeron los agentes de primera línea en los tratamientos de las infecciones odontogénicas. La penicilina G cristalina (parenteral) y la penicilina V (oral) son altamente eficaces, ya que gran parte de las bacterias son sensibles a ellas; sin embargo, los géneros *Prevotella*, *Bacteroides* y otros microorganismos son productores de enzimas resistentes a penicilinas. En este escenario, las aminopenicilinas asociadas a inhibidores (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam) constituyen la primera opción terapéutica en la mayoría de las infecciones de origen dental y sus complicaciones, siempre y cuando el paciente no presente hipersensibilidad a la penicilina.³

Existe otra clasificación de ingreso hospitalario de las infecciones odontogénicas en niños y adolescentes:

1. Infecciones odontogénicas leves: amoxicilina + ácido clavulánico por vía oral.³⁸
2. Celulitis y flemones faciales: amoxicilina + ácido clavulánico por vía oral (si no hay

respuesta a través de la vía oral o existe una rápida progresión de la infección, se trata de forma alternativa con clindamicina intravenosa).³⁸

3. Celulitis faciales graves: amoxicilina + ácido clavulánico intravenoso a razón de 100 mg/kg/día.

En algunos países, no hay presentación en solución oral para la clindamicina, lo que representa un inconveniente en odontopediatría y en el área de pediatría; por tal motivo, en estos casos, se indica la administración por vía parenteral de este antibiótico si el paciente presenta hipersensibilidad a la penicilina.^{37,38}

CONCLUSIONES

Establecer un diagnóstico precoz y correcto de las infecciones faciales odontogénicas por parte del pediatra de atención primaria, el correcto uso de antibióticos y la realización del tratamiento odontológico son clave para la resolución rápida de esta afección. Fundamentalmente, deben remitirse para considerar su ingreso los pacientes con celulitis facial odontogénica de progresión rápida, con trismus, afectación general o fracaso del tratamiento antibiótico por vía oral. El diagnóstico y tratamiento hospitalario a tiempo pueden evitar la aparición de complicaciones graves.

Es indispensable la presencia del odontopediatra a nivel intrahospitalario, debido a la alta prevalencia de este tipo de patologías y las complicaciones que pueden surgir si no se trata de forma adecuada.

Se recomienda investigar más sobre este tema e insistir en la higiene bucal y las revisiones odontológicas en forma periódica, que son esenciales para prevenir y tratar la caries y la enfermedad periodontal, y evitar su progreso. ■

REFERENCIAS

1. Batista Sánchez T, Martínez Chacón M, Rojas Escobar R, et al. Celulitis facial odontogénica en pacientes del Hospital Lenin de Holguín. *CCM* 2017;21(2):34-6.
2. Grandas Ramírez AL, Velásquez Cuchia S. Prevalencia de celulitis odontogénica en pacientes de 0 a 18 años que asistieron a la Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia de Bogotá entre Febrero de 2009 a Febrero de 2011. *Acta Odontol Col* 2012; 2(1):71-85.
3. Zambrano G, Rondón R, Guerra ME. Diente más afectado por la celulitis facial de origen odontogénico en niños venezolanos. *Rev Odontopediatr Latinoam* 2016;6(2):81-9.
4. Kara A, Ozsurekci Y, Tekcicek M, et al. Length of hospital stay an management of facial cellulitis of odontogenic origin in children. *Pediatr Dent* 2014;36(1):e18-22.
5. Michael J, Hibbert S. Presentation and management of facial swellings of odontogenic origin in children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014;15(4):259-68.

6. Lin Y, Lu P. Retrospective study of pediatric facial cellulitis of odontogenic origin. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):339-42.
7. Wang J, Ahani A, Pogrel MA. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(6):646-9.
8. García Villarmet C, De la Teja Ángeles E, Ceballos Hernández H, et al. Infecciones faciales odontogénicas: Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2007;28(3):95-100.
9. Unkel JH, McKibben DH, Feston SJ, et al. Comparison of odontogenic and nonodontogenic facial cellulitis in a pediatric hospital population. *Pediatr Dent* 1997;19(8):476-9.
10. De la Teja AE, Escudero CA, Elías MG. Infecciones Odontogénicas. *Acta Pediatr Mex* 1999;4(5):208-10.
11. Gutiérrez Pérez JL, Perea Pérez EJ, Romero Ruiz M, et al. Infecciones orofaciales de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal (Ed Impr)* 2004;9(4):280-7.
12. Acosta MG, Bolívar M, Nuñez N. Manejo de infecciones odontogénicas en niños. Revisión de la literatura. *Rev AMOP* 2017;29(2):52-8.
13. Leitao A, Pedemonte T, Basili E. Microorganismos predominantes en abscesos odontológicos de adultos y niños. *Rev Dent Chile* 2004;95(2):29-33.
14. Domínguez Guerra S, Machín Hernández A, Paredes Suárez M, et al. Comportamiento de la celulitis cervicofacial en una comunidad venezolana. *Rev Ciencias Médicas* 2012;16(2):78-81.
15. Sánchez Saldaña L. Celulitis facial odontogénica en niños. *Dermatol Peru* 2012;23(2):72.
16. Chura N. Celulitis cervicofacial de origen dentario. *Rev Act Clin Med* 2010;1(3):40-5.
17. Salazar M. Infecciones osteoarticulares y de piel. En González SN, Torales TA, Gómez BD. *Infectología clínica pediátrica*. 7.ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. Págs.3-31.
18. Maestre JR. Infecciones bacterianas mixtas de la cavidad oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(2):98-101.
19. De Vicente-Rodríguez JC. Celulitis maxilofaciales. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9(Suppl):S126-38.
20. Juncar M, Popa AR, Lung T, et al. Septic metástasis of supuration of odontogenic origin. *Chirurgia (Bucur)* 2011;106(3):359-64.
21. Azenha MR, Homs G, García IR Jr. Multiple brain abscess from dental origin: case report and literatura review. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16(4):393-97.
22. Navazo Eguía A, Clemente García A, García Vicario F, et al. Tromboflebitis del seno cavernoso. A propósito de un caso. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla León Cantab La Rioja* 2010;1(16):1-8.
23. Pérez RA, Cueto RG, Escosura RG, et al. Mediastinitis necrosante descendente. Resultados del tratamiento médico-quirúrgico en 17 casos. *Gac Med Mex* 2003;139(3):199-204.
24. Adelsdorfer Orellana C, Zuñiga González C, Díaz Díaz P, et al. Manejo agresivo en mediastinitis necrotizante descendente. *Rev Chil Cir* 2005;57(3):245-50.
25. Lizardo-Castro G, García D. ¿Qué debemos saber hoy en día de la fascitis necrotizante? A propósito de 2 casos. *Rev Med Hondur* 2011;79(4):203-7.
26. Comité Nacional de Infectología. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):96-102.
27. Rodríguez Lorenzo A, Midón Míguez J, Martelo Villar F. Síndrome del shock tóxico estreptocócico tras fascitis necrotizante por estreptococo pyogenes. *Cir Plast Iberolatinoam* 2007;33(4):257-62.
28. La Orden Izquierdo E, Ruiz Jiménez M, Blázquez Fernández JA, et al. Revisión de celulitis periorbitaria y orbitaria. Experiencia de 15 años. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11(44):597-606.
29. Jiménez Y, Bagán JV, Murillo J, et al. Infecciones Odontogénicas. Complicaciones. Manifestaciones sistémicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9(Suppl):S139-47.
30. Rodríguez Calzadilla M, García Vázquez M, Contreras Espuny M, et al. Enfisema periorbitario secundario a procedimiento dental: reporte de un caso revisión de la literatura. *Rev Mex Oftalmol*. 2017. [Acceso: 12 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451917300859>.
31. Medina Vega LD, Martín Pino J, Portal Fernández W, et al. Utilización de la moxibustión en el tratamiento de la celulitis facial odontogénica. *Acta Odontol Venez* 2006;44(1):65-9.
32. Maestre Vera JR. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9(Suppl):S19-31.
33. Dodson TB, Perrott DH, Kaban LB. Pediatric maxillofacial infections: A retrospective study of 113 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47(4):327-30.
34. Fine DH, Hammond BF, Loesche WJ. Clinical use of antibiotics in dental practice. *Int J Antimicrob Agents* 1998;9(4):235-8.
35. Caviglia I, Techera A, García G. Terapias antimicrobianas en infecciones odontogénicas en niños y adolescentes. Revisión de la literatura y recomendaciones para la clínica. *Odontostomatología* 2016;18(27):46-9.
36. Bascones Martínez A, Aguirre Urizar JM, Bermejo Fenoll A, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9(5):363-76.
37. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):676-85.
38. Costales González C, Zafra Anta MA, Alfaro Iznola C, et al. Ingresos por celulitis facial odontogénica en un hospital de Madrid. Características clínicas y tratamiento. *Acta Pediatr Esp*. 2015;73(7):e158-64.

Medical-dental considerations in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin. A disease of interest for pediatricians and pediatric dentists

Claudia Giunta Crescente, Dentist^a, Milagro Soto de Facchin, M.D.^a and
Andreína M. Acevedo Rodríguez, Dentist^a

ABSTRACT

An odontogenic infection is a polymicrobial, mixed infection (aerobic and anaerobic bacteria). It comprises various clinical conditions, whose importance varies depending on their frequency and potential severity. It is the most common type of oral infection and its treatment involves up to 10% of all antibiotic prescriptions. Facial cellulitis is a diffuse inflammation of soft tissue that is not confined or limited to a specific region and tends to spread. The objective of this review is to update the aspects considered in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin and the multidisciplinary management between dentists and pediatricians.

Key words: facial cellulitis of odontogenic origin, care, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e548>

To cite: Giunta Crescente C, Soto de Facchin M, Acevedo Rodríguez AM. Medical-dental considerations in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin. A disease of interest for pediatricians and pediatric dentists. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e548-e553.

INTRODUCTION

Most oral infections are usually of odontogenic origin and take place at a local, confined level, but they may sometimes spread by direct continuity and access deep tissue or, more rarely, spread via hematogenous or lymphatic routes and reach distant organs, which results in more severe processes.¹

Cellulitis of odontogenic origin is an acute, deep, and diffuse inflammation of the subcutaneous tissue that spreads through the spaces between the tissue cells to several anatomic regions, tissue spaces, and throughout the aponeurotic plane because of the infection of one or several teeth or due to dental

or supportive tissue-associated pathologies.²

It has various clinical presentations, from a harmless, isolated process to a progressive, diffuse clinical condition that may cause complications. If cellulitis is detected at an early stage, it usually has a soft and smooth consistency with inflammatory signs, its edges are poorly-defined and, sometimes, the underlying epidermis is not raised up. In the advanced stage, the area is indurated.²

The intraoral examination includes assessing the level of mouth opening, which may be restricted by the presence of pain and trismus. The clinical characteristics include cleft effacement and tooth mobility or extrusion.²

The general symptoms of head and neck infections vary. Sepsis presents with apathy, weakness, discomfort, fever spikes, sweating, thready pulse, leukocytosis and, sometimes, marked secondary anemia. Muscle spasm or immobilization of adjacent muscles causes trismus, torticollis, and stiffness. Neural involvement causes pain in the affected sensory nerve and motor nerve paralysis. Dysphagia, dysphonia, and aphonia may also occur, depending on the site of infection.¹

The treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children depends on the patient's general status and the course of the clinical condition. The main objective is to control and eliminate the causative agent, which, in some cases, requires the specialized care of a pediatrician and hospital management.³

a. School of Dentistry,
Universidad de
Carabobo (UC),
Venezuela.

E-mail address:
Claudia Giunta, Dentist:
claudiagiunta3@
hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-10-2017
Accepted: 1-11-2018

ETIOLOGY

The etiopathogenesis of facial cellulitis of odontogenic origin is an illness in the dental and periodontal structures. The main cause is a dental cavity that was not treated in time, which compromises the pulp, in general, pulp necrosis of the affected dental structure.² It is conditioned by two factors: the great virulence of the causative agent and the immunocompromised status of the patient.³

Odontogenic infections are frequent in the pediatric population, especially among children younger than 6 years and, most commonly, boys. In this regard, the prevalence of facial cellulitis has increased in the past decades. Establishing the primary infection site and the causative agents may be challenging due to the proximity of the intimal layer, teeth, salivary glands, sinuses, and ear canal. The microbial flora and the site of origin of the infection may vary and should be determined so that the most effective treatment regimen may be instituted. Facial cellulitis of odontogenic origin in children is similar to that in adults; however, pediatric patients deserve special considerations due to their acute course resulting from the easy dissemination to deep spaces.⁴

The local immune system of the oral mucosa plays a key role in the body's defense mechanisms. A large number of immunocompetent mononuclear cells have been found on the surface of oral mucosa. B and plasma cells, with the help of some T cells, are responsible for immunoglobulin synthesis at a local level: IgA, IgE, and small amounts of IgG and IgM, regardless of the systemic immune system. These immunoglobulins are part of the first line of defense of the oral mucosa.⁵

In the case of microbial aggression against the tissue, non-specific mechanisms react by causing an inflammatory response. These include the release of mediators, vascular changes (vasodilation and vasopermeability), cell exudate, and leukocyte activation, mainly polymorphs. If such inflammatory reaction continues, mononuclear cells (monocytes and lymphocytes) develop and granulation tissue forms subsequently.^{5,6}

In the inflammatory process, the condition may be complicated depending on the relevance of the microbial aggression and the body's defense ability. This may cause a systemic inflammatory response which, sometimes, leads to septic shock, multiple organ failure, and finally, death.⁶

Microorganisms involved in facial cellulitis of odontogenic origin

If conditions are favorable (certain metabolic circumstances, mucosal injury, immunocompromise, microbial ecosystem imbalance, etc.), oral commensal microorganisms may turn into opportunistic pathogens. Therefore, the bacteria isolated in an odontogenic infection are the same that make up the microbiota.⁶

Oral infections may be bacterial, fungal, or viral. Odontogenic infections tend to be mixed (aerobic and anaerobic bacteria), although anaerobic microorganisms prevail.⁷⁻¹⁰

The most common microorganisms involved are *Streptococcus*-like facultative Gram-positive aerobic organisms and strict Gram-negative organisms such as *Prevotella*, *Porphyromonas* and *Fusobacterium*.¹¹

The most common bacterial agents involved in odontogenic infections are *Streptococcus mutans* (24.5%), *Porphyromonas gingivalis* (23.6%), and *Porphyromonas endodontalis* (18.2%). Depending on virulence factors, bacterial metabolism, and the patient's nutritional requirements, the most relevant causative agents are *Streptococcus salivarius* (10.1%) and *Streptococcus sanguis* (8.2%).^{12,13}

On their side, Leitao, Pedemonte, and Basili, in their study on microbial action in children and adults, found differences in orofacial infections caused by pulp necrosis in both groups. They reported that aerobic infections were significantly more common in children (20%) compared to adults (10%), that anaerobic infections were significantly more frequent in adults (40%) and nonexistent in children (0%), and that mixed infections predominated in both groups (children: 75%; adults: 45%).¹²⁻¹⁴

Another microorganism involved in facial cellulitis of odontogenic origin in children is *Streptococcus pyogenes*, sometimes in association with other microorganisms present in the oral bacterial flora.¹⁵

The following factors contribute to infection dissemination:

General factors

- Reduced immunity: bacterial growth and dissemination are faster in the case of systemically compromised patients (e.g., those with uncontrolled diabetes), whose resistance is reduced, even if the number of microorganisms is not high and their virulence, insignificant.¹⁶

- Virulence: it depends on the microorganism's qualities, which favor invasiveness through the production of lytic enzymes, endotoxins, and exotoxins.¹⁶
- Number of bacteria: it is important because, in the primary source of infection, it affects the size of the infection; at the same time, it increases the ability to defeat the host's defense mechanisms and the level of toxic substances.¹⁶⁻¹⁸

Local factors

- The alveolar bone is the primary local barrier. The infection spreads radially and subsequently relates to the periosteum, which is more developed in the mandible than in the maxilla. In most cases, the infection spreads to the underlying soft tissue; the anatomical disposition of muscles and aponeuroses determines the next infection site.¹⁶

Potential complications if facial cellulitis of odontogenic origin is not treated adequately

Most odontogenic infections are usually managed adequately with few complications; however, if they disseminate, they may cause severe complications, including death.⁸

These include odontogenic sinusitis, periorbital infections, cavernous sinus thrombosis, bacterial endocarditis, Ludwig's angina, cervicofacial necrotizing fasciitis, brain abscess, meningitis, mediastinitis, septicemia, gangrenous encephalitis, gangrenous pneumonia, thrombophlebitis of the jugular veins, edema of glottis.^{17,18}

The complications of this pathology will directly depend on the patient's general status and immune system, and the presence or absence of a systemic disease, which may worsen the process. Facial cellulitis of odontogenic origin in children is characterized by the speed of the septic process induced by the extent of the medullary spaces, which is life-threatening. It may cause seizures and high fever with brain damage. The child may have dehydration depending on his/her own characteristics. In addition, skeletal growth centers may be affected.¹⁸

Patients may be referred to a hospital for specialized medical-surgical care if any of the following criteria is observed: rapidly progressing cellulitis, dyspnea, dysphagia, dissemination to deep spaces, fever higher than 38 °C, severe trismus of the temporomandibular joint (TMJ), patients who do not collaborate or are unable

to follow an outpatient treatment on their own, initial treatment failure, severe general status compromise, and immunocompromised patients.^{12,19}

Some patients have been reported to have diffuse odontogenic infections, which leads to sepsis, including the mediastinum, and liver disease in those with immunocompromising conditions.^{20,21}

In a pediatric patient, the infection may not be confined to the local tissues and spread through the less resistant route, therefore affecting the superficial maxillofacial spaces in the first place and even compromising deep anatomical spaces. For this reason, it is necessary for health care providers and dentists to know how to manage odontogenic infections in children so as to avoid complications, if possible.²²

Some of the complications account for a higher life threatening risk for the patient, such as cavernous sinus thrombosis, which may be caused by an infectious or non-infectious process.²²

In severe infections of the mediastinum, only a timely diagnosis and treatment may reduce the high mortality rate of this disease. Necrotizing mediastinitis is mostly caused by oropharyngeal infections, especially those of odontogenic origin.²³⁻²⁶

Another severe complication is *Streptococcus pyogenes* necrotizing fasciitis, which implies a surgical emergency with a higher mortality rate among children due to its rapid progression to shock and multiple organ failure. The challenge posed by this disease is making an early diagnosis, since it is usually confused with a mild soft tissue infection.²⁷

Last, but not least, other severe complications include periorbital infections, which may result from an infection of the maxilla that spreads directly, although the hematogenous route is also a possibility. The orbit is a partially closed anatomical structure with thin walls, no deep lymphatic system, and valveless veins. An orbital infection that is misdiagnosed and inadequately treated may lead to cavernous sinus thrombosis and spread and cause thrombophlebitis of adjacent veins, leading to eyeball tenderness, hyperthermia, eye pain, ptosis, etc.²⁸⁻³⁰

Multidisciplinary management of facial cellulitis of odontogenic origin in children

The treatment of facial cellulitis of odontogenic origin in children depends on the patient's general

status and the course of the clinical condition. To treat and resolve the infection, it is necessary to take the patient's history, make an adequate diagnosis, recognize the causative agent, and, in this case, identify the tooth that is considered the main source of infection. The corresponding diagnostic methods should be used, including periapical and panoramic X-rays, an extraoral and intraoral clinical examination of the patient, assessment of the patient's general condition and, in some cases, a computed tomography and soft tissue ultrasound.^{1,31}

Not all odontogenic infections require antibiotic therapy; it depends on the infection characteristics. In general, if a child has odontogenic cellulitis, most parents are unaware of its etiology, and for this reason, the child is referred to a health care center for the corresponding diagnostic tests to look for the cause of infection.¹¹

Treatment is based on two essential principles: elimination of the underlying cause and local draining or debridement together with the use of oral or parenteral antibiotics.¹²

If a local infection remains untreated, it may spread to the upper or lower regions of the face.³²⁻³⁴ Children have special characteristics that increase their chances of this occurring. Their general anatomical and physiological characteristics are highly variable due to the wide age range of patients seen in pediatric dentistry.³⁵

From a local perspective, the maxillae of children also display different anatomical characteristics. The presence of tooth germs, the larger amount of cancellous bone with wider medullary spaces, and the presence of bone growth centers make infections spread more rapidly in children than in adults. The pediatric dentist should consider the patient's clinical course and pay attention to the warning signs that may indicate the need for hospitalization.³⁶

Hospital management is indicated for patients who have more than two aponeurotic spaces affected, those who cannot tolerate oral therapy, and those whose infection cannot be managed in the outpatient clinic.^{1,35}

The following are the hospitalization criteria for a child or adolescent with odontogenic cellulitis:

- General status compromise and/or immunocompromised patient, e.g., a subject with diabetes, malnutrition, human immunodeficiency virus (HIV), etc.
- Rapidly progressing cellulitis.

- Time elapsed, in general, more than 24 hours.
- Cellulitis spreading to deep facial spaces.
- Upper airway involvement (parapharyngeal, pretracheal, retropharyngeal spaces).
- Fever higher than 38 °C, dyspnea and/or dysphagia and/or severe trismus restricting mouth opening to less than 10 mm.
- A patient or family who do not collaborate or are unable to follow the prescribed outpatient treatment.
- Initial treatment failure.

If during the dental examination, it is determined that the patient meets the criteria for hospitalization, a pediatrician should be consulted for an assessment, to stabilize the patient and reinstate medical and nutritional support, administer fluids and electrolytes, and start antibiotic therapy and analgesia depending on the affected tissue.³⁶

From a dental perspective, priority should be given to local treatment in the case of odontogenic infections that affect either the primary teeth of children or the permanent teeth of adolescents. This consists in opening the affected tooth for dental drainage, with or without root canal cleaning, to allow pus content, if any, to drain. If no local treatment is implemented and only antibiotics are given, the infection virulence will be reduced but it may flare-up once the medication is discontinued.³⁷

Once the acute odontogenic infection is resolved, definite treatment should be decided: either keep the tooth with a non-vital pulpectomy plus definite restoration or dental extraction; this will depend on X-ray findings.³⁷

Historically, beta-lactam antibiotics have been the first line treatment for odontogenic infections. Crystalline penicillin G (parenteral) and penicillin V (oral) are highly effective because most bacteria are sensitive to them; however, *Prevotella*, *Bacteroides*, and other microorganisms produce penicillin-resistant enzymes. In this setting, inhibitor-associated aminopenicillins (amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam) are the first therapeutic option in most dental infections and related complications, as long as the patient does not have penicillin hypersensitivity.³

There is another classification for the hospitalization of children and adolescents with odontogenic infections:

1. Mild odontogenic infections: oral amoxicillin + clavulanic acid.³⁸
2. Cellulitis and parulides: oral amoxicillin +

clavulanic acid (if oral treatment shows no response or the infection progresses rapidly, intravenous clindamycin is an alternative for treatment).³⁸

3. Severe facial cellulitis: intravenous amoxicillin + clavulanic acid at 100 mg/kg/day.

In some countries, clindamycin is not available as oral solution, which is a problem in the setting of pediatrics and pediatric dentistry; for this reason, parenteral clindamycin could be administered to patients with penicillin hypersensitivity.^{37,38}

CONCLUSIONS

An early and adequate diagnosis of facial infections of odontogenic origin by the primary care pediatrician, an appropriate antibiotic use, and dental treatment are key for the rapid resolution of this condition. Essentially, patients with rapidly progressing facial cellulitis of odontogenic origin, trismus, general status compromise or oral antibiotic therapy failure should be referred for hospitalization. A timely diagnosis and hospital management may prevent severe complications.

It is imperative to have a pediatric dentist available at the hospital due to the high prevalence of this type of conditions and the complications that may develop if not managed adequately.

Further studies on this topic are required and it is necessary to insist on oral hygiene and periodic dental exams, which are essential to prevent and treat dental cavities and periodontal disease and avoid their progression. ■

REFERENCES

1. Batista Sánchez T, Martínez Chacón M, Rojas Escobar R, et al. Celulitis facial odontogénica en pacientes del Hospital Lenin de Holguín. *CCM* 2017; 21(2):34-6.
2. Grandas Ramírez AL, Velásquez Cuchia S. Prevalencia de celulitis odontogénica en pacientes de 0 a 18 años que asistieron a la Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia de Bogotá entre Febrero de 2009 a Febrero de 2011. *Acta Odontol Col* 2012; 2(1):71-85.
3. Zambrano G, Rondón R, Guerra ME. Diente más afectado por la celulitis facial de origen odontogénico en niños venezolanos. *Rev Odontopediatr Latinoam* 2016; 6(2):81-9.
4. Kara A, Ozsurekci Y, Tekcicek M, et al. Length of hospital stay an management of facial cellulitis of odontogenic origin in children. *Pediatr Dent* 2014; 36(1):e18-22.
5. Michael J, Hibbert S. Presentation and management of facial swellings of odontogenic origin in children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014; 15(4):259-68.
6. Lin Y, Lu P. Retrospective study of pediatric facial cellulitis of odontogenic origin. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(4):339-42.
7. Wang J, Ahani A, Pogrel MA. A five-year retrospective study of odontogenic maxillofacial infections in a large urban public hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(6):646-9.
8. García Villarmet C, De la Teja Ángeles E, Ceballos Hernández H, et al. Infecciones faciales odontogénicas: Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2007; 28(3):95-100.
9. Unkel JH, McKibben DH, Feston SJ, et al. Comparison of odontogenic and nonodontogenic facial cellulitis in a pediatric hospital population. *Pediatr Dent* 1997; 19(8):476-9.
10. De la Teja AE, Escudero CA, Elías MG. Infecciones Odontogénicas. *Acta Pediatr Mex* 1999; 4(5):208-10.
11. Gutiérrez Pérez JL, Perea Pérez EJ, Romero Ruiz M, et al. Infecciones orofaciales de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal (Ed Impr)* 2004; 9(4):280-7.
12. Acosta MG, Bolívar M, Nuñez N. Manejo de infecciones odontogénicas en niños. Revisión de la literatura. *Rev AMOP* 2017; 29(2):52-8.
13. Leitao A, Pedemonte T, Basili E. Microorganismos predominantes en abscesos odontológicos de adultos y niños. *Rev Dent Chile* 2004; 95(2):29-33.
14. Domínguez Guerra S, Machín Hernández A, Paredes Suárez M, et al. Comportamiento de la celulitis cervico-facial en una comunidad venezolana. *Rev Ciencias Médicas* 2012; 16(2):78-81.
15. Sánchez Saldaña L. Celulitis facial odontogénica en niños. *Dermatol Peru* 2012; 23(2):72.
16. Chura N. Celulitis cervicofacial de origen dentario. *Rev Act Clin Med* 2010; 1(3):40-5.
17. Salazar M. Infecciones osteoarticulares y de piel. In González SN, Torales TA, Gómez BD. *Infectología clínica pediátrica*. 7.ma ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2004. Pages 3-31.
18. Maestre JR. Infecciones bacterianas mixtas de la cavidad oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(2):98-101.
19. De Vicente-Rodríguez JC. Celulitis maxilofaciales. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; (9 Suppl):S126-38.
20. Juncar M, Popa AR, Lung T, et al. Septic metástasis of supuration of odontogenic origin. *Chirurgia (Bucur)* 2011; 106(3):359-64.
21. Azenha MR, Homs G, García IR Jr. Multiple brain abscess from dental origin: case report and literatura review. *Oral Maxillofac Surg* 2012; 16(4):393-97.
22. Navazo Eguía A, Clemente García A, García Vicario F, et al. Tromboflebitis del seno cavernoso. A propósito de un caso. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla León Cantab La Rioja* 2010; 1(16):1-8.
23. Pérez RA, Cueto RG, Escosura RG, et al. Mediastinitis necrosante descendente. Resultados del tratamiento médico-quirúrgico en 17 casos. *Gac Med Mex* 2003; 139(3):199-204.
24. Adelsdorfer Orellana C, Zuñiga González C, Díaz Díaz P, et al. Manejo agresivo en mediastinitis necrotizante descendente. *Rev Chil Cir* 2005; 57(3):245-50.
25. Lizardo-Castro G, García D. ¿Qué debemos saber hoy en día de la fascitis necrotizante? A propósito de 2 casos. *Rev Med Hondur* 2011; 79(4):203-7.
26. Comité Nacional de Infectología. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(1):96-102.
27. Rodríguez Lorenzo A, Midón Míguez J, Martelo Villar F. Síndrome del shock tóxico estreptocócico tras fascitis necrotizante por estreptococo pyogenes. *Cir Plast Iberlatinoam* 2007; 33(4):257-62.
28. La Orden Izquierdo E, Ruiz Jiménez M, Blázquez Fernández JA, et al. Revisión de celulitis periorbitaria y orbitaria. Experiencia de 15 años. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009; 11(44):597-606.
29. Jiménez Y, Bagán JV, Murillo J, et al. Infecciones Odontogénicas. Complicaciones. Manifestaciones sistémicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9 Suppl:5139-47.

La comunicación con los pacientes mediada por tecnología: WhatsApp, e-mail, portales. El desafío del pediatra en la era digital

Technology-mediated communication with patients: WhatsApp Messenger, e-mail, patient portals. A challenge for pediatricians in the digital era

Dra. Laura Krynski^a y Dr. Guillermo Goldfarb^{a,b}
Colaborador: Dr. Ignacio Maglio^c

RESUMEN

La revolución digital está teniendo un profundo impacto en la manera en que los médicos y las organizaciones de salud interactúan con los pacientes y la comunidad. La práctica pediátrica ambulatoria reconoce históricamente en nuestro medio una amplia disponibilidad del profesional para recibir consultas. El veloz desarrollo de las tecnologías de información y comunicación y su efecto en la vida de las personas colocan al pediatra frente a un nuevo desafío en la modalidad de comunicación con las familias que asiste.

El objetivo de este documento es analizar los canales disponibles para la comunicación con los pacientes, mediada por las tecnologías de información y comunicación, y proponer recomendaciones para su uso adecuado.

Palabras clave: telemedicina, tecnología de la información, aplicaciones móviles, Internet.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e554>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e554>

- Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- Departamento de Riesgo Médico Legal, Hospital Fco. J. Muñoz, Área de Promoción de Derechos de la Fundación Huésped. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:
Dr. Guillermo Goldfarb: guille.goldfarb@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 7-11-2017
Aceptado: 22-1-2018

INTRODUCCIÓN

“La revolución digital tendrá un profundo impacto en la manera en que los médicos y las organizaciones de salud interactúan con los pacientes y la comunidad. En las próximas décadas, los encuentros personales con el paciente serán menos frecuentes, y los intercambios entre médicos y pacientes serán mediados cada vez más por dispositivos electrónicos”.¹

La práctica pediátrica ambulatoria reconoce históricamente una amplia disponibilidad del profesional para recibir consultas. Esto ha sido siempre parte del uso y costumbre, y no existen normas preestablecidas para regular su encuadre. Los medios por los cuales esta comunicación se lleva a cabo fueron modificándose con el tiempo, acompañando la evolución de las herramientas tecnológicas.

El uso del teléfono fue primordial hasta la aparición del radiomensaje alrededor de 1950. En 1992, fue enviado el primer *short message service* (SMS) y, desde entonces, el uso de la mensajería electrónica ha crecido exponencialmente y ha llegado, en la actualidad, a más de 20 billones de mensajes transmitidos a diario.

Recientemente, los sistemas de mensajería instantánea de uso masivo y bajo costo (WhatsApp, Skype, Telegram, Messenger y otros) casi han reemplazado a todos los medios electrónicos usados antes, dada la amplia disponibilidad de *smartphones* a nivel mundial.

Un estudio reciente en el Reino Unido demostró que el 98,9% de los médicos usaba un *smartphone*.²

Cómo citar: Krynski L, Goldfarb G. La comunicación con los pacientes mediada por tecnología: WhatsApp, e-mail, portales. El desafío del pediatra en la era digital. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e554-e559.

Es probable que estas tendencias (tecnológicas) induzcan a cambios culturales en la prestación de atención aún más revolucionarios que cualquier reestructuración de la atención de la salud en la actualidad. La comunicación en línea asistida por medios electrónicos entre los médicos y los pacientes y entre los pacientes y las bases de datos médicas promete reemplazar gran parte de la atención que ahora se presta en persona.

Kassirer. *J NEJM* 1995;332:52-4

En Argentina, según la Encuesta Nacional sobre Acceso y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación (ENTIC) elaborada por el INDEC en julio de 2015, hay 45 millones de teléfonos celulares, alrededor de 1,17 celulares/individuo.³

Según un estudio en marcha a cargo de la Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría acerca del uso de tecnologías de información y comunicación (TIC) por parte de los pediatras argentinos, sobre 2530 pediatras encuestados, el 76,9% afirmó utilizar alguna aplicación de mensajería para comunicarse con sus pacientes. WhatsApp resultó la herramienta preferida por casi el 77% para establecer estas interacciones, seguido por el e-mail y el SMS (Tabla 1).

Se estima que un médico de atención primaria que asiste a una población de 2000 pacientes recibe, aproximadamente, 50 "requerimientos" diarios. De estos, de 20 a 30 podrían manejarse con un sistema de comunicación electrónica de mutua conveniencia.⁴

Aún permanece confusa la regulación respecto de los mensajes electrónicos, ya que, a pesar de aumentar la seguridad de la comunicación, existe el riesgo de una brecha que exponga la información protegida.⁵

Se analizarán detalladamente los canales de comunicación disponibles.

Aplicaciones de mensajería instantánea

La mensajería instantánea es una forma de comunicación en tiempo real entre dos o más personas. En sus comienzos, estaba basada en el envío y la recepción de textos y, actualmente,

admite la transferencia de mensajes de voz, fotos, videos y archivos.

Las aplicaciones más destacadas son *WhatsApp Messenger*, *Telegram*, *Hangouts*, *Facebook Messenger* y *Skype*.

WhatsApp Messenger es una aplicación móvil de mensajería instantánea que ha nacido en el año 2009 y se ha masificado muy rápidamente: es la *app* más utilizada por todos los grupos de edades para diversos fines.⁶

Entre sus ventajas principales, se puede mencionar que es un método simple, económico y efectivo para la comunicación. Permite el intercambio de imágenes y documentos sin límite de tamaño. Su uso se incrementa diariamente con más de mil millones de usuarios activos en la actualidad, lo que representa 55 mil millones de mensajes, mil millones de videos y 4,5 mil millones de fotos transmitidos por día.⁷

En el campo médico, el principal uso se da para lo siguiente:

- Comunicación entre médicos para la discusión de un caso clínico.
- Formación de grupos de un mismo interés, ya sea de una disciplina o interdisciplinarios para facilitar la comunicación y discusión o la toma de decisiones.^{8,9}
- Teleconsulta.
- Comunicación entre pacientes y médicos para realizar consultas de diversa índole (médica, administrativa, etc.).¹⁰

Si bien, desde abril de 2016, la compañía implementó el cifrado de los mensajes "punta a punta", existe aún preocupación en relación con los riesgos en la privacidad, confidencialidad, consentimiento y cuestiones médico-legales en su utilización para la comunicación médico-paciente. Es necesario establecer las recomendaciones de uso adecuado de *WhatsApp* para la telemedicina y su integración con los datos de la historia clínica.^{11,12}

WhatsApp ha demostrado utilidad en la mejora de la comunicación entre profesionales de la salud, pues ha disminuido los costos, aumentado la eficacia y la disponibilidad de la comunicación y roto barreras históricas entre médicos de distintos rangos.¹³

A pesar de que aún no se ha regulado oficialmente su uso, algunos países han comenzado a generar recomendaciones. El Servicio Nacional de Salud de Inglaterra se ha expedido recientemente al respecto y ha señalado que no recomienda su uso para el envío de información médica.¹⁴

TABLA 1: Herramientas utilizadas por los pediatras argentinos para la comunicación con los pacientes mediada por tecnologías de información y comunicación (Encuesta sobre el Uso de Tecnologías de Información y Comunicación por los pediatras de atención ambulatoria en Argentina. 2017)

Opciones de respuesta	Respuestas	
WhatsApp	76,99%	1947
E-mail	32,15%	813
SMS (mensajes de texto)	32,15%	813
No recibo consultas por estos medios	17,52%	443
Facebook	6,13%	155
Twitter	0,32%	8

Total de respuestas: 2530

Correo electrónico (*e-mail*)

El *e-mail* es la forma más convencional de comunicación electrónica. Es económico, ágil y eficiente. Resulta menos invasivo que la mensajería, dado que es asincrónico, lo que permite que el médico responda en tiempos diferidos.

Sin embargo, al no disponer de un diseño específico para uso médico, resulta engorroso transportar toda la información intercambiada a la historia clínica. Además, no cumple con los requerimientos de seguridad, ya que los datos no se encuentran debidamente encriptados.

La comunicación mediada por *e-mail* ha sido extensamente investigada por el Dr. Daniel Sands, quien, en su portal, describe un modelo de acuerdo básico por establecer con el paciente para encuadrarla adecuadamente.¹⁵ Se han extraído algunas de estas recomendaciones y adaptado al uso de otras tecnologías (véase la *Tabla 2*).

Una revisión reciente concluyó que, a pesar de ser una herramienta sumamente accesible, aún no se había adoptado la comunicación médico-paciente por correo electrónico en los niveles esperados. Esta demora se debería a las características particulares de cada paciente y cada médico sobre los hábitos de uso y a las barreras en cuanto a la percepción de honorarios, confidencialidad y seguridad.¹⁶

Portales para pacientes

El portal para pacientes (*patient portal*) se

define como una aplicación web segura, a través de la cual los pacientes pueden acceder a su información de salud desde cualquier dispositivo conectado a Internet. A su vez, permite visualizar la información sobre vacunación, resultados de laboratorio y medicación prescrita. Algunos portales disponen de una opción para agendar citas y comunicarse con el médico virtualmente.^{17,18}

Según estadísticas recientes, el número de portales médicos pediátricos en Estados Unidos ha crecido de 633 a 17 128 entre 2008 y 2014. Las funciones más utilizadas fueron mensajería (62,6%), resultados de laboratorio (35,3%) y generar un turno (21,2%).¹⁹

Se ha publicado recientemente el primer estudio longitudinal que analiza el comportamiento de los pacientes a través de 10 años (2001-2010) en un portal para pacientes de un centro médico de Boston. Participaron 49 778 pacientes y 272 médicos de distintas especialidades. Se observó que los pacientes triplicaron sus consultas al disponer de medios electrónicos durante los primeros 5 años (*early adopters*), para después alcanzar una meseta, que permitió a los médicos alternar la práctica presencial con las consultas *online*.

El número promedio de mensajes se estabilizó en 18,9 por médico por mes. El 37,5% de los mensajes fueron enviados fuera del horario de consulta del médico y, de estos, 10%, durante los fines de semana.

Tabla 2: Recomendaciones para un uso adecuado de las tecnologías de información y comunicación en la comunicación con los pacientes (adaptación de los autores de las citas 26 y 27)

- Establezca con el paciente un tiempo de respuesta para los mensajes. No utilice este tipo de comunicación para emergencias.
- Establezca un acuerdo en relación con los días y horarios en que estará disponible para responder consultas por estos medios.
- Acuerde con los pacientes qué tipo de consultas usted aceptará y podrá gestionar de forma electrónica (por ej.: fotos, videos, documentos, radiografías, etc.).
- Informe a los pacientes acerca de las cuestiones de privacidad. Los pacientes deberían saber (si aplica) quién más puede tener acceso a sus mensajes.
- Incluya estas comunicaciones en la historia clínica.
- Enseñe a los pacientes a categorizar el asunto en sus mensajes: necesidad de receta, agendar un turno, consulta médica, etc.
- No utilice estos medios para consultas sensibles a la privacidad del paciente o familia.
- Requiera que se incluya el nombre, apellido y edad del paciente en el cuerpo del mensaje.
- Considere la utilización de una cuenta de correo electrónico exclusiva para la atención de consultas virtuales. En caso de implementarla, incluya un texto fijo al pie que detalle los términos y condiciones que rigen estas consultas.
- Confirmación de lectura:
 - *E-mail*: puede configurar una respuesta automática para que el paciente sepa que su mensaje fue recibido y será respondido en un plazo determinado.
 - Mensajería instantánea: los sistemas más populares (WhatsApp) permiten configurar la confirmación de lectura a voluntad.
- Establezca un acuerdo con sus pacientes acerca de los tiempos de respuesta previstos en horario de trabajo, fuera de horario y fines de semana.
- No reenvíe a terceros imágenes ni mensajes que incluyan información personal del paciente sin su consentimiento.

Este estudio concluyó que se debía encontrar algún modelo de pago innovador que contemplara este tipo de práctica.²⁰

Las interacciones médico-paciente en el contexto de un portal para pacientes permiten resolver varios de los problemas que actualmente se plantean:

- Seguridad y confidencialidad: la interacción ocurre en un entorno web protegido y encriptado.
- Privacidad: tanto médico como paciente deben identificarse en el sistema a través de algún método de validación.
- Cuestiones médico-legales: el intercambio de mensajes se integra a la historia clínica electrónica en forma automática.
- Reintegro económico: el portal permite la implementación de estrategias para el reintegro económico de estas consultas, consensuadas entre médico, paciente y financiador.

Pros y contras de la comunicación médico-paciente mediada por mensajería electrónica

En términos generales, los medios electrónicos reconocen en su conjunto amplias **ventajas**²¹ para la comunicación con los pacientes:

- Son veloces.
- Se encuentran accesibles desde cualquier dispositivo (*smartphone*, tableta, computadora personal).
- Evitan la necesidad de la conversación.
- Permiten mantener una comunicación fluida fuera de los horarios de atención.
- Son resolutivos en cuanto a temas administrativos (turnos) y en la lectura de resultados de exámenes complementarios.
- No reconocen límites geográficos.
- Favorecen la interconsulta entre colegas y el intercambio entre médicos de distinta locación y rango.
- Reducen el tiempo de la consulta.
- Son de bajo costo.
- Traspasan las barreras de la comunicación telefónica, pues admiten el ingreso simultáneo de los mensajes.

Sin embargo, y a pesar de esto, se pueden distinguir algunas **desventajas**:²¹

- Resultan invasivos.
- Pueden generar malentendidos por errores de tipeo o de interpretación.
- No garantizan la privacidad y confidencialidad de los datos médicos transmitidos.
- Pueden dar lugar a reclamos de tipo médico-

legal, sin adecuada cobertura por parte de los seguros.

- No se suele percibir reintegro económico por estas consultas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la telemedicina es “el suministro de servicios de atención sanitaria, en los que la distancia constituye un factor crítico, por profesionales que apelan a las tecnologías de la información y de la comunicación con objeto de intercambiar datos para hacer diagnósticos, preconizar tratamientos y prevenir enfermedades y accidentes, así como para la formación permanente de los profesionales de atención de salud y en actividades de investigación y evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven”.²²

Cuando es utilizada de manera correcta, la telemedicina tiene el potencial de mejorar esta relación médico-paciente a través de más oportunidades para comunicarse y un acceso más sencillo de ambas partes.²³

Como en todos los campos de la medicina, la relación médicopaciente debe basarse en el respeto mutuo, la independencia de opinión del médico, la autonomía del paciente y la confidencialidad profesional.²⁴

Teniendo en cuenta esta visión, cada profesional tiene la opción de adoptar las herramientas de mensajería electrónica en un punto que le resulte confortable y que sea beneficioso para su práctica y para el vínculo con sus pacientes.

Recomendaciones para la inclusión de las tecnologías de información y comunicación en la comunicación con los pacientes

Es fundamental establecer inicialmente un marco adecuado para la inclusión de este tipo de consultas. Luego, deben definirse los requerimientos estandarizados de seguridad, confidencialidad y privacidad en la transacción de datos médicos, así como un adecuado marco médico-legal.²⁵

Los derechos y obligaciones de cada parte deben ser acordados entre el médico y las familias, para lo cual se pueden observar las recomendaciones enunciadas (*Tabla 1*):

En tanto la consulta mediada por TIC constituye un acto médico que se agrega o complementa la consulta presencial, deben definirse estrategias de reintegro económico que la hagan sustentable.^{4,28,29} Existen varios ejemplos de implementación de estas medidas a nivel global.^{30,31}

Estudios realizados con el método de encuesta revelaron que tanto los pacientes como las prestadoras de salud estaban dispuestos a abonar un monto por este servicio, ya que habían verificado el ahorro de costos y el aumento de la efectividad.³²

Consideraciones legales

En el proceso de masificación del uso de TIC en la relación médico-paciente, resulta esencial establecer un adecuado marco legal para brindar la seguridad necesaria a todos los protagonistas de estas nuevas formas de comunicación.

La evolución jurídica es notablemente más lenta que el avance tecnológico; a pesar de la utilización intensiva de TIC y el constante avance de la telemedicina, todavía no existe en el país un marco regulatorio específico.

El vacío legislativo no es un impedimento para la utilización de TIC en la comunicación médica, pero sí impone la necesidad de establecer cuáles son las responsabilidades emergentes de su utilización.

En nuestro país, debe considerarse la aplicación por analogía a la medicina digital de las siguientes referencias normativas: artículos 53, 55 (Derecho a la Imagen), 58 y 59 (Consentimiento Informado) del *Código Civil y Comercial de la Nación*; artículo 153 del *Código Penal* (Violación de Comunicación Electrónica); Ley de Protección de Datos Personales, N° 25326; Ley de Derechos de los Pacientes, Historia Clínica, N° 26529 y Decreto 1089/2012; Firma Digital, Ley N° 25506.

El envío de imágenes, conversaciones o mensajes de “voz” dentro de la triada “virtual” pediatra/familia/paciente debe enmarcarse en las prescripciones legales vigentes, en primer lugar, dada su jerarquía normativa, con el *Código Civil y Comercial de la Nación*; en este sentido, es oportuno recordar el artículo 53 cuando establece que es necesario el consentimiento para “captar o reproducir la imagen o la voz de una persona”.

La Ley Nacional de Protección de Datos Personales (25326) considera los datos de salud como datos sensibles y, como tales, merecen un tratamiento especial, en cuanto a la implementación de herramientas que garanticen la seguridad y confidencialidad. Para eso, cualquiera sea el modo de comunicación (*e-mail*, WhatsApp, SMS, etc.), cada uno de ellos deberá contar con estándares mínimos de seguridad, que, por lo menos, acrediten resguardo de la información sensible, inalterabilidad y perdurabilidad de los registros.

Un aspecto para tener en cuenta en las relaciones pediátricas virtuales es la consideración sobre el valor legal y probatorio de las comunicaciones digitales.

El carácter de permanente es uno de los requisitos básicos para que cualquier comunicación virtual pueda tener la connotación de “documento”, es decir, que tenga cierta virtualidad jurídica, y que pueda ser considerada como “auténtico”. Para esto, es necesario que el soporte de cualquier mensaje o comunicación pueda ser obtenido y/o recuperado siempre o que, al menos, la “huella” del dato pueda ser efectivamente rastreada.³³⁻³⁷

COMENTARIO

Los doctores Del Banco y Sands postulan que, en el futuro, la comunicación electrónica en medicina estará integrada por una historia clínica controlada por el paciente, con acceso a la comunicación sincrónica y asincrónica con el médico, videoconferencia y mensajería, traducción simultánea a distintos idiomas, conectividad a distintas fuentes de información y a material educativo multimedia. También permitirá el envío al médico de cabecera de datos provenientes de sistemas de monitoreo hogareño. “La comunicación electrónica moverá la medicina inexorablemente hacia la transparencia, lo que permitirá que los pacientes y los médicos compartan conocimientos y responsabilidades y la toma de decisiones. Debemos explorar rápidamente cómo este cambio afectará la calidad del cuidado de los pacientes y la calidad de la vida de los médicos”.^{15,38}

Las TIC han llegado para quedarse y han transformado radicalmente el proceso de atención de la salud. Es función de las sociedades científicas y cuerpos colegiados promover la adecuada normalización de esta modalidad de consulta por parte de los organismos correspondientes.²⁴

Repetidamente, se ha indicado que la medicina es la más humana de las ciencias y la más científica de las humanidades. El uso de TIC debería enmarcarse dentro de esa definición; ni tecnofobia ni tecnolatría, en términos aristotélicos, el justo medio: ser amos de la tecnología, no sus esclavos. El modelo médico hipocrático armonizado con un sistema asistencial digital redundará en relaciones médico-paciente humanas, seguras y de calidad. ■

Agradecimientos

A la Dra. Paula Otero.

REFERENCIAS

- Weiner JP. Doctor-patient communication in the e-health era. *Isr J Health Policy Res* 2012; 1(1):33.
- Mobasheri MH, King D, Johnston M, et al. The ownership and clinical use of smartphones by doctors and nurses in the UK: a multicentre survey study. *BMJ Innov* Published Online First: 07 October 2015. Págs.1-8.
- INDEC. Encuesta Nacional sobre Acceso y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación (ENTIC). Buenos Aires: Ministerio de Economía y Finanzas Públicas; 2015. [Acceso: 25 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/entic_10_15.pdf.
- Brown J. How to master electronic communication with patients. *Med Econ* 2013; 90(7):60-2, 64-7.
- Drolet BC. Text Messaging and Protected Health Information: What Is Permitted? *JAMA* 2017; 317(23):2369-70.
- Veneni L, Ferrari A, Acerra S, et al. Considerazioni sull'uso di WhatsApp nella comunicazione e relazione medico-paziente. *Recenti Prog Med* 2015; 106(7):331-6.
- Blog de Whatsapp. Conectando mil millones de usuarios todos los días. [Acceso: 7 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://blog.whatsapp.com/10000631/Conectando-mil-millones-de-usuarios-todos-los-d%C3%ADAs>.
- Ganasegeran K, Renganathan P, Rashid A, et al. The m-Health revolution: Exploring perceived benefits of WhatsApp use in clinical practice. *Int J Med Inform* 2017; 97:145-51.
- Raiman L, Antbring R, Mahmood A. WhatsApp messenger as a tool to supplement medical education for medical students on clinical attachment. *BMC Med Educ* 2017; 17(1):7.
- Giordano V, Koch H, Godoy-Santos A, et al. WhatsApp Messenger as an Adjunctive Tool for Telemedicine: An Overview. *Interact J Med Res* 2017; 6(2):e11.
- Mars M, Scott RE. WhatsApp in Clinical Practice: A Literature Review. *Stud Health Technol Inform* 2016; 231:82-90.
- Drake TM, Claireaux HA, Khatri C, et al. WhatsApp with patient data transmitted via instant messaging? *Am J Surg* 2016; 211(1):300-1.
- Gulacti U, Lok U, Hatipoglu S, et al. An Analysis of WhatsApp Usage for Communication Between Consulting and Emergency Physicians. *J Med Syst* 2016; 40(6):130.
- Georgina Gould, Ramin Nilforooshan. WhatsApp, Doc? *BMJ Innov* 2016; 2:109-10.
- Delbanco T, Sands D. Electrons in Flight - E-Mail between Doctors and Patients. *N Engl J Med* 2004; 350(17):1705-7.
- Antoun J. Electronic mail communication between physicians and patients: a review of challenges and opportunities. *Fam Pract* 2016; 33(2):121-6.
- Tang PC, Ash JS, Bates DW, et al. Personal Health Records: Definitions, Benefits, and Strategies for Overcoming Barriers to Adoption. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13(2):121-6.
- Health IT.gov. What is a patient portal? [Acceso: 6 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.healthit.gov/providers-professionals/faqs/what-patient-portal>.
- Steitz B, Cronin RM, Davis SE, et al. Long-term Patterns of Patient Portal Use for Pediatric Patients at an Academic Medical Center. *Appl Clin Inform* 2017; 8(3):779-93.
- Crotty BH, Tamrat Y, Mostaghimi A, et al. Patient-To-Physician Messaging: Volume Nearly Tripled As More Patients Joined System, But Per Capita Rate Plateaued. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33(10):1817-22.
- Houston TK, Sands DZ, Jenckes MW, et al. Experiences of patients who were early adopters of electronic communication with their physician: satisfaction, benefits, and concerns. *Am J Manag Care* 2004; 10(9):601-8.
- World Health Organization. Telemedicine: Opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. Geneva: WHO; 2010. [Acceso: 25 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf.
- Peleg R, Nazarenko E. Providing cell phone numbers and e-mail addresses to patients: The patient's perspective, a cross sectional study. *Isr J Health Policy Res* 2012; 1(1):32.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de la AAM sobre las Responsabilidades y Normas Éticas en la Utilización de la Telemedicina. [Acceso: 7 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-responsabilidades-y-normas-eticas-en-la-utilizacion-de-la-telemedicina/>.
- Dash J, Haller DM, Sommer J, et al. Use of email, cell phone and text message between patients and primary-care physicians: cross-sectional study in a French-speaking part of Switzerland. *BMC Health Serv Res* 2016; 16(1):549.
- Kane B, Sands DZ. Guidelines for the Clinical Use of Electronic Mail with Patients. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5(1):104-11.
- American Medical Association. Guidelines for physician-patient electronic communication. [Acceso: 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/about-ama/our-people/member-groups-sections/young-physicians-section/advocacy-resources/guidelines-physician-patient-electronic-communications.shtml>.
- Landon BE. Keeping Score under a Global Payment System. *N Engl J Med* 2012; 366(5):393-5.
- American College of Physicians. The Changing Face of Ambulatory Medicine—Reimbursing Physicians for Computer-Based Care: ACP Analysis and Recommendations to Assure Fair Reimbursement for Physician Care Rendered Online. Philadelphia: American College of Physicians; 2003: Policy Paper. [Acceso: 25 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.acponline.org/acp_policy/policies/ambulatory_medicine_reimbursements_computer_based_care_2003.pdf.
- Antoun J. Electronic mail communication between physicians and patients: a review of challenges and opportunities. *Fam Pract* 2016; 33(2):121-6.
- Rutland J, Marie C, Rutland B. A system for telephone and secure email consultations, with automatic billing. *J Telemed Telecare* 2004; 10(Suppl 1):88-91.
- Komives EM. Clinician-patient E-mail communication: challenges for reimbursement. *N C Med J* 2005; 66(3):238-40.
- Molina Quiroga E. Documentos y comunicaciones electrónicas: su eficacia probatoria a la luz del Código Civil y Comercial. Dossier: Derecho Informático. *Jurisprudencia Argentina* 2017; 2(9):36-60.
- Wierzbica S. Derecho a la imagen: Impresiones en torno a su regulación en el nuevo Código Unificado. En *Temas de Derecho Civil. Persona y Patrimonio*. Buenos Aires: Errepar; 2016. Págs.39-68.
- Vítolo F. Telemedicina, Nuevas Tecnologías, Nuevos Riesgos. *Biblioteca Virtual NOBLE*. Octubre 2011:1-13. [Acceso: 8 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.nobleseguros.com/blog/>.
- Vítolo F. Mucho más que un software: el Modelo Socio-Técnico de la Informatización en Salud. *Biblioteca Virtual NOBLE*. Abril 2016:1-9. [Acceso: 8 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.nobleseguros.com/blog/>.
- Vítolo F. Celulares, Tablets y Dispositivos Electrónicos personales en Instituciones de Salud, conozca los riesgos. *Biblioteca Virtual Noble*. Septiembre 2016:1-18. [Acceso: 8 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.nobleseguros.com/blog/>.
- Society for Participatory Medicine. Newburyport, 2017. [Acceso: 20 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://participatorymedicine.org/>.

30. Rodríguez Calzadilla M, García Vázquez M, Contreras Espuny M, et al. Enfisema periorbitario secundario a procedimiento dental: reporte de un caso revisión de la literatura. *Rev Mex Oftalmol*. 2017. [Accessed on: January 12th, 2018]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451917300859>.
31. Medina Vega LD, Martín Pino J, Portal Fernández W, et al. Utilización de la moxibustion en el tratamiento de la celulitis facial odontogénica. *Acta Odontol Venez* 2006; 44(1):65-9.
32. Maestre Vera JR. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; (9 Suppl):S19-31.
33. Dodson TB, Perrott DH, Kaban LB. Pediatric maxillofacial infections: A retrospective study of 113 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47(4):327-30.
34. Fine DH, Hammond BF, Loesche WJ. Clinical use of antibiotics in dental practice. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 9(4):235-8.
35. Caviglia I, Techera A, García G. Terapias antimicrobianas en infecciones odontogénicas en niños y adolescentes. Revisión de la literatura y recomendaciones para la clínica. *Odontostomatología* 2016; 18(27):46-9.
36. Bascones Martínez A, Aguirre Urizar JM, Bermejo Fenoll A, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9(5):363-76.
37. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):676-85.
38. Costales González C, Zafra Anta MA, Alfaro Izaola C, et al. Ingresos por celulitis facial odontogénica en un hospital de Madrid. Características clínicas y tratamiento. *Act Pediatr Esp*. 2015; 73(7):e158-64.

Technology-mediated communication with patients: WhatsApp Messenger, e-mail, patient portals. A challenge for pediatricians in the digital era

Laura Krynski, M.D.^a and Guillermo Goldfarb, M.D.^{a,b}
 Collaborator: Ignacio Maglio, Esq.^c

ABSTRACT

The digital revolution will have a profound impact on how physicians and health care delivery organizations interact with patients and the community. Primary pediatric care has been historically known in our setting because pediatricians are widely available for consultations. The rapid development of information and communication technologies and their impact on people's life pose a new challenge for pediatricians in relation to the way they communicate with the families of the patients they see.

The objective of this article is to analyze the available channels for communication mediated by information and communication technologies with patients, and to propose recommendations for their adequate use.

Key words: telemedicine, information technology, mobile applications, Internet.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e554>

- a. Subcommittee of Information and Communication Technologies, Argentine Society of Pediatrics.
- b. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez."
- c. Department of Medical-Legal Risk, Hospital "Fco. J. Muñiz," Area for the Promotion of Rights of FundaciónHuésped. Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

Guillermo Goldfarb:
 M.D.: guille.goldfarb@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 11-7-2017

Accepted: 1-22-2018

To cite: Krynski L, Goldfarb G. Technology-mediated communication with patients: WhatsApp Messenger, e-mail, patient portals. A challenge for pediatricians in the digital era. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e554-e559.

These (technological) trends are likely to induce cultural changes in the delivery of care even more revolutionary than any restructuring that is going on today. On line, computer-assisted communication between patients and medical databases and between patients and physicians promises to replace a substantial amount of care now delivered in person.

Kassirer J, *NEJM* 1995;332:52-4

INTRODUCTION

"The digital revolution will have a profound impact on how physicians and health care delivery organizations interact with patients

and the community. Over the coming decades, face-to-face patient-doctor contacts will become less common, and exchanges between patients and doctors will increasingly be mediated by electronic devices."¹

Primary pediatric care has been historically known because pediatricians are widely available for consultations. This has always been part of the customs and traditions, and there are no predetermined regulations to frame this type of communication. The means for this communication to take place have changed over time along with the advances in technological tools.

Telephones were fundamental until the development of pagers around 1950. The first short message service (SMS) signal was sent in 1992; since then, electronic messaging has grown exponentially and, at present, more than 20 trillion messages are sent every day.

Recently, mass market, low cost instant messaging services (WhatsApp Messenger, Skype, Telegram, Messenger, etc.) have practically replaced all electronic media used before thanks to the wide availability of smartphones worldwide.

A recent study conducted in the United Kingdom indicated that 98.9% of physicians used a smartphone.²

In Argentina, according to the National Survey on Access to and Use of Information and Communication Technologies (*Encuesta Nacional sobre Acceso y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación, ENTIC*), conducted by the *Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC* in July 2015, there are 45 million mobile phones, i.e., approximately 1.17 phones/person.³

Based on an ongoing study by the Subcommittee of Information and Communication Technologies of the Argentine Society of Pediatrics on the use of information and communication technologies (ICTs) among Argentine pediatricians, out of 2530 surveyed pediatricians, 76.9% stated that they used a messaging application to communicate with their patients. WhatsApp Messenger was the preferred communication tool to interact with the patients among almost 77% of participants, followed by e-mails and SMS messages (Table 1).

It has been estimated that a primary care physician who sees 2000 patients receives approximately 50 daily "requests." Of these, 20-30 could be managed with a mutually convenient electronic communication system.⁴

The regulation of electronic messages is still confusing: although communication is now more secure, there is a risk for a breach of protected information.⁵

We will analyze available communication channels in detail.

Instant messaging applications

Instant messaging is a form of real time communication between two or more people. In the beginning, it was used to send and receive texts; now, it admits voice messages, images, videos, and files.

The most renowned applications include WhatsApp Messenger, Telegram, Hangouts, Facebook Messenger, and Skype.

WhatsApp Messenger is a mobile instant messaging application launched in 2009 that quickly became accessible to all and is now the most widely used application by all age groups for different purposes.⁶

TABLE 1. Tools mediated by information and communication technologies used by Argentine pediatricians to communicate with patients (Survey on the use of information and communication technologies among pediatricians offering office visits in Argentina. 2017)

	Answer options	Answers
WhatsApp Messenger	76.99%	1947
E-mail	32.15%	813
SMS (text messages)	32.15%	813
I do not offer consultations via any of these means	17.52%	443
Facebook	6.13%	155
Twitter	0.32%	8

Total number of survey respondents: 2530.

Its main advantages are that it is a simple, inexpensive, and effective means of communication. It allows to exchange images and files without size limit. The use of WhatsApp Messenger increases on a daily basis, currently with more than 1 billion active users, which accounts for 55 billion messages, 1 billion videos, and 4.5 billion images sent every day.⁷

In the medical field, it is mainly used for:

- Communication among physicians to discuss clinical cases.
- Groups that share interests, either in relation to a single or multiple disciplines to facilitate communication and discussion or decision-making.^{8,9}
- Teleconsultation.
- Patient-doctor communication for different types of requests (medical, administrative, etc.).¹⁰

Although in April 2016 the company implemented end-to-end encryption, there is still concern regarding the risks in terms of privacy, confidentiality, consent, and medical-legal matters in its use for patient-doctor communication. Guidelines for the appropriate use of WhatsApp Messenger for telemedicine and its integration with electronic medical records are required.^{11,12}

WhatsApp Messenger has demonstrated it is useful to improve communication among health care providers due to its reduced costs, increased effectiveness, and communication availability, and because it has broken down the historical barriers between physicians working at different levels.¹³

Although its use has not been officially regulated, some countries have started making recommendations. The National Health Service of England has recently issued guidance on this and has pointed out that WhatsApp Messenger should not be used to share medical information.¹⁴

E-mail

E-mail is the most traditional way of electronic communication. It is inexpensive, dynamic, and effective. It is less invasive than messaging services because it is asynchronous, which allows physicians to answer later on.

However, since it is not custom-designed for medical use, it becomes tiresome to copy the exchanged information in the electronic medical record. In addition, e-mails do not meet security requirements because data are not duly encrypted.

E-mail-mediated communication has been extensively studied by Daniel Sands, M.D., who described, in his portal, a basic agreement model that could be established with patients to give it an adequate framework.¹⁵ Some recommendations were taken and adapted to the use of other technologies (see *Table 1*).

A recent review concluded that, although e-mail is an extremely sensitive tool, it has not reached the expected levels of patient-doctor communication. Such delay may be due to the specific characteristics of each patient and doctor and the barriers in terms of fees, confidentiality, and security.¹⁶

Patient portals

Patient portals are defined as a secure web application that patients can use to access their health information from any Internet-connected device. In turn, it provides information on immunization, lab results, and prescribed medications. Some portals offer the option to schedule appointments and contact physicians online.^{17,18}

According to recent statistics, the number of pediatricians' portals in the United States of America increased from 633 to 17 128 between 2008 and 2014. The most commonly used functions were messaging (62.6%), lab results (35.3%), and scheduling an appointment (21.2%).¹⁹

A recently published longitudinal study was the first one to analyze patients' behavior over a 10-year period (2001-2010) in a patient portal from a Boston medical facility. A total of 49 778 patients and 272 physicians from different specialties took part. It was observed that patients' consultations via electronic means trebled in the first 5 years (early adopters); then they reached a plateau, which allowed physicians to alternate between face-to-face visits and online consultations.

The average number of messages steadied at 18.9 messages per physician per month; 37.5% were sent outside business hours and, of these, 10% were sent during the weekend.

That study concluded that an innovative payment model including this practice should be developed.²⁰

Patient-doctor interactions in the setting of a patient portal help to solve several of the current problems:

- Security and confidentiality: interaction takes place in a protected and encrypted web environment.
- Privacy: both patients and physicians should

identify themselves in the system using some validation method.

- Medical-legal matters: any exchanged message is automatically integrated into the electronic medical record.
- Financial reimbursement: the portal could implement strategies for the reimbursement of these consultations, as agreed among the physician, the patient, and the financier.

Advantages and disadvantages of patient-doctor communication via electronic messaging

Generally speaking, electronic means as a whole pose great advantages²¹ for communication with patients because they:

- Are fast.
- Are accessible from any device (smartphone, tablet, personal computer).
- Avoid conversations.
- Help to keep a smooth communication outside business hours.
- Help to resolve administrative issues (appointments) and read supplementary test results.
- Know no geographic boundaries.
- Facilitate consultation with colleagues and interchanges with other physicians in different locations and levels.
- Reduce visit length.
- Are inexpensive.
- Overcome telephone contact barriers because several messages may be received at the same time.

However, and in spite of this, electronic means have certain disadvantages:²¹

- They are invasive.
- They may lead to misunderstandings due to typos or interpretation errors.
- They do not warrant privacy and confidentiality of transferred medical information.
- They may lead to medical-legal claims without an adequate insurance coverage.
- Consultations made using these means are not usually covered by reimbursement policies.

According to the world Health Organization (WHO), telemedicine is "the delivery of health care services, where distance is a critical factor, by all health care professionals using information and communication technologies for the exchange of valid information for diagnosis, treatment and prevention of disease and injuries, research and evaluation, and for the continuing education

of health care providers, all in the interests of advancing the health of individuals and their communities."²²

When used correctly, telemedicine has the potential for improving the patient-doctor relationship with more opportunities to communicate and an easier access for both parties.²³

As in every field of medicine, the patient-doctor relationship should be based on mutual respect, independence of opinion on part of the physician, patient autonomy, and professional confidentiality.²⁴

From this perspective, each health care provider has the option to adopt the electronic messaging tools that he/she finds comfortable and beneficial for his/her practice and communication with patients.

Recommendations for the inclusion of information and communication technologies in the doctor-patient relationship

It is critical to establish, from the beginning, an adequate framework for this type of consultations. Then, standard requirements regarding the security, confidentiality, and privacy of medical information transactions, and an adequate medical-legal framework should be defined.²⁵

The rights and obligations of each party should be agreed between the physician and the families; the recommendations in *Table 2* may be used to this end.

While an ICT-mediated consultation is a medical act in addition to or supplementary

of face-to-face visits, it is necessary to define reimbursement strategies to make it financially sustainable.^{4,28,29} There are several examples of the implementation of these measures globally.^{30,31}

Survey-based studies showed that both patients and health care delivery organizations were willing to pay for this service given that they had confirmed it was cost saving and increased effectiveness.³²

Legal considerations

In the process of ICTs becoming massively used in the patient-doctor relationship, it is critical to establish an adequate legal framework to provide the necessary security to all parties involved in these new ways of communication.

Legal matters develop at a notably slower pace than technological advances; so, in spite of the intensive use of ICTs and the ongoing advances in telemedicine, there is still no specific regulatory framework for this in Argentina.

The regulatory gap is not an obstacle for the use of ICTs in medical communication, but it does call for the need to establish the responsibilities that rise from their use.

In Argentina, the following regulations could be considered for application, by analogy to digital medicine: articles 53, 55 (Right of publicity), 58 and 59 (Informed consent) of the National Civil and Commercial Code; article 153 of the Criminal Code (Violation of electronic communication); the Protection of Personal Information Act no. 25326; the Patient Rights Act no. 26529 and Decree 1089/2012; and the Digital Signature Act no. 25506.

TABLE 2. Recommendations for an adequate use of information and communication technologies in the communication with patients (adapted from the authors of references 26 and 27)

-
- Agree with patients on turnaround times for messages. Do not use this type of communication for urgent matters.
 - Establish the days and times you will be available to answer questions made via these means.
 - Agree with patients on what types of subject matters you will accept and manage electronically (e.g., images, videos, documents, X-rays, etc.).
 - Inform patients about privacy issues. Patients should know (if applicable) who else may have access to their messages.
 - These communications should be included in the medical record.
 - Instruct patients to indicate a category in the subject line of their messages: prescription, appointment, medical advice, etc.
 - Do not use these means of communication for matters that may affect the privacy of the patients or their families.
 - Request that patients put their name, last name, and age in the body of the message.
 - Consider using an exclusive e-mail account for virtual consultations. If so, include a footnote text detailing the terms and conditions regulating such consultations.
 - Read receipt:
 - E-mail: an automatic reply may be configured to alert patients that their message was received and that it will be answered within a specific period of time.
 - Instant messaging: the most popular applications (WhatsApp Messenger) allow to configure read receipt checks.
 - Agree with patients on expected response times during business hours, after hours, and on weekends.
 - Never forward images or messages that include patient-identifiable information without patient permission.
-

The transmission of images, conversations or voice messages among the “virtual” pediatrician/family/patient triad should be framed within the legal regulations in place, in the first place, given their legislation hierarchy according to the National Civil and Commercial Code; in this regard, it is worth noting that article 53 establishes that it is necessary to obtain an individual’s consent to “take or show/play a picture or the voice of a person”.

The Protection of Personal Information Act (25326) considers that health information is sensitive data and, as such, deserves special treatment in terms of the implementation of tools that warrant security and confidentiality. To this end, whatever the means of communication (e-mail, WhatsApp Messenger, SMS, etc.), each one should comply with minimum security standards that at least safeguard sensitive data and provide for the inalterability and durability of medical records.

An aspect that should be considered in virtual pediatric relationships is that of the legal and probative value of digital communications.

The nature of “permanent” is one of the basic requirements for any virtual communication to be considered a “document,” i.e., for it to have certain legal virtuality and be considered “authentic.” For this to occur, it should be possible to obtain and/or retrieve any message or communication support at any time or, at least, the information should have a “print” that could be effectively tracked.³³⁻³⁷

COMMENT

Delbanco, M.D. and Sands, M.D. propose that, in the future, electronic communication in the field of medicine will consist in a patient-controlled medical record with access to synchronous and asynchronous communication with the physician, videoconferences, simultaneous translation to different languages, and connection to different sources of information and multimedia educational material. Electronic communication will also send home monitoring system data to primary care physicians. “Electronic communication will move medicine inexorably toward such transparency, enabling doctors and patients to share knowledge, responsibility, and decision making more equally. We need to explore rapidly how this change will affect the quality of care for patients, and the quality of life for doctors.”^{15,38}

ICTs are here to stay and have radically

transformed the health care process. Scientific societies and associations are responsible for promoting the establishment of adequate standards for this type of consultation.²⁴

Time after time, it has been said that medicine is the most humane of sciences and the most scientific of humanities. The use of ICTs should be covered by such definition. It is not a matter of technophobia or technologism but, in Aristotelian terms, a matter of the golden mean: we should master technology without turning into its slaves. A harmonized Hippocratic medical model with a digital health care system will result in humane, secure, and good-quality patient-doctor relationships. ■

Acknowledgments

We would like to thank Paula Otero, M.D.

REFERENCES

- Weiner JP. Doctor-patient communication in the e-health era. *Isr J Health Policy Res* 2012; 1(1):33.
- Mobasher MH, King D, Johnston M, et al. The ownership and clinical use of smartphones by doctors and nurses in the UK: a multicentre survey study. *BMJ Innov* Published Online First: 7 October 2015. Pages.1-8.
- INDEC. Encuesta Nacional sobre Acceso y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación (ENTIC). Buenos Aires: Ministerio de Economía y Finanzas Públicas; 2015. [Accessed on: January 25th, 2018]. Available at: http://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/entic_10_15.pdf.
- Brown J. How to master electronic communication with patients. *Med Econ* 2013; 90(7):60-2, 64-7.
- Drolet BC. Text Messaging and Protected Health Information: What Is Permitted? *JAMA* 2017; 317(23):2369-70.
- Veneri L, Ferrari A, Acerra S, et al. Considerazioni sull’uso di WhatsApp nella comunicazione e relazione medico-paziente. *Recenti Prog Med* 2015; 106(7):331-6.
- Blog de Whatsapp. Conectando mil millones de usuarios todos los días. [Accessed on: November 7th, 2017]. Available at: <https://blog.whatsapp.com/10000631/Conectando-mil-millones-de-usuarios-todos-los-d%C3%ADas>.
- Ganasegeran K, Renganathan P, Rashid A, et al. The m-Health revolution: Exploring perceived benefits of WhatsApp use in clinical practice. *Int J Med Inform* 2017; 97:145-51.
- Raiman L, Antbring R, Mahmood A. WhatsApp messenger as a tool to supplement medical education for medical students on clinical attachment. *BMC Med Educ* 2017; 17(1):7.
- Giordano V, Koch H, Godoy-Santos A, et al. WhatsApp Messenger as an Adjunctive Tool for Telemedicine: An Overview. *Interact J Med Res* 2017; 6(2):e11.
- Mars M, Scott RE. WhatsApp in Clinical Practice: A Literature Review. *Stud Health Technol Inform* 2016; 231:82-90.
- Drake TM, Claireaux HA, Khatri C, et al. WhatsApp with patient data transmitted via instant messaging? *Am J Surg* 2016; 211(1):300-1.
- Gulacti U, Lok U, Hatipoglu S, et al. An Analysis of WhatsApp Usage for Communication Between Consulting and Emergency Physicians. *J Med Syst* 2016; 40(6):130.

14. Georgina Gould, RaminNilforooshan. WhatsApp, Doc? *BMJ Innov* 2016; 2:109-10.
15. Delbanco T, Sands D. Electrons in Flight - E-Mail between Doctors and Patients. *N Engl J Med* 2004; 350(17):1705-7.
16. Antoun J. Electronic mail communication between physicians and patients: a review of challenges and opportunities. *Fam Pract* 2016; 33(2):121-6.
17. Tang PC, Ash JS, Bates DW, et al. Personal Health Records: Definitions, Benefits, and Strategies for Overcoming Barriers to Adoption. *J Am Med Inform Assoc* 2006; 13(2):121-6.
18. Health IT.gov. What is a patient portal? [Accessed on: November 6th, 2017]. Available at: <https://www.healthit.gov/providers-professionals/faqs/what-patient-portal>.
19. Steitz B, Cronin RM, Davis SE, et al. Long-term Patterns of Patient Portal Use for Pediatric Patients at an Academic Medical Center. *Appl Clin Inform* 2017; 8(3):779-93.
20. Crotty BH, Tamrat Y, Mostaghimi A, et al. Patient-To-Physician Messaging: Volume Nearly Tripled As More Patients Joined System, But Per Capita Rate Plateaued. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33(10):1817-22.
21. Houston TK, Sands DZ, Jenckes MW, et al. Experiences of patients who were early adopters of electronic communication with their physician: satisfaction, benefits, and concerns. *Am J Manag Care* 2004; 10(9):601-8.
22. World Health Organization. Telemedicine: Opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. Geneva: WHO; 2010. [Accessed on: January 25th, 2018]. Available at: http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf.
23. Peleg R, Nazarenko E. Providing cell phone numbers and e-mail addresses to patients: The patient's perspective, a cross sectional study. *Isr J Health Policy Res* 2012; 1(1):32.
24. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AAM sobre las Responsabilidades y Normas Éticas en la Utilización de la Telemedicina. [Accessed on: November 7th, 2017]. Available at: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-responsabilidades-y-normas-eticas-en-la-utilizacion-de-la-telemedicina/>.
25. Dash J, Haller DM, Sommer J, et al. Use of email, cell phone and text message between patients and primary-care physicians: cross-sectional study in a French-speaking part of Switzerland. *BMC Health Serv Res* 2016; 16(1):549.
26. Kane B, Sands DZ. Guidelines for the Clinical Use of Electronic Mail with Patients. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5(1):104-11.
27. American Medical Association. Guidelines for physician-patient electronic communication. [Accessed on: January 25th, 2018]. Available at: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/about-ama/our-people/member-groups-sections/young-physicianssection/advocacyresources/guidelines-physician-patient-electronic-communications.shtml>.
28. Landon BE. Keeping Score under a Global Payment System. *N Engl J Med* 2012; 366(5):393-5.
29. American College of Physicians. The Changing Face of Ambulatory Medicine—Reimbursing Physicians for Computer-Based Care: ACP Analysis and Recommendations to Assure Fair Reimbursement for Physician Care Rendered Online. Philadelphia: American College of Physicians; 2003: Policy Paper. [Accessed on: January 25th, 2018]. Available at: https://www.acponline.org/acp_policy/policies/ambulatory_medicine_reimbursements_computer_based_care_2003.pdf.
30. Antoun J. Electronic mail communication between physicians and patients: a review of challenges and opportunities. *Fam Pract* 2016; 33(2):121-6.
31. Rutland J, Marie C, Rutland B. A system for telephone and secure email consultations, with automatic billing. *J Telemed Telecare* 2004; 10(Suppl 1):88-91.
32. Komives EM. Clinician-patient E-mail communication: challenges for reimbursement. *N C Med J* 2005; 66(3):238-40.
33. Molina Quiroga E. Documentos y comunicaciones electrónicas: su eficacia probatoria a la luz del Código Civil y Comercial. Dossier: Derecho Informático. *Jurisprudencia Argentina* 2017; 2(9):36-60.
34. Wierzbza S. Derecho a la imagen: Impresiones entorno a su regulación en el nuevo Código Unificado. In *Temas de Derecho Civil. Persona y Patrimonio*. Buenos Aires: *Errepar*; 2016. Pages.39-68.
35. Vítolo F. Telemedicina, Nuevas Tecnologías, Nuevos Riesgos. Biblioteca Virtual NOBLE. Octubre 2011:1-13. [Accessed on: January 8th, 2018]. Available at: <http://www.nobleseguros.com/blog/>.
36. Vítolo F. Mucho más que un software: el Modelo Socio-Técnico de la Informatización en Salud. Biblioteca Virtual NOBLE. Abril 2016:1-9. [Accessed on: January 8th, 2018]. Available at: <http://www.nobleseguros.com/blog/>.
37. Vítolo F. Celulares, Tablets y Dispositivos Electrónicos personales en Instituciones de Salud, conozca los riesgos. Biblioteca Virtual Noble. Septiembre 2016:1-18. [Accessed on: January 8th, 2018]. Available at: <http://www.nobleseguros.com/blog/>.
38. Society for Participatory Medicine. Newburyport, 2017. [Accessed on: November 20th, 2017]. Available at: <https://participatorymedicine.org/>.

Características clínicas, radiológicas y auxológicas de pacientes con displasia cleidocraneal seguidos en un hospital pediátrico de referencia en Argentina

Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina

Dra. Rosario Ramos Mejía^a, Dra. Mercedes Rodríguez Celin^a y Dra. Virginia Fano^a

RESUMEN

La displasia cleidocraneal es una displasia esquelética autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *RUNX2*, con una prevalencia estimada de 1/1000000 de recién nacidos. Se presentan 37 pacientes (22 mujeres) evaluados entre 1992 y 2016 en las clínicas de displasias esqueléticas, Hospital Garrahan, Argentina. Hallazgos: 35% de antecedentes familiares positivos; edad mediana al momento del diagnóstico: 2,61 años; características radiológicas positivas en el cráneo y el pubis: 95%; en las clavículas: 100%. Las complicaciones dentales y auditivas fueron comunes. Auxología: mediana de estatura de -1,81 (-3,26-0,2) DE en los varones, -1,36 (-4,28-1,36) DE en las mujeres. Cinco de trece pacientes fueron bajos para la estatura parental. Estatura adulta (mediana): 162,8 cm y 149,2 cm en los varones y las mujeres. No fueron evidentes alteraciones en la proporción estatura sentada/estatura. Un paciente presentó macrocefalia real; 12 (32%), macrocefalia relativa. Se describe variabilidad intrafamiliar de estatura. **Palabras clave:** displasia cleidocraneal, crecimiento, clavícula, fontanelas craneales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e560>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e560>

a. Clínicas
Multidisciplinarias
de Displasias
Esqueléticas,
Hospital Garrahan,
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Dra. Rosario Ramos Mejía:
rosariorm@gmail.com.

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-9-2017
Aceptado: 22-1-2018

Cómo citar: Ramos Mejía R, Rodríguez Celin M, Fano V. Características clínicas, radiológicas y auxológicas de pacientes con displasia cleidocraneal seguidos en un hospital pediátrico de referencia en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e560-e566.

GLOSARIO

Cbfa1: *core-binding factor-1* (factor 1 de unión al núcleo).

CDC: Centro de Control de Enfermedades.

DCC: displasia cleidocraneal.

DE: puntaje del desvío estándar.

IMC: índice de masa corporal.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino.

RUNX2: *runt-related transcription factor 2* (factor de transcripción relacionado con *runt 2*).

TNSALP: fosfatasa alcalina no específica de tejido.

INTRODUCCIÓN

La displasia cleidocraneal (DCC) (MIM 119600) es una displasia esquelética caracterizada por fontanelas permeables y aplasia o hipoplasia clavicular, con amplia variabilidad fenotípica.^{1,2} Se describe que la población afectada puede presentar baja estatura moderada,^{1,3-5} pero se han reportado pocos datos acerca de otras variables auxológicas.

Su prevalencia es de 1 en 1000000 de nacimientos y es independiente del sexo.⁴

La DCC es causada por mutaciones, heredadas de manera autosómica dominante, en el gen *RUNX2*, en el brazo corto del cromosoma 6.^{1,2,4,6} Se han identificado inserciones, deleciones, mutaciones de cambio de sentido y mutaciones sin sentido.⁶⁻¹⁰ En la mayoría de los casos, estas mutaciones son *de novo*.⁴ Se ha propuesto también mosaicismo gonadal.¹ Las variantes patógenas se han encontrado en el 60-70% de los individuos con diagnóstico clínico.⁴

El gen *RUNX2* codifica para el factor de transcripción Cbfa1, esencial para la diferenciación de osteoblastos y la morfogénesis del esqueleto, con

participación en la osificación intramembranosa y endocondral. Las mutaciones en *RUNX2* resultan en un trastorno que combina defectos aislados de hueso (disostosis) con defectos progresivos de tejidos (displasia).²

Se ha descrito un pequeño subgrupo de pacientes con características clínicas y de laboratorio que se solapan con la hipofosfatasa, posiblemente debido a una alteración en la expresión del gen *TNSALP* (fosfatasa alcalina no específica de tejido).^{2,5,11,12} Se ha demostrado que los ratones *knockout Runx2* exhiben una falta completa de la mineralización y ausencia de expresión de *TNSALP*.¹³

El diagnóstico de la DCC se basa en hallazgos clínicos y radiológicos.^{1,2,4} Dentro de los diagnósticos diferenciales, deben incluirse el hipotiroidismo, la pseudoartrosis congénita de clavícula (MIM 118980) y otras displasias esqueléticas.^{1,4}

Se ha recomendado un seguimiento en búsqueda de complicaciones ortopédicas, dentales y de la audición, infecciones de los senos paranasales y del oído medio, obstrucción de la vía aérea superior y osteoporosis.^{3,4} Si bien algunos autores han informado retraso en la adquisición de pautas motoras,^{3,4} se describe que la escolaridad, la esperanza de vida y la funcionalidad son normales.^{2,3}

OBJETIVOS

Descripción clínica y auxológica de pacientes con diagnóstico de DCC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de los registros médicos de pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de DCC. Este estudio retrospectivo se basó en los datos de los niños y sus padres evaluados entre 1992 y 2016, en las clínicas multidisciplinarias de displasias esqueléticas en el Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina.

Se consideraron las siguientes variables: edad, edad al momento del diagnóstico, sexo, motivo de consulta, miembros de la familia afectados, peso, longitud corporal, estatura, estatura sentado, perímetro cefálico y la presencia de complicaciones asociadas.

Las mediciones antropométricas se llevaron a cabo por el mismo observador en el laboratorio de antropometría del Servicio de Crecimiento y Desarrollo, empleando técnicas estandarizadas recomendadas por la Sociedad Argentina de Pediatría.¹⁴

Se usaron instrumentos Harpenden para la medición de la longitud corporal, la longitud vértex-nalga, la estatura y la estatura sentado. Se utilizó una balanza de palanca para el peso. Los errores de medición intraobservador fueron 0,11 cm, 0,10 cm y 0,10 kg para la longitud corporal, la estatura y el peso, respectivamente.

El peso y la longitud corporal al nacer se obtuvieron de los registros neonatales de los pacientes cuando estuvieron disponibles.

Los familiares adultos afectados se consideraron para el análisis de la estatura final.

Se calcularon puntajes del desvío estándar (DE) para los datos antropométricos. La estatura y las proporciones corporales (estatura sentado/estatura y perímetro cefálico/estatura) se compararon con estándares argentinos;¹⁵⁻¹⁶ datos británicos de 1990 se utilizaron para evaluar el perímetro cefálico.¹⁷ Los datos de índice de masa corporal (IMC) se compararon con datos del estudio multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en niños menores de 5 años y con datos del Centro de Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) en niños mayores de 5 años de edad.^{18,19}

Se calculó el promedio de la estatura parental (*midparental height; MPH*, por sus siglas en inglés) en los casos en los que ambos padres no estuvieron afectados, expresados como $DE: MPH = (PZP + PZM) / 2$, donde PZP es el puntaje z de estatura del padre y PZM es el puntaje z de estatura de la madre, considerando $MPH \pm 1,28 DE$ como el rango genético normal en niños prepúberes.²⁰

Se consideró que los pacientes habían llegado a su estatura final cuando hubieron alcanzado el desarrollo puberal adulto (estadio 5 de mamas o dos años después de la menarca en las mujeres; volumen testicular de 15 ml en los varones).

El diagnóstico radiológico fue confirmado por dos de los autores (MRC, RRM). Los criterios diagnósticos para cada característica radiológica fueron los siguientes: presencia de huesos wormianos cuando la frecuencia de aparición fue 10 o más,²¹ cierre retardado de la fontanela anterior cuando se mantuvo abierta después de los primeros 2 años de vida,²² clavículas hipoplásicas cuando estaba ausente la mitad lateral de la clavícula,²² retraso en la osificación de los huesos del pubis cuando no estaban osificados más allá de los primeros 6 meses de vida y falta de fusión de ramas isquiopúbicas cuando no existía fusión en los pacientes de 12 años y mayores,²²⁻²⁴ anomalías en las manos cuando había retraso en

la osificación de los huesos del carpo o existían epífisis en cono o pseudoepífisis.²

Las complicaciones se consideraron cuando estuvieron registradas en la historia clínica.

RESULTADOS

El estudio incluyó 37 casos con DCC: 59% de niñas (n= 22). La mediana de edad fue 1,59 (de 0 a 16,09) años en la primera visita y 2,61 (de 0 a 16,09) años al momento del diagnóstico. Los pacientes tuvieron seguimiento durante una mediana de 3,67 (de 0 a 12,67) años. En el 35% de los casos (n= 13), se encontraron miembros de la familia afectados.

Las dos razones principales de consulta fueron anomalías del cráneo (asimetría de cráneo, fontanela amplia, diástasis de suturas) en el 51% (n= 19) y sospecha de displasia esquelética en el 19% (n= 7, 2 de ellos con sospecha de DCC). Otras razones fueron coxa vara o valga (n= 6), baja estatura (n= 4), escoliosis (n= 2), alteraciones en las clavículas (n= 2), hipotonía (n= 1) y retraso en la adquisición de pautas motoras (n= 1). Algunos pacientes tenían más de un motivo de derivación.

La *Tabla 1* muestra los hallazgos clínicos; los datos se comparan con la literatura.

Análisis auxológico

Niños (n= 15)

Se contaba con datos de antropometría al nacer en cuatro casos. Un paciente presentó restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en peso, longitud corporal y perímetro cefálico sin razón atribuible.

La *Figura 1.A* muestra la curva de distancia de estatura en los varones; es evidente que todos, excepto uno, tienen un crecimiento normal. Este paciente está siendo estudiado por retraso del crecimiento; tiene parámetros de laboratorio normales. La mediana de estatura en la última visita fue -1,81 (de -3,26 a 0,2) DE y la mediana de edad, 6,43 (de 0,92 a 16,79) años. Para los pacientes con datos de estatura de padres reportados (n= 8), la mediana de las diferencias entre MPH en DE y la estatura de los niños en DE fue -1,12 (de -2,03 a 1,44) DE; tres pacientes eran bajos y uno alto para la estatura de los padres.

La mediana del perímetro cefálico en la última visita fue -0,85 (de -2,23 a 0,81) DE. Ningún niño tuvo verdadera macrocefalia; sin embargo, todos menos uno (n= 14) se encontraban por encima del centilo 50 en la curva de perímetro cefálico.

TABLA 1. Características clínicas en la muestra de 37 pacientes. Hallazgos reportados en la literatura^{3,25}

Características clínicas		Casos (n= 37)	Cooper (n= 283), Golan (n= 90)
		%	%
Dentomaxilar	Retraso en la dentición primaria y secundaria, dientes hipoplásicos, defectos del esmalte	73	98
	Paladar ojival	8	
	Fisura del paladar blando	3	4,4
Audición	Audiometría u otoemisiones acústicas patológicas	30	38
	Retraso en el lenguaje	8	
Vía aérea superior	Otitis media crónica	14	62
	Sinusopatía crónica ^{34,4}	11	34,4
	Roncopatía/ adenoamigdalectomía	11	8
Respiratorio	Broncoespasmos recurrentes	19	11
Ortopedia	Anomalía de cadera (8 coxa vara, 1 coxa valga)	24	
	Escoliosis	16	17
	Deformidad de pectus (6 excavatum, 1 carinatum)	19	
Escolaridad		normal	

Como se muestra en la *Figura 2.A*, siete pacientes presentaron macrocefalia relativa.

Los pacientes no mostraron alteraciones en la proporción estatura sentada/estatura.

El IMC en la última visita fue -0,36 (de -2,41 a 1,19) DE. Un paciente era delgado y uno tenía sobrepeso.

Niñas (n= 22)

Los datos de antropometría al nacer estuvieron disponibles en la mitad de los pacientes (n= 11). Solo una niña tuvo RCIU en longitud corporal y perímetro cefálico, sin una razón atribuible.

La *Figura 1.B* muestra la curva de distancia de estatura en las mujeres; la mediana de estatura en la última visita fue -1,36 (de -4,28 a 1,36) DE y la mediana de edad, 5,70 (de 0,44 a 19,0 años). Una niña tenía extremada baja estatura, con valores de laboratorio normales. Para las pacientes con

datos de estatura de padres reportados (n= 5), la mediana de las diferencias entre MPH en DE y la altura de las niñas en DE fue -0,88 (de -2,88 a 0,78) DE. Dos pacientes fueron bajas para la estatura de los padres.

El perímetro cefálico en la última visita fue -0,04 (de -3,47 a 2,4) DE. La mayoría de las niñas (n= 19) se encontraban por encima del centilo 50 en la curva de perímetro cefálico; una de ellas tenía macrocefalia real. El gráfico de perímetro cefálico/estatura (*Figura 2.B*) muestra que cinco niñas tenían macrocefalia relativa.

No hubo alteraciones en la proporción estatura sentada/estatura.

El IMC en la última visita fue 0,23 (de -1,46 a 1,6) DE. Una niña tenía sobrepeso.

Estatura final

En cuatro varones, estuvieron disponibles los datos de estatura adulta (dos pacientes que alcanzaron la madurez y dos padres afectados); la mediana de estatura fue 162,8 cm, que correspondía a -1,47 (de -2,41 a -0,67) DE (*Figura 1.A*).

FIGURA 1 (a y b). *Curvas de estatura de niños y niñas, respectivamente*

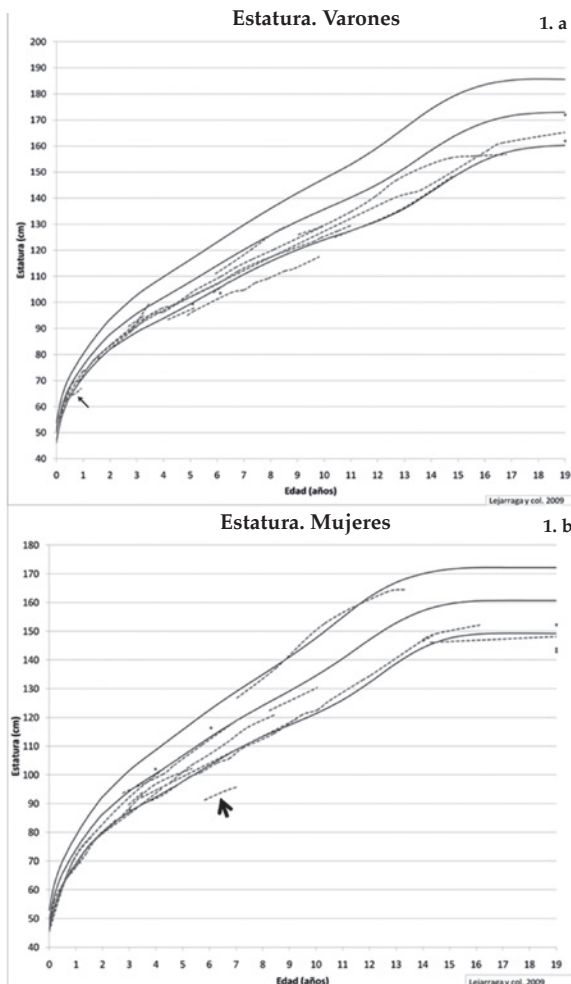
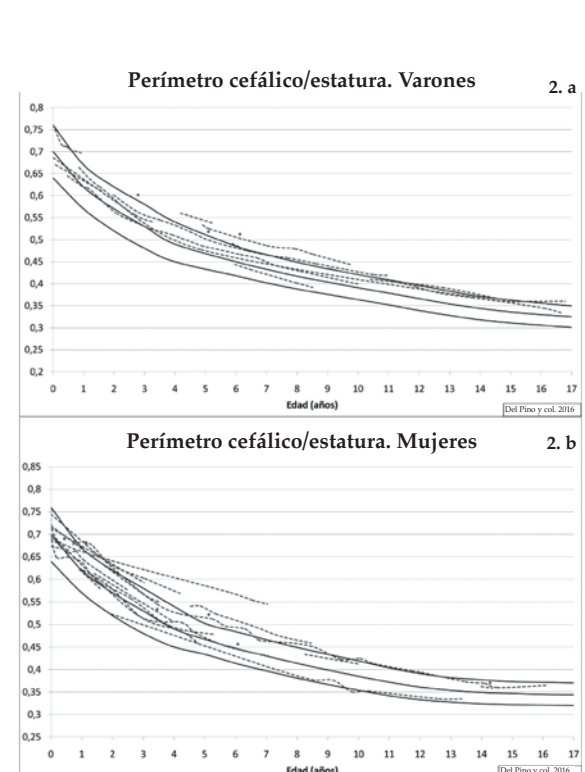


FIGURA 2 (a y b). *Curvas de perímetro cefálico/estatura para niños y niñas, respectivamente*



En las mujeres, los datos de estatura adulta estuvieron disponibles en siete casos (cuatro pacientes que alcanzaron la madurez y tres madres afectadas). La mediana de estatura fue 149,2 cm, correspondiente a -1,89 (de -3,45 a 0,62) DE (Figura 1.B).

Aunque los datos eran pocos, al comparar los de estatura entre los padres afectados y sus descendientes, parecía existir variabilidad intrafamiliar. En 5/10 casos, se encontraron diferencias entre la estatura del padre afectado y la estatura de su descendencia de más de 1 DE (Tabla 2). En una familia con seis individuos afectados, se observó variabilidad de estatura entre -0,74 y -2,05 DE (Figura 3).

Hallazgos radiológicos

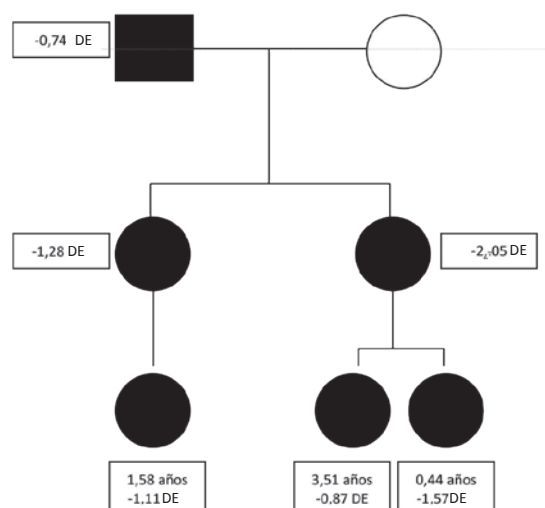
Las características radiológicas de DCC fueron positivas en una alta proporción de las radiografías analizadas: anomalías de cráneo en 95%, alteraciones en las clavículas en 100% (afectación bilateral en 75%), retraso en la osificación de los huesos del pubis en 96% y alteraciones en las manos en 100% de los casos (Figura 4, Imágenes 1, 2, 3 y 4).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra una descripción longitudinal de características auxológicas de una serie de pacientes con DCC. De un total de 1409 pacientes evaluados entre 1992 y 2016 en las clínicas multidisciplinares de displasias esqueléticas del Hospital Garrahan, 37 (2,7%) han tenido diagnóstico de DCC.

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue 2,61 años. Ninguno de los pacientes tuvo diagnóstico prenatal de DCC, aunque algunos tuvieran antecedentes familiares de esta enfermedad. Esto coincide con la literatura, en la que se reconoce que el diagnóstico precoz de la DCC puede ser difícil debido a las manifestaciones frecuentemente leves y a que existe amplia variabilidad fenotípica.²

FIGURA 3. Variabilidad intrafamiliar en estatura en un caso



DE: puntaje del desvío estándar.

TABLA 2. Datos comparativos de estatura entre padres afectados y sus descendientes, y entre hermanos afectados

Caso	Estatura del padre afectado (DE)	Edad del paciente (años)	Estatura del paciente (cm)	Estatura del paciente (DE)
1	-1,64	7,04	95,80	-4,28*
2	-0,74	19,00	152,90	-1,28
3	-0,74	19,00	148,20	-2,05*
4	-2,05	3,51	94,00	-0,87*
5	-2,05	0,44	61,00	-1,57
6	-1,28	1,58	78,40	-1,11
7	-2,76	14,36	148,50	-1,46*
8	-1,40	6,43	107,80	-1,85
9	-2,94	0,92	67,00	-3,26
10	-1,98	3,45	99,40	0,20*

DE: puntaje del desvío estándar.

Los casos 2, 3, 4, 5 y 6 pertenecen a la misma familia. Los casos 2 y 3 son hermanos. Los casos 4 y 5 son hermanos, descendientes del caso 3. El caso 6 es descendiente del caso 2.

En 5/10 casos, marcados con asterisco (*), se encontraron diferencias entre la estatura del padre afectado y la estatura de su descendencia de más de 1 DE. Nótese las diferencias entre hermanos afectados.

Similar a lo mencionado en la bibliografía, las anomalías dentales, los trastornos de la vía aérea superior y de la audición fueron frecuentes.^{1,3,4,25} Otras anomalías esqueléticas descritas, como retraso en la osificación de los huesos del pubis, coxa vara o valga, escoliosis, deformidad de pectus, también fueron encontradas en este grupo de pacientes.^{3,4}

En cuanto al desarrollo intelectual, en nuestro grupo, así como lo descrito por Cooper, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al nivel de estudios alcanzados entre los individuos afectados y sus pares no afectados.³

Esta condición no se conoce como una condición de baja estatura extrema.³ Respecto a los datos de crecimiento, solo dos pacientes tuvieron RCIU, sin otra causa conocida. A pesar del tamaño pequeño de la muestra (once adultos), la estatura final fue cercana a los valores informados en la literatura; en los varones, la mediana fue 162,8 cm y, en las mujeres, fue 149,2 cm, mientras que la literatura refiere 165,0 cm y 156,0 cm en varones y mujeres, respectivamente.³

Se ha encontrado que algunos de los pacientes fueron bajos para el rango genético de estatura cuando los padres no estaban afectados. Además, hubo un niño con retraso de crecimiento y una niña con extrema baja estatura (-4,28 DE), casos que no han sido reportados en la literatura. En el caso de la niña, no se encontró otra causa de baja estatura; su padre estaba afectado, pero sin estatura extremadamente baja (162,0 cm, -1,64 DE), lo que mostró variabilidad intrafamiliar.

Con respecto al perímetro cefálico, solo un paciente tuvo verdadera macrocefalia, mientras que el 32,4% de los pacientes tenía macrocefalia relativa.

No existió alteración en las proporciones corporales evaluadas como la relación estatura sentado/estatura cuando se compararon con los datos argentinos.¹⁶

Nuestras interpretaciones son limitadas debido a la ausencia de análisis molecular, que, en este grupo, podría mostrar variaciones moleculares.

FIGURA 4. Hallazgos radiológicos en pacientes afectados

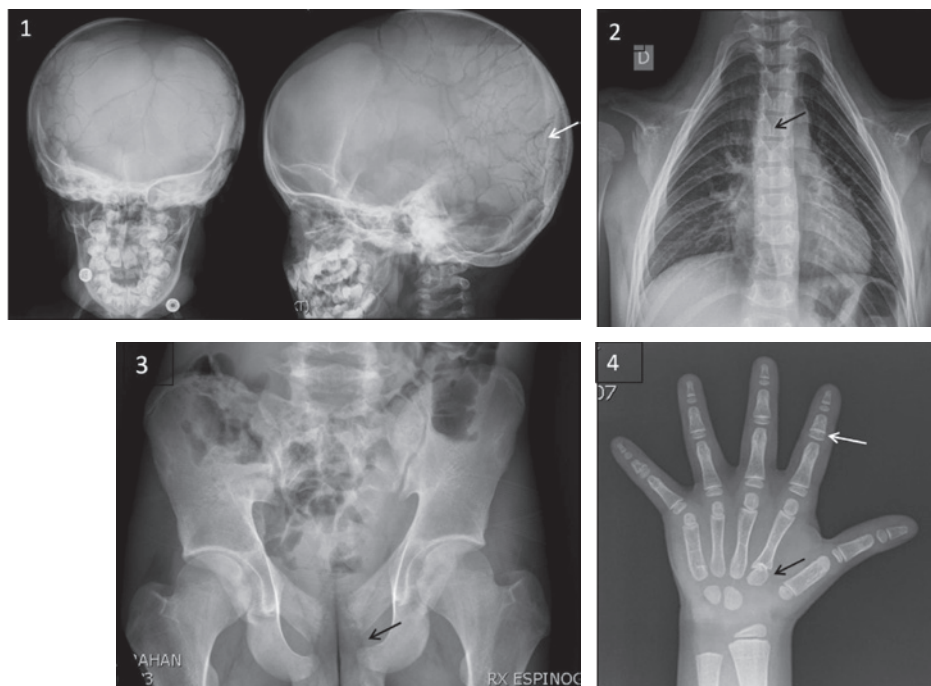


Imagen 1: cráneo, incidencias de frente y lateral. Niña, 5,9 años. Fontanela anterior permeable, huesos wormianos (flecha delgada blanca), hipoplasia del medio facial.

Imagen 2: tórax, frente. Niño, 11,7 años. Ausencia bilateral de clavículas. Disrafismo espinal (flecha delgada)

Imagen 3: pelvis, frente. Varón adulto. Falta de fusión de las ramas isquiopúbicas (flecha delgada)

Imagen 4: mano izquierda, frente. Niña, 6,0 años. Retraso en la osificación carpal. Seudoepífisis en metacarpianos (flecha delgada). Epífisis en cono (flecha delgada blanca).

CONCLUSIÓN

La mediana de estatura en los pacientes con DCC se encontró dentro de los límites normales; sin embargo, tanto en los varones como en las mujeres, estuvo por debajo del centilo 10 y algunos de los pacientes tenían baja estatura leve. Con respecto a las proporciones corporales, la mayoría de los pacientes no tenían alteraciones, pero un tercio mostró macrocefalia relativa. Aunque estaban disponibles pocos datos sobre familiares afectados, se encontró variabilidad intrafamiliar de altura. ■

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). An online catalog of human genes and genetic disorders. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 1966. [Consulta: 17 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://omim.org/>.
2. Spranger J, Brill P, Nishimura G, et al. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 3rd ed. Oxford: Oxford University; 2012.
3. Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, et al. A Natural History of Cleidocranial Dysplasia. *Am J Med Genet.* 2001;104(1):1-6.
4. Machol K, Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial Dysplasia Spectrum Disorder. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle; University of Washington; 1993-2018.
5. Unger S, Mornet E, Mundlos S, et al. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. *Eur J Pediatr.* 2002;161(11):623-6.
6. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet.* 1999;36(3):177-82.
7. Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet.* 1997;16(3):307-10.
8. Quack I, Vonderstrass B, Stock M, et al. Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet.* 1999;65(5):1268-78.
9. Guo YW, Chiu CY, Liu CL, et al. Novel mutation of RUNX2 gene in a patient with cleidocranial dysplasia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):1057-62.
10. Zhou G, Chen Y, Zhou L, et al. CBFA1 mutation analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia. *Hum Mol Genet.* 1999;8(12):2311-6.
11. El-Gharbawy AH, Peeden JN Jr, Lachman RS, et al. Severe Cleidocranial dysplasia and Hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(1):169-74.
12. Morava E, Kárteszi J, Weisenbach J, et al. Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. *Eur J Pediatr.* 2002;161(11):619-22.
13. Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted Disruption of Cbfa1 Results in a Complete Lack of Bone Formation owing to Maturational Arrest of Osteoblasts. *Cell.* 1997;89(5):755-64.
14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
15. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos: Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):126-33.
16. Del Pino M, de Orden A, Arenas A, et al. Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):234-40.
17. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med.* 1998;17(4):407-29.
18. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7.
19. WHO multicentre growth reference study group. WHO child growth standards: Length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age: methods and development. Ginebra, World Health Organization, 2006. [Consulta: 1 de julio de 2017]. Disponible en: www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
20. Brook CGD. *Clinical Paediatric Endocrinology.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1995.
21. Cremin B, Coogman H, Spranger J, et al. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol.* 1982;8(1):35-8.
22. Caffey J, Silverman F. *Pediatric X-Ray Diagnosis: a textbook for students and practitioners of pediatrics surgery & radiology.* 5th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1967.
23. Caffey J, Madell S. Ossification of the Pubic Bones at Birth. *Radiology.* 1956;67(3):346-50.
24. Eich GF, Babyn P, Giedion A. Pediatric pelvis: radiographic appearance in various congenital disorders. *Radiographics.* 1992;12(3):467-84.
25. Golan I, Baumert U, Hrala BP, et al. Dentomaxillofacial variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2003;32(6):347-54.

Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina

Rosario Ramos Mejía, M.D.^a, Mercedes Rodríguez Celin, M.D.^a and Virginia Fano M.D.^a

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is an autosomal dominant skeletal dysplasia caused by mutations in the *RUNX2* gene; its prevalence has been estimated at 1/1 000 000 newborn infants. This study presents 37 patients (22 girls) assessed between 1992 and 2016 at the Skeletal Dysplasias Multidisciplinary Clinics of Hospital Garrahan, Argentina. Findings: 35% of positive family history; median age at the time of diagnosis: 2.61 years old; positive radiological findings in the skull and pubis: 95%; in the clavicles: 100%. Dental and hearing complications were common. Auxology: boys had a median height of -1.81 SD (-3.26 to 0.2) and girls had a median height of -1.36 SD (-4.28 to 1.36). Five out of 13 patients were short for parental height. Adult height (median): 162.8 cm in boys and 149.2 cm in girls. No evident alterations were observed in the sitting height/height ratio. One patient had true macrocephaly; 12 (32%), relative macrocephaly. Intrafamily variability was described in terms of height.

Key words: cleidocranial dysplasia, growth, clavicle, cranial fontanelles.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e560>

To cite: Ramos Mejía R, Rodríguez Celin M, Fano V. Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e560-e566.

a. Skeletal Dysplasia Multidisciplinary Clinics, Hospital Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Rosario Ramos Mejía,
M.D.: rosariorm@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-6-2017
Accepted: 1-22-2018

GLOSSARY

Cbfa1: core-binding factor-1.
CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
CCD: cleidocranial dysplasia.
SD: standard deviation score.
BMI: body mass index.
WHO: World Health Organization.
IUGR: intrauterine growth restriction.
RUNX2: runt-related transcription factor 2.
TNSALP: tissue-nonspecific alkaline phosphatase.

INTRODUCTION

Cleidocranial dysplasia (CCD) (MIM 119600) is a skeletal dysplasia characterized by persistent fontanelles and aplasia/hypoplasia of the clavicles, with a wide phenotypic variability.^{1,2} The affected population has been described to have moderate short stature,^{1,3-5} but few data have been reported regarding other auxological outcome measures.

Its prevalence is 1/1 000 000 births, regardless of sex.⁴

CCD is caused by autosomal dominant inherited mutations in the *RUNX2* (runt-related transcription factor 2) gene found on the short arm of the chromosome 6.^{1,2,4,6} Insertions, deletions, nonsense mutations, and missense mutations have been identified.⁶⁻¹⁰ In most patients, these are *de novo* mutations.⁴ Germline mosaicism has also been proposed.¹ Pathogenic variants have been observed in 60-70% of patients with clinical diagnosis.⁴

The *RUNX2* gene encodes the Cbfa1 transcription factor, which is essential for osteoblast differentiation and skeletal morphogenesis, and is involved in intramembranous and endochondral ossification. *RUNX2* gene mutations result in a disorder that combines isolated bone defects (dysostosis) with progressive tissue defects (dysplasia).²

Clinical and laboratory characteristics overlapping with hypophosphatasia have been described in a small subgroup of patients, possibly due to an alteration in the expression of the *TNSALP* (tissue-nonspecific alkaline phosphatase) gene.^{2,5,11,12} *RUNX2* knockout mice show a complete lack of bone mineralization and absence of *TNSALP* expression.¹³

The diagnosis of CCD is based on clinical and radiological findings.^{1,2,4} The differential diagnoses should include hypothyroidism, congenital pseudarthrosis of the clavicle (MIM 118980), and other skeletal dysplasias.^{1,4}

Follow-up has been recommended to look for orthopedic, dental, and hearing complications, sinus and middle ear infections, upper airway obstruction, and osteoporosis.^{3,4} Although some authors have reported a delay in motor milestone achievement,^{3,4} education, life expectancy, and functions are normal.^{2,3}

OBJECTIVES

To provide a clinical and auxological description of patients diagnosed with CCD.

MATERIALS AND METHODS

The medical records of patients with a clinical and radiological diagnosis of CCD were reviewed. This retrospective study was based on data about children, and their parents, assessed between 1992 and 2016 at the Skeletal Dysplasia Multidisciplinary Clinics of Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Argentina.

The following outcome measures were considered: age, age at the time of diagnosis, sex, reason for consultation, affected family members, weight, body length, height, sitting height, head circumference, and the presence of associated complications.

The same observer conducted the anthropometric measurements at the anthropometry laboratory of the Department of Growth and Development using the standardized techniques recommended by the *Sociedad Argentina de Pediatría*, (SAP).¹⁴

Harpender instruments were used to measure body length, vertex - buttocks length, height, and sitting height. A lever scale was used to measure weight. Intraobserver measurement errors were 0.11 cm, 0.10 cm, and 0.10 kg for body length, height, and weight, respectively.

Weight and body length at birth were obtained from the birth records of patients, if available.

Adult family members were considered for the analysis of final height.

Standard deviation scores (SD) were estimated for anthropometric data. Height and body proportions (sitting height/height and head circumference/height) were compared to Argentine standards;¹⁵⁻¹⁶ British data from 1990 were used to assess head circumference.¹⁷ Body mass index (BMI) values were compared to data

from a multicenter study carried out by the World Health Organization (WHO) in children younger than 5 years and data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) corresponding to children older than 5 years.^{18,19}

The midparental height (MPH) was estimated if both parents were not affected, and described as SD: $MPH = (HZsF + HZsM) / 2$, where HZsF means the height Z-score of the father and HZsM is the height Z-score of the mother, considering $MPH \pm 1.28 SD$ as the normal genetic range in prepubertal children.²⁰

Patients were considered to have reached their final height once they had reached their adult pubertal development (Tanner stage V breast development or two years after the menarche in girls; 15-mL testicular volume in boys).

Radiological diagnosis was confirmed by two of the authors (MRC and RRM). The diagnostic criteria for each radiological characteristic were as follows: presence of Wormian bones if the frequency of these bones was 10 or more,²¹ delayed closure of the anterior fontanelle if it remained open after 2 years old,²² hypoplasia of the clavicles if the lateral half of the clavicle was absent,²² delayed pubic bone ossification if they were not ossified after 6 months old, and lack of ischiopubic branches fusion if there was no fusion in patients aged 12 years and older,²²⁻²⁴ hand anomalies in the presence of delayed carpal bone ossification or if there were cone-shaped epiphyses or pseudoepiphyses.²

Complications were considered if registered in the medical record.

RESULTS

The study included 37 patients with CCD; 59% were girls (n= 22). Patients' median age was 1.59 years (0 to 16.09) at the first visit and 2.61 years (0 to 16.09) at the time of diagnosis. Patients were followed for a median of 3.67 years (0 to 12.67). In 35% of cases (n= 13), other family members were affected.

The two main reasons for consultation were skull anomalies (skull asymmetry, broad fontanelle, diastasis of the cranial sutures) in 51% of cases (n= 19) and suspected skeletal dysplasia in 19% (n= 7, 2 of them had suspected CCD). Other reasons included coxa vara or valga (n= 6), short stature (n= 4), scoliosis (n= 2), clavicle alterations (n= 2), hypotonia (n= 1), and delayed motor milestone achievement (n= 1). Some patients had more than one reason for referral.

Table 1 shows the clinical findings; data are compared to the bibliography.

AUXOLOGICAL ANALYSIS

Boys (n= 15)

The records of anthropometric measurements at birth were available for four patients. One patient had intrauterine growth restriction (IUGR) in terms of weight, body length, and head circumference for no attributable reason.

Figure 1.A shows the height distance curve for boys; it is evident that all, except one, have a normal growth pattern. This patient is being studied for delayed growth; his laboratory parameters are normal. At the last visit, the median height was -1.81 SD (-3.26 to 0.2) and the median age, 6.43 years (0.92 to 16.79). Among the patients for whom parental height was reported (n= 8), the median differences between MPH in SD and boys' height in SD was -1.12 SD (-2.03 to 1.44); three patients were short and one was tall for their parents' height.

The median head circumference at the last visit was -0.85 SD (-2.23 to 0.81). No boy had true macrocephaly; however, all but one (n= 14) were above the 50th centile in the head circumference curve. As shown in Figure 2.A, seven patients had relative macrocephaly.

Patients did not show alterations in the sitting height/height ratio.

The BMI at the last visit was -0.36 SD (-2.41 to 1.19). One patient was thin and another, overweight.

Girls (n= 22)

The records of anthropometric measurements at birth were available for half of the patients (n= 11). Only one girl had IUGR in terms of body length and head circumference for no attributable reason.

Figure 1.B shows the height distance curve for girls; at the last visit, the median height was -1.36 SD (-4.28 to 1.36) and the median age, 5.70 years (0.44 to 19.0). One girl had extremely short stature and normal laboratory values. Among patients for whom parental height was reported (n= 5), the median differences between MPH in SD and girls' height in SD was -0.88 SD (-2.88 to 0.78). Two patients were short for their parents' height.

The head circumference at the last visit was -0.04 SD (-3.47 to 2.4). Most girls (n= 19) were above the 50th centile in the head circumference curve; one had true macrocephaly. The head circumference/height chart (Figure 2.B) shows that five girls had relative macrocephaly.

No alterations were observed in the sitting height/height ratio.

TABLE 1. Clinical characteristics of the sample (37 patients). Findings reported in the bibliography^{3,25}

Clinical characteristics		Cases (n= 37)	Cooper ³ (n= 283), Golan ²⁵ (n= 90)
		%	%
Dento-maxillary	Delayed primary and secondary eruption, hypoplastic teeth, enamel defects	73	98
	Archea palate	8	
	Cleft of the soft palate	3	4,4
Hearing	Pathological audiometry or otoacoustic emissions	30	38
	Language delay	8	
Upper airways	Chronic otitis media	14	62
	Chronic sinusitis ^{3,4}	11	34,4
	Rhynchopathy / adenotonsillectomy	11	8
Respiratory	Recurrent bronchospasm	19	11
Orthopedics	Hip anomaly (8 coxa vara, 1 coxa valga)	24	
	Scoliosis	16	17
	Pectus deformity (6 pectus excavatum, 1 pectus carinatum)	19	
	Education	normal	

The BMI at the last visit was 0.23 SD (-1.46 to 1.6). One girl was overweight.

Final height

The data about adult height were available for four boys (two patients who reached maturity and two affected fathers); their median height was 162.8 cm, which corresponded to -1.47 SD (-2.41 to -0.67) (Figure 1.A).

The data about adult height were available for seven girls (four patients who reached maturity and three affected mothers). The median height was 149.2 cm, corresponding to -1.89 SD (-3.45 to 0.62) (Figure 1.B).

Although data were scarce, the comparison of height between affected parents and their children indicated that there could be intrafamily variability. In 5/10 cases, differences were observed between the father/mother's height and that of his/her child of more than 1 SD

(Table 2). In a family with six affected members, the variability in height ranged between -0.74 and -2.05 SD (Figure 3).

Radiological findings

The radiological characteristics of CCD were positive in a high number of studied X-rays: skull anomalies were observed in 95%; clavicle alterations, in 100% (both clavicles in 75%); delayed pubic bone ossification, in 96%; and hand alterations, in 100% of patients (Figure 4, Images 1, 2, 3, and 4).

DISCUSSION

Our study provides a longitudinal description of the auxological characteristics of a series of patients with CCD. Out of a total of 1409 patients assessed between 1992 and 2016 at the Skeletal Dysplasias Multidisciplinary Clinics of Hospital Garrahan, 37 (2.7%) were diagnosed with CCD.

Their median age at the time of diagnosis was 2.61 years. No patient had had an antenatal diagnosis of CCD, although some had a family history. This is consistent with the bibliography, where the early diagnosis of CCD has been described to be difficult because of the often mild manifestations due to its wide phenotypic variability.²

FIGURE 1 (A and B). Height curves for boys and girls, respectively

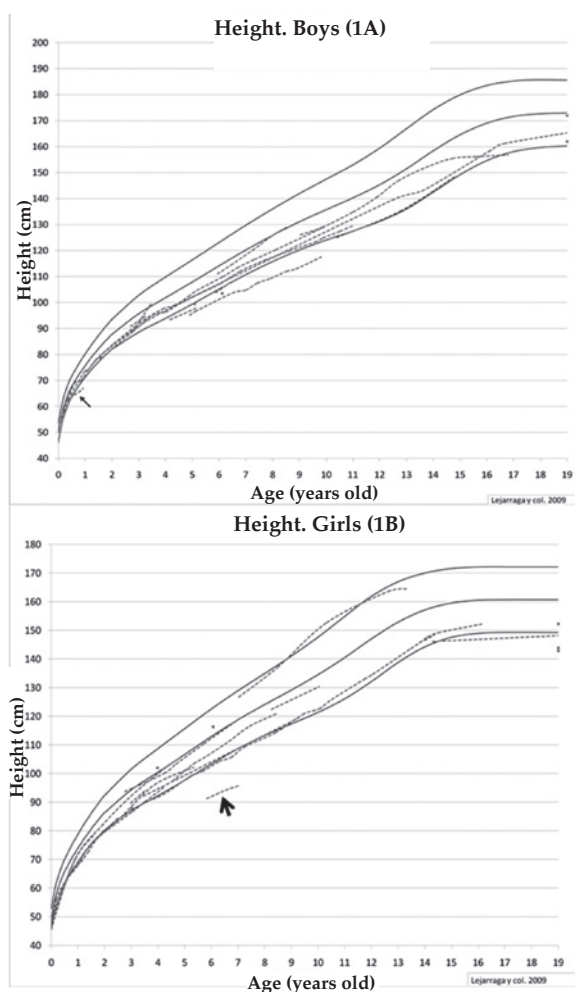
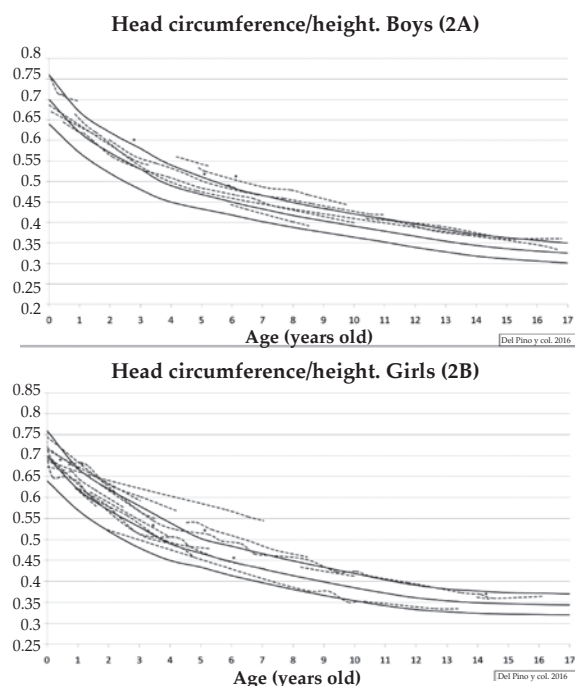


FIGURE 2 (A and B). Head circumference/height curves for boys and girls, respectively



Similar to what has been mentioned in the bibliography, dental anomalies, upper airway and hearing disorders were frequent.^{1,3,4,25} Other described skeletal anomalies, such as pubic bone ossification delay, coxa vara or valga, scoliosis, and pectus deformity, were also found in this group of patients.^{3,4}

In terms of cognitive development, in our group, like what has been described by Cooper, no significant differences were observed in relation

to the level of education achieved by affected individuals and their healthy counterparts.³

This pathology is not known as an extremely short stature condition.³ In relation to growth, only two patients had IUGR, without other known cause. In spite of the small size of our sample (11 adults), the final height was close to the values reported in the bibliography; for boys, the median height was 162.8 cm and for girls, 149.2 cm, whereas the bibliography describes 165.0 cm and 156.0 cm for boys and girls, respectively.³

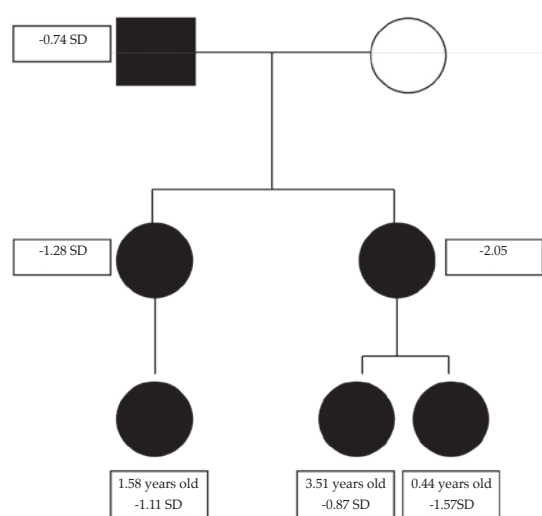
Some of the patients were short for their genetic height range when their parents were not affected. In addition, one boy had delayed growth and one girl, extremely short stature (-4.28 SD), which has not been reported in the bibliography. In the case of the girl, no other reason for short stature was found; her father was affected but he did not have extremely short stature (162.0 cm, -1.64 SD), which demonstrates intrafamily variability.

In relation to head circumference, only one patient had true macrocephaly, whereas 32.4% of patients had relative macrocephaly.

No alteration was observed in the body proportions assessed, as sitting height/height ratio, when compared to the Argentine standard.¹⁶

Our interpretations are limited due to the absence of a molecular analysis, which, in this group, may show molecular variations.

FIGURE 3. Intrafamily variability in terms of height in one case



SD: standard deviation.

TABLE 2. Comparative data about the height of affected parents and their children, and among affected siblings

Case	Affected parent's height (SD)	Patient's age (years old)	Patient's height (cm)	Patient's height (SD)
1	-1.64	7.04	95.80	-4.28*
2	-0.74	19.00	152.90	-1.28
3	-0.74	19.00	148.20	-2.05*
4	-2.05	3.51	94.00	-0.87*
5	-2.05	0.44	61.00	-1.57
6	-1.28	1.58	78.40	-1.11
7	-2.76	14.36	148.50	-1.46*
8	-1.40	6.43	107.80	-1.85
9	-2.94	0.92	67.00	-3.26
10	-1.98	3.45	99.40	0.20*

SD: standard deviation score.

Cases 2, 3, 4, 5, and 6 correspond to members of the same family. Cases 2 and 3 are siblings. Cases 4 and 5 are siblings, and the children of case 3. Case 6 is the child of case 2.

In 5/10 cases, marked with an asterisk (*), differences were observed between the father/mother's height and that of his/her child of more than 1 SD. It is worth noting the differences among the affected siblings.

CONCLUSION

The median height of patients with CCD was within the normal limits; however, both boys and girls were below the 10th height centile and some patients even had mild short stature. In relation to body proportions, no alterations were observed in most patients, although one third had relative macrocephaly. Although few data were available about affected family members, intrafamily variability was observed in terms of height. ■

REFERENCES

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). An online catalog of human genes and genetic disorders. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 1966. [Accessed on: December 17th, 2016]. Available at: <http://omim.org/>.
2. Spranger J, Brill P, Nishimura G, et al. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 3rd ed. Oxford: Oxford University; 2012.
3. Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, et al. A Natural History of Cleidocranial Dysplasia. *Am J Med Genet* 2001; 104(1):1-6.
4. Machol K, Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial Dysplasia Spectrum Disorder. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle; University of Washington; 1993-2018.
5. Unger S, Mornet E, Mundlos S, et al. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002;161(11):623-6.
6. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 1999; 36(3):177-82.
7. Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet* 1997; 16(3):307-10.
8. Quack I, Vonderstrass B, Stock M, et al. Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5):1268-78.
9. Guo YW, Chiu CY, Liu CL, et al. Novel mutation of RUNX2 gene in a patient with cleidocranial dysplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(1):1057-62.

FIGURE 4. Radiological findings among affected patients

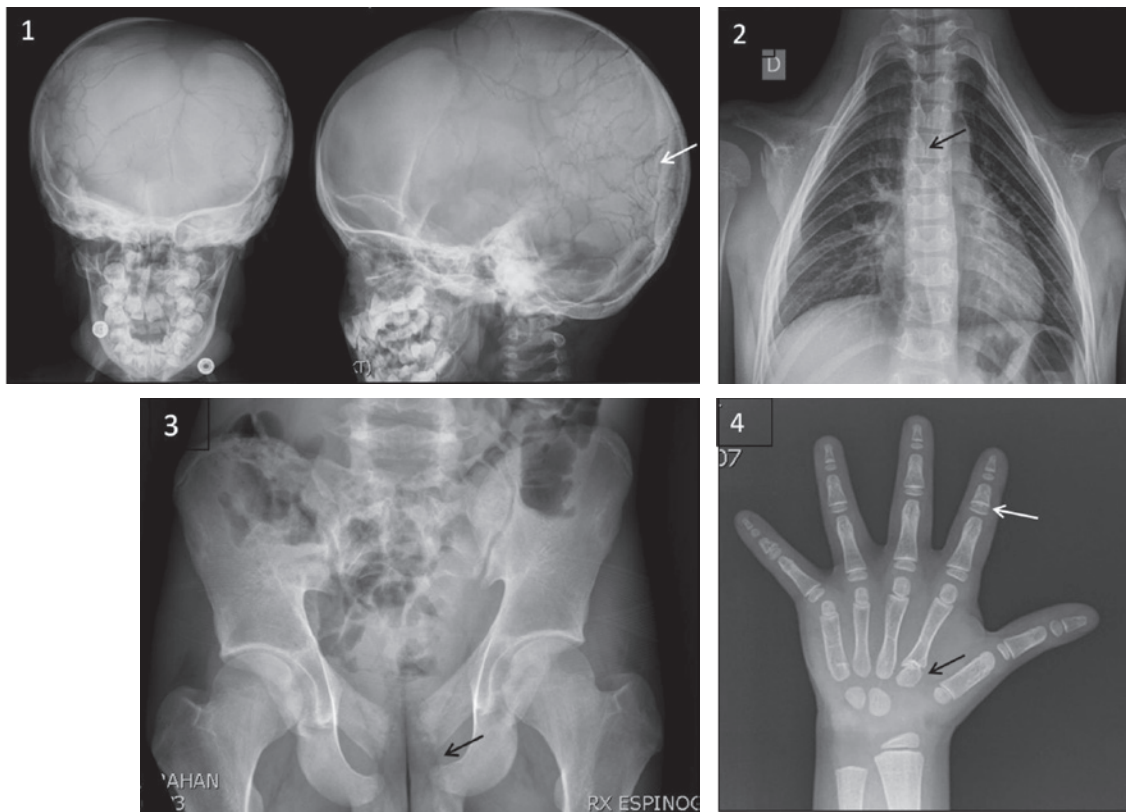


Image 1: skull, front and lateral views. Girl, 5.9 years old. Permeable anterior fontanelle, Wormian bones (thin white arrow), midfacial hypoplasia.

Image 2: chest, front view. Boy, 11.7 years old. Bilateral absence of clavicles. Spinal dysraphism (thin arrow).

Image 3: pelvis, front view. Adult male. Lack of ischiopubic branches fusion (thin arrow).

Image 4: left hand, front view. Girl, 6.0 years old. Delayed carpal bone ossification. Pseudoepiphyses of the metacarpal bones (thin arrow).

Cone-shaped epiphyses (thin white arrow).

10. Zhou G, Chen Y, Zhou L, et al. CBFA1 mutation analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia. *Hum Mol Genet* 1999; 8(12):2311-6.
11. El-Gharbawy AH, Peeden JN Jr, Lachman RS, et al. Severe Cleidocranial dysplasia and Hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(1):169-74.
12. Morava E, Kárteszi J, Weisenbach J, et al. Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002; 161(11):619-22.
13. Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted Disruption of Cbfa1 Results in a Complete Lack of Bone Formation owing to Maturational Arrest of Osteoblasts. *Cell* 1997; 89(5):755-64.
14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
15. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos: Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(2):126-33.
16. del Pino M, de Orden A, Arenas A, et al. Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):234-40.
17. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998; 17(4):407-29.
18. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9):660-7.
19. WHO multicentre growth reference study group. WHO child growth standards: Length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age: methods and development. Ginebra, World Health Organization, 2006. [Accessed on: July 1st, 2017]. Available at: www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
20. Brook CGD. *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1995.
21. Cremin B, Coogman H, Spranger J, et al. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982; 8(1):35-8.
22. Caffey J, Silverman F. *Pediatric X-Ray Diagnosis: a textbook for students and practitioners of pediatrics surgery & radiology*. 5th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1967.
23. Caffey J, Madell S. Ossification of the Pubic Bones at Birth. *Radiology* 1956; 67(3):346-50.
24. Eich GF, Babyn P, Giedion A. Pediatric pelvis: radiographic appearance in various congenital disorders. *Radiographics* 1992; 12(3):467-84.
25. Golan I, Baumert U, Hrala BP, et al. Dentomaxillofacial variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2003; 32(6):347-54.

Evolución de la mortalidad fetal, inmersa en las desigualdades socioeconómicas de la República Argentina. Período 2007-2014

Evolution of fetal mortality in the setting of Argentine socioeconomic inequalities. Period 2007-2014

Mg. Karina V. Loiacono^a

RESUMEN

Introducción. Pocos estudios relacionaron las condiciones sociales adversas en cuanto a áreas geográficas (AG) con la mortalidad fetal (MF).

Objetivo. Evaluar la desigualdad en salud en la MF según las AG.

Población y métodos. Estudio descriptivo ecológico. Se analizaron los componentes principales de 525 AG. Se construyó y calculó el indicador de situación socioeconómica e índices de desigualdad, y se estimó la razón de mortalidad fetal (RMF).

Resultados. El índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach varió de 1,8 a 1,4 para los bienios 2007/2008-2013/2014, y se estimó la mayor RMF para el estrato de situación socioeconómica muy desfavorable.

Conclusión. La RMF es mayor para dicho estrato. La brecha entre los extremos de situación socioeconómica disminuyó hacia el último bienio. Independientemente, para las AG de situación socioeconómica muy desfavorable, la RMF descendió en el último bienio y, para las de situación socioeconómica muy favorable, se incrementó.

Palabras clave: mortalidad fetal, inequidad social, factores epidemiológicos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e567>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e567>

Cómo citar: Loiacono KV. Evolución de la mortalidad fetal, inmersa en las desigualdades socioeconómicas de la República Argentina. Período 2007-2014. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e567-e574.

GLOSARIO

AG: área geográfica.

IC: intervalo de confianza.

DEIS: Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

EPM: mortalidad perinatal extendida.

INDEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina.

IRD: índice relativo de desigualdad.

ISS: indicador de situación socioeconómica.

Ln: logaritmo natural.

MF: mortalidad fetal.

NBI: necesidades básicas insatisfechas.

PCA: análisis de componentes principales.

PMN: por mil nacidos.

Q1: quintil 1. Situación socioeconómica muy desfavorable.

Q2: quintil 2. Situación socioeconómica desfavorable.

Q3: quintil 3. Situación socioeconómica regular.

Q4: quintil 4. Situación socioeconómica favorable.

Q5: quintil 5. Situación socioeconómica muy favorable.

RII: índices relativos de desigualdad.

RII_{KM}: índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach.

RMF: razón de mortalidad fetal.

RP: regresión de Poisson.

RR: riesgo relativo.

SII: índice de desigualdad de la pendiente.

TMF: tasa de mortalidad fetal.

a. Universidad Nacional de Tres de Febrero, Departamento de Metodología, Estadística y Matemática, Caseros, provincia de Buenos Aires, Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Mg. Karina V. Loiacono:
karloia555@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2017
Aceptado: 23-1-2018

INTRODUCCIÓN

Cada año, hay más de 2,6 millones de niños nacidos muertos en el mundo en países de medianos y bajos ingresos, con tres cuartas partes representados por África subsahariana y Asia meridional.¹

En 2014, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó un objetivo para el año 2030 de 12 o menos muertes fetales por cada 1000 nacimientos.

Para 2015, 94 países ya habían alcanzado ese objetivo,¹ entre ellos, Argentina, cuya tasa de mortalidad fetal (TMF) por peso fue de 4,8 por mil nacidos (PMN).²

Se desconocen las mediciones a nivel nacional que reporten el subregistro de la mortalidad fetal (MF), dado que, si bien la definición estadística operativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no establece ni peso, ni edad, ni momento de la muerte para el registro estadístico y legal, la información disponible en la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación (DEIS) permite observar que, en la mayoría de las jurisdicciones, se registran las defunciones de 22 semanas de gestación y más.

La inequidad en salud se entiende como las diferencias injustas en la salud de las personas de diferentes grupos sociales y pueden asociarse con distintas desventajas, como la pobreza, la discriminación y la falta de acceso a bienes o servicios. Las desigualdades en salud pueden medirse y evaluarse.³ Esta medición es una condición indispensable para mejorar la situación de salud en una región.⁴

Según el Banco Mundial, en el año fiscal 2007-2013, la República Argentina fue clasificada como ingreso medio-alto; en 2014, con ingresos altos y, en 2015, nuevamente con ingreso medio-alto.⁵

En la *Figura 1*, se observa la evolución de la TMF total para Argentina. Desde 2007 a 2010,

hubo un decremento, que llegó a un valor de 7,6 PMN y luego comenzó a incrementarse hasta llegar al año 2014 con un valor de 8,3 PMN.

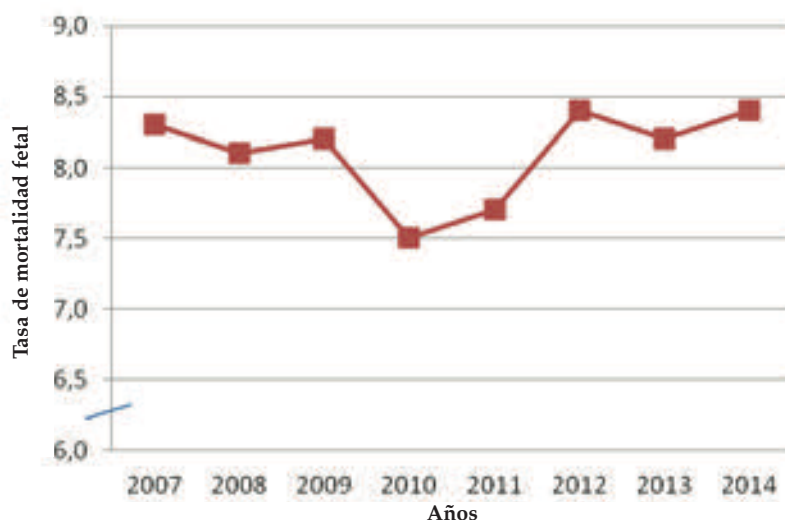
La presente investigación tiene como objetivo analizar el comportamiento de la MF en cuanto a las distintas áreas geográficas (AG) de la República Argentina caracterizadas según el perfil socioeconómico para el período 2007-2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, ecológico. Las unidades o AG analizadas fueron las 525 subdivisiones administrativas de las 24 divisiones políticas de Argentina. Estas sirvieron de base para la construcción del indicador de situación socioeconómica (ISS), el cual permitió estratificarlas según condiciones similares. En estas nuevas agrupaciones, se examinó el conjunto de observaciones de la MF en bienes para el período 2007-2014.

Según la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud - Décima Revisión (CIE-10)*,⁶ queda establecido que deben incluirse en las estadísticas todos los fetos y recién nacidos que pesen, al menos, 500 g, ya sean vivos o muertos. O bien, si no se encuentra el peso, aquellas muertes que se producen a partir de la 22^a semana de gestación. Se recomienda, cuando se disponga de los datos, en los sistemas de información, calcular la TMF total y la RMF. Ambas fueron incluidas en la

FIGURA 1: Evolución de la tasa de mortalidad fetal (por mil nacidos vivos y muertos). Años 2007-2014. República Argentina



Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud de la Nación.

presente investigación. Las fuentes secundarias de datos fueron la DEIS y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina (INDEC). Las bases de datos proporcionadas por la DEIS provinieron de la carga de los informes estadísticos de defunción fetal y nacido vivo, correspondientes al período 2007-2014. Las variables e indicadores sociodemográficos fueron obtenidos de la página del INDEC, correspondientes al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Se definió la TMF como el cociente entre las defunciones fetales totales y el total de nacidos (vivos y muertos) por mil y la RMF, como el cociente entre las defunciones fetales totales y el total de nacidos vivos por mil (criterios adoptados por la DEIS).

CONSTRUCCIÓN DEL INDICADOR DE SITUACIÓN SOCIOECONÓMICA APLICANDO EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

Análisis de componentes principales (*principal component analysis*; PCA, por sus siglas en inglés). Es una técnica utilizada para reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos; convierte un grupo de observaciones de variables posiblemente correlacionadas en un conjunto de valores de variables sin correlación lineal llamadas "componentes principales". El PCA⁷⁻⁹ fue aplicado a las variables que se detallan a continuación en las 525 AG para luego poder determinar estructuralmente zonas lo más homogéneas posibles. Al decidir sobre qué variables utilizar en las mediciones indirectas de la situación socioeconómica, se sugiere que procuren resumir la riqueza del hogar, utilizando datos como las condiciones de la vivienda, acceso a los servicios, escolaridad y empleo.³ Las variables utilizadas para la construcción del ISS fueron obtenidas del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 como porcentajes de la población que vivía en un área

urbana, de hogares sin agua de red, de hogares sin cloacas, de hogares con gas de red, de hogares con, al menos, algún indicador de necesidad básica insatisfecha (NBI) de la población que cursó solo estudios primarios, de la población propietaria de la vivienda y tasa de empleo.

CÁLCULO DEL ÍNDICE DE DESIGUALDAD DE LA PENDIENTE E ÍNDICE RELATIVO DE DESIGUALDAD DE KUNST Y MACKENBACH

La relación entre la salud y el estado socioeconómico es un tema importante que requiere una medición que analice dicha desigualdad.³ Las categorías de situación socioeconómica fueron clasificadas en una escala que iba desde la más baja a la más alta. Cada categoría tenía un valor proporcional (o peso relativo) según el tamaño de la variable cantidad de nacidos vivos por estrato de desigualdad socioeconómica; se daba un valor x , que era dividido por dos y se obtenía su punto medio. Luego, en otra variable, se calculaba el peso relativo acumulado y , por último, se obtenía el peso relativo poblacional, que consistía en ir acumulando la mitad del peso relativo más el peso relativo acumulado de la columna anterior, ej.: *Tabla 1*, bienio 2007-2008. Se realizó el análisis de regresión de Poisson (RP) como fue aplicado en distintas investigaciones.¹⁰⁻¹¹ Se calculó el índice de desigualdad de la pendiente (*slope index of inequality*; SII, por sus siglas en inglés) (representado por α = coeficiente de la pendiente de regresión) y el índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach (*relative index of inequality, defined by Kunst and Mackenbach*; RII_{KM} , por sus siglas en inglés) (definido como el cociente entre el coeficiente de la pendiente de regresión α y el mismo coeficiente α más el coeficiente β de la variable peso relativo poblacional). Dichos índices fueron denominados por algunos autores como índices relativos de inequidad.¹²⁻¹⁶ Ambos fueron

TABLA 1: Cálculo de los valores del peso relativo poblacional según la cantidad de nacidos vivos e indicador de situación socioeconómica. Bienio 2007-2008. República Argentina

Situación socioeconómica, bienio 2007/2008	Nacidos vivos	Peso relativo	(Peso relativo)/2	Peso relativo acumulado	Peso relativo poblacional
Muy desfavorable	82899	0,057	0,029	0,057	0,029
Desfavorable	124760	0,086	0,043	0,143	0,100
Regular	214751	0,148	0,074	0,292	0,218
Favorable	350431	0,242	0,121	0,534	0,413
Muy favorable	674411	0,466	0,233	1,000	0,767

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS).

calculados con una significancia alfa = 0,05, conjuntamente con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

En el análisis de RP, la variable denominada posición relativa poblacional fue utilizada como una variable independiente; la cantidad de defunciones fetales, como variable dependiente, y la cantidad de nacidos vivos, como variable independiente de ajuste para el modelo (también denominada variable *offset*), si bien no estaba representada en el modelo por algún coeficiente, se utilizaba para modelar la razón de mortalidad fetal, cuando los períodos de tiempo eran distintos. La ecuación del modelo de Poisson fue $\text{Ln}(\text{cant. de defunciones fetales}) = \text{Ln}(\text{cant. de nacidos vivos}) + \alpha + \beta$ (posición relativa poblacional) + ϵ_i (error aleatorio). Se contabilizaron la cantidad de defunciones fetales y la cantidad de nacidos vivos registradas según el departamento de residencia de la madre. La información recolectada fue procesada con Microsoft Office; el modelo de RP fue elaborado con el paquete GLM.1 del *software* R. versión 3.3.1; el PCA fue elaborado con el *software* IBM SPSS 17.0. El mapa de la República Argentina fue elaborado con el *software* gvSIG versión 2.1.0. Las variables analizadas de la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 del INDEC fueron procesadas con el paquete estadístico Redatam SP.

RESULTADOS

Realizado el PCA, se conformaron cinco grupos homogéneos de 105 AG, cada uno representado por los quintiles de uno a cinco (Q1-Q5). Dichos grupos eran los estratos del

ISS denominados Q1: situación socioeconómica muy desfavorable; Q2: situación socioeconómica desfavorable; Q3: situación socioeconómica regular; Q4: situación socioeconómica favorable; Q5: situación socioeconómica muy favorable.

En la *Tabla 2*, se observan los porcentajes de la mediana para los distintos estratos del ISS, según las variables incorporadas en la investigación luego de haber aplicado el PCA. Para el Q1, la población que vivía en un área urbana: 53%; hogares sin agua de red: 39,3%; hogares sin cloacas: 100%; hogares con gas de red: 0,0%; hogares con alguna NBI: 21,6%; población que solo cursó estudios primarios: 52,9%; el porcentaje de la población que era propietaria de la vivienda: 69,6%; y la tasa de empleo: 47,7%.

En la *Figura 2*, se observa la caracterización realizada de las 525 AG de la República Argentina, según quintiles del ISS (el color más oscuro representa el Q1). Puede observarse la frecuencia de las AG en el Q1, que fue ordenada descendientemente. En la provincia de Santiago del Estero, se encontraron 22 AG clasificadas como situación socioeconómica muy desfavorable, la provincia de Chaco con 15, la provincia de Misiones con 10, y el resto de las provincias pueden ser observadas en la tabla de la figura.

En la *Tabla 3*, se observan los valores de los índices relativos de inequidad SII y RII_{KM} que disminuyen hacia el bienio 2013/14. El SII para el bienio 2007/2008 fue de -0,617 (IC 95% -0,682:-0,551), y el RII_{KM} fue de 1,853 (IC 95% 1,207:2,499). Al final de la serie, en el bienio 2013/2014, el SII fue de -0,345 (IC 95% -0,409:-0,281), y el valor obtenido del RII_{KM} fue de 1,412

TABLA 2: Mediana de las variables seleccionadas para la construcción del indicador de situación socioeconómica por quintiles

Variables	Situación socioeconómica muy desfavorable (Q1)	Situación socioeconómica desfavorable (Q2)	Situación socioeconómica regular (Q3)	Situación socioeconómica favorable (Q4)	Situación socioeconómica muy favorable (Q5)
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
Población que vive en un área urbana (%)	53,0	66,0	73,0	82,0	96,0
Hogares sin agua de red (%)	39,3	18,7	17,6	12,0	4,7
Hogares sin cloacas (%)	100,0	88,6	69,5	50,2	23,3
Hogares con gas de red (%)	0,0	0,0	41,4	55,6	78,3
Hogares con alguna NBI (%)	21,6	14,6	9,5	5,0	6,2
Población que cursó solo estudios primarios (%)	52,9	45,8	43,0	41,8	33,1
Población que es propietaria de vivienda (%)	69,6	67,8	68,5	71,0	66,5
Tasa de empleo	47,7	53,8	59,7	60,8	63,8

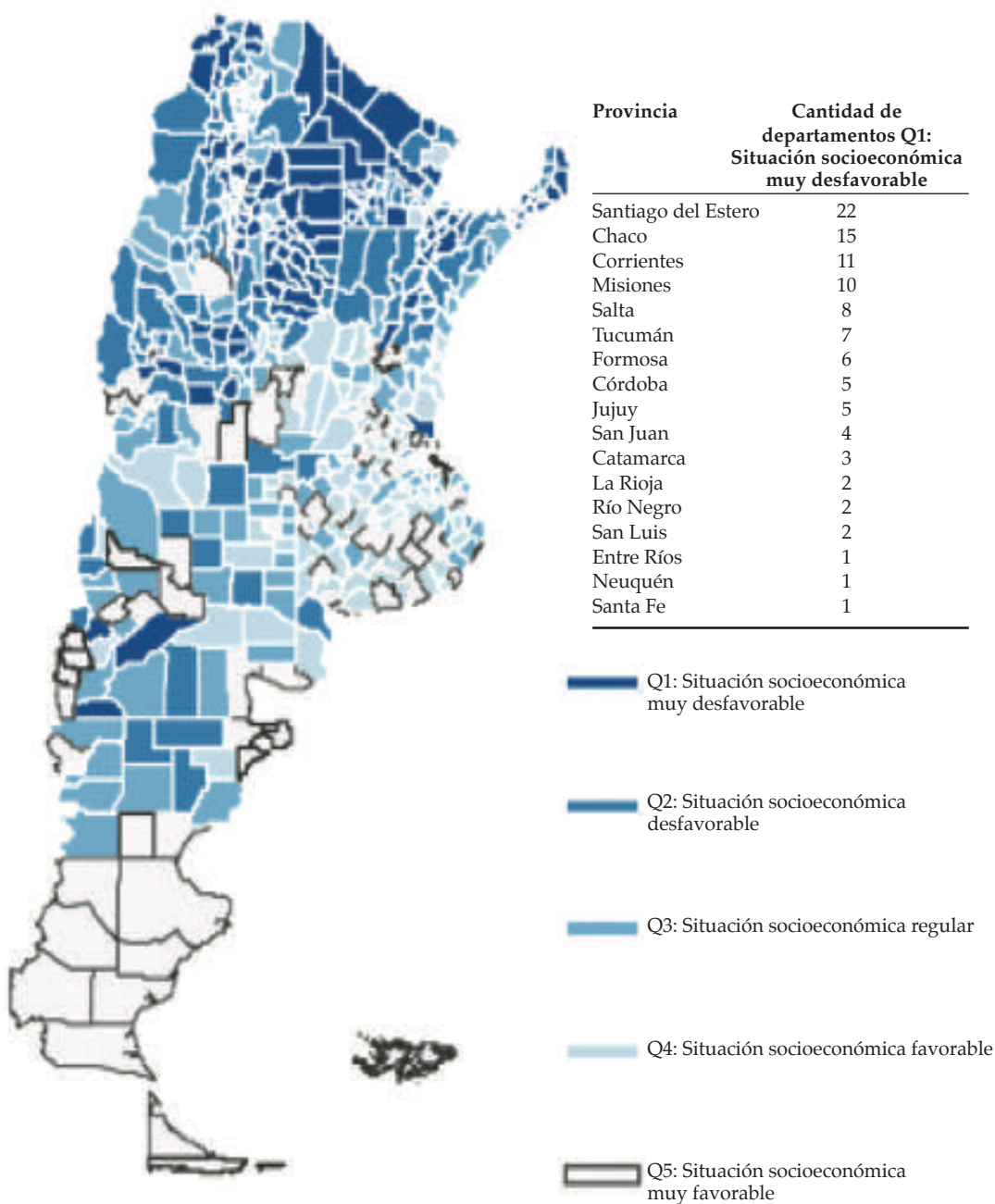
Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

NBI: necesidades básicas insatisfechas.

(IC 95% 1,306:1,519). Ambos índices dieron significativos al nivel alfa = 0,05 para toda la serie. La brecha de desigualdad en salud respecto a la MF analizada entre el Q1 y el Q5, desde el bienio 2007/2008 comparado con el bienio 2013/2014, disminuyó en un 44,1%, calculado sobre el SII. El

signo negativo en el índice de desigualdad de la pendiente implica que los valores más altos en la RMF están ocurriendo en el grupo más vulnerable (Q1). Otra interpretación podría darse sobre el RII_{KM} : por cada unidad de aumento del RII_{KM} la RMF aumenta de 1,853 a 1,412.

FIGURA 2: Representación de las áreas geográficas según los quintiles del indicador de situación socioeconómica y tabla de distribución de frecuencias para los departamentos de situación socioeconómica muy desfavorable. República Argentina. Año 2010



Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

En la *Figura 3*, se observa que, en todos los estratos de situación socioeconómica (desde Q1 a Q5), la RMF tuvo una tendencia decreciente hacia el bienio 2009/2010 y luego comenzó a incrementarse levemente hacia el bienio 2013/2014. En la RMF calculada sobre la base de la situación socioeconómica muy desfavorable Q1 respecto a la situación socioeconómica muy favorable Q5, se observa una brecha que, al comienzo de la serie, fue amplia (representaba una diferencia del 57,67%) y que, para los bienios consecutivos, fue 41,32%, 36,55% y 29,21%, y se mantuvo siempre la mayor desigualdad para el Q1. La brecha entre los extremos de situación socioeconómica disminuyó hacia el último bienio.

La RMF estimada correspondiente al bienio 2007/2008 PMN vivos fue, para el Q1, 10,75 y, para el Q5, 6,82; en el bienio 2013/2014, para el Q1, 9,52 y, para el Q5, 7,37.

La RMF es mayor para los estratos de situación socioeconómica muy desfavorables en toda Argentina. Independientemente, para las AG de situación socioeconómica muy desfavorable, la RMF descendió en el último bienio y, para las AG de situación socioeconómica muy favorable, se incrementó.

DISCUSIÓN

En la presente investigación, pudo observarse y medirse la desigualdad existente en salud. En el conjunto de las AG más desfavorables de Argentina, Q1, se encontró la RMF más elevada del país y hubo diferencias en las distintas AG descritas según el ISS. Dichas condiciones se mostraron muy heterogéneas: en la zona del norte y centro del país, se encontraron aquellas áreas más desfavorables que representaban la mayor desigualdad; en el sur del país, se encontraron

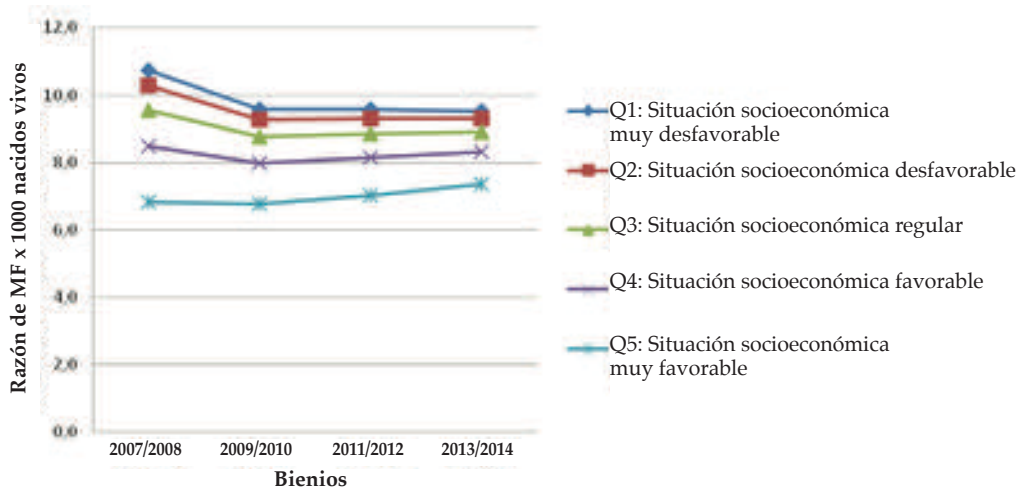
TABLA 3: Coeficientes de regresión de Poisson e intervalos de confianza del 95% para el índice de desigualdad de la pendiente y el índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach. República Argentina. Años 2007-2014

Fetal	Bienio 2007/2008	Bienio 2009/2010	Bienio 2011/2012	Bienio 2013/2014
SII	-0,617 (pv 2E-16*)	-0,467 (pv 2E-16*)	-0,419 (pv 2E-16*)	-0,345 (pv 2E-16*)
(IC 95%) _{SII}	-0,682 -0,551	-0,533 -0,401	-0,485 -0,354	-0,409 -0,281
RII _{KM}	1,853	1,595	1,521	1,412
(IC 95%)RII _{KM}	1,207 2,499	1,487 1,702	1,414 1,627	1,306 1,519

SII: índice de desigualdad de la pendiente; RII_{KM}: índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach; IC: intervalo de confianza; pv: valor de p; *: valor de p significativo, nivel de significancia alfa= 0,05.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

FIGURA 3: Razón de mortalidad fetal estimada según el indicador de situación socioeconómica. República Argentina. Años 2007-2014



MF: mortalidad fetal.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

las AG más favorecidas, con algunas excepciones. Cabe señalar que, si bien el indicador SII tuvo una reducción de un 44,1% comparando el primer bienio con el último, dicha disminución pudo no haberse visto acompañada totalmente en la reducción de la RMF, puesto que, como en muchos eventos biológicos, intervenía una multiplicidad de variables no incluidas en el presente estudio.

Las tasas más bajas de MF fuera del mundo desarrollado se hallan en Eurasia, sudeste de Asia, y América Latina y el Caribe (12, 13 y 13 PMN, respectivamente). India tiene la mayor TMF en el mundo, que oscila entre 20 y 66 PMN.¹⁷ Realizando una simple comparación en Estados Unidos, la TMF fue de 6,05 PMN en 2006 y tuvo un muy pequeño aumento para 2007, en los cuales solo tomaron para el cálculo el período de gestación de 20 semanas o más.¹⁸ En Argentina, la TMF total fue de 8,3 PMN en 2007, y se cumplió actualmente la meta objetivo propuesta por la OMS para el año 2030.

Entre los países de altos ingresos, el 90% de las defunciones se producen en el período de parto, asociado con distintos factores de riesgo.¹⁹ Algunos autores han investigado para prevenirlos.²⁰⁻²¹

Pocos trabajos analizaron la MF global por AG y condición socioeconómica. Pearson y cols., describieron las condiciones socioeconómicas y étnicas de la MF y neonatal en una región de Londres y encontraron que la tasa de mortinatos y mortalidad neonatal de los bebés nacidos de padres de clases sociales desfavorables fue casi el doble comparada con la de padres de clase social favorable (16,8 vs. 8,6 PMN), por lo que concluyeron que existían necesidades para la clase trabajadora que el estado no estaba resolviendo.²² Dichos problemas podrían suceder en algunas AG de Argentina. Las estimaciones de la RMF fueron, para el bienio 2007/2008, Q1= 10,75 y Q5 = 6,82, y, para el bienio 2013/2014, Q1 = 9,52 y Q5 = 7,37 (ambas PMN). Las diferencias relativas entre las estimaciones de los quintiles fueron altas, 57,67% y 29,24%, respectivamente, lo que denotó la medición de la desigualdad en salud hallada. Además, la RMF fue más elevada para el Q1 en todo el período de estudio.

Un estudio realizado en Suecia hace varios años mostró que el bajo nivel socioeconómico se asociaba a un mayor riesgo de MF.²³ Otra investigación realizada en España concluyó que la TMF varió de 1,0 a 4,7 PMN y que el riesgo de MF entre las madres con educación secundaria

o inferior fue el doble que el de las madres con educación terciaria, riesgo relativo (RR) = 2,13 (IC 95%: 1,74-2,60).²⁴

En Inglaterra, se evaluó la desigualdad socioeconómica en la tasa global de la MF y específica de causa de muerte, utilizando un índice de privación, y mostró que las TMF fueron dos veces más altas en las áreas con mayor privación, RR = 2,1 (IC 95%: 2,0-2,2).²⁵

El presente estudio describió la desigualdad persistente en la RMF entre los grupos del ISS y encontró, a pesar de usar diferentes metodologías, hallazgos similares.

Se sugiere a futuro implementar una muestra probabilística a nivel nacional de mujeres embarazadas que se encuentren dentro de las zonas de residencia de las 105 AG más vulnerables e indagar qué está sucediendo con el acceso al sistema público de salud y con los factores de riesgos asociados al embarazo, o bien si existen otras condiciones que no han permitido en los últimos años reducir la brecha actual de la RMF en Argentina.

Cabe señalar que el carácter ecológico de este estudio no permite establecer con mayor profundidad las razones.^{26,27} Se necesitan realizar distintas acciones, una de ellas la mencionada precedentemente, para reducir la muerte fetal intrauterina.²⁸

Los registros de defunción analizados son de inscripción obligatoria. Estos otorgan continuidad de las series estadísticas del país y elaboran información con adhesión a convenciones internacionales comparables a nivel internacional.²⁹ Se debería evaluar el subregistro de la MF en Argentina. En otros países, algunos autores³⁰⁻³⁴ proponen cómo realizarlo.

Entre las limitaciones del estudio, se menciona que solo se calculó la RMF total. Quizás, en un seguimiento de este, debería reconsiderarse calcular también la MF por peso, la MF por edad gestacional y/o la mortalidad perinatal.

CONCLUSIÓN

La RMF es mayor para los estratos de situación socioeconómica muy desfavorables en toda Argentina. La brecha entre los extremos de situación socioeconómica disminuyó hacia el último bienio. Independientemente, comparando los bienios 2007/2008-2013/2014, para las AG de situación socioeconómica muy desfavorable, la RMF descendió en el último bienio y, para las AG de situación socioeconómica muy favorable, se incrementó. ■

Agradecimiento

Al inmenso e invaluable apoyo que recibí de un gran docente y amigo, el Lic. Carlos G. Guevel, al Dr. Boris Groisman, a la Mg. Irene Kliever, al Lic. Norberto V. Rodríguez, que, generosamente, cedieron su tiempo y conocimiento. A Leonardo A. Santamaría y a Mathieu A. Santamaría Loiacono por su colaboración incondicional.

REFERENCIAS

- Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016; 387(100018):587-600.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales, Información Básica. Argentina 2015. Ministerio de Salud de la Nación. 2016; 5(59).
- Organización Panamericana para la Salud. Manual para el monitoreo de las desigualdades en salud, con especial énfasis en los países de ingresos medianos y bajos. Washington, DC: OPS; 2016.
- Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, et al. Métodos de medición de las desigualdades de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 12(6):398-414.
- The World Bank. World Bank Country and Lending Groups. Marzo de 2017. [Internet] 2017. [Acceso: 2 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Manual de Instrucciones. 10ª rev. Washington, DC: OPS; 2008; 2(554).
- Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: How to use principal components analysis. *Health Policy Plan* 2006; 21(6):459-68.
- Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. Análisis Multivariante. 5.ª ed. Madrid. Prentice-Hall; 1999.
- Carello G, Gratti Patricia, Mai V. Calidad de Vida en la Ciudad de Buenos Aires: una propuesta de configuración de espacios homogéneos. *Población de Buenos Aires* 2006; 3(3):7-16.
- Coxe E, West S, Aiken L. The Analysis of Count Data: A Gentle Introduction to Poisson Regression and Its Alternatives. *J Pers Assess* 2009; 91(2):121-36.
- Frome E. The analysis of rates using Poisson Regression Models. *Biometrics* 1983; 39(3): 665-74.
- Keppel K, Pamuk E, Lynch J, et al. Methodological Issues in Measuring Health Disparities. *Vital Health Stat* 2 2005; 141:1-16.
- Marang-van de Mheen P, Davey Smith G, Hart C, et al. Socioeconomic differentials in mortality among men within Great Britain: time trends and contributory causes. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(4):214-8.
- Pamuk E. Social Class Inequality in Mortality from 1921 to 1972 in England and Wales. *Popul Stud (Camb)* 1985; 39(1):17-31.
- Pamuk E. Social Class Inequality in Mortality from 1921 to 1980 in England and Wales. *Eur J Popul* 1988; 4(1):1-21.
- Hayes L, Berry G. Sampling variability of the Kunst-Mackenbach relative index of inequality. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(10):762-5.
- Bhati DK. Stillbirths: a high magnitude public health issue in India. *South-East Asia J Public Health* 2013; 3(1):3-9.
- MacDorman M, Kimeyer S, Wilson E. Fetal and Perinatal Mortality, United States, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 60(8):1-23.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; 387(10019):691-702.
- Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(3):588-96.
- Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 2011; 306(22):2469-79.
- Pearsons L, Duley L, Alberman E. Socio-economic and ethnic factors in stillbirth and neonatal mortality in the NE Thames Regional Health Authority (NETRHA) 1983. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(3):237-44.
- Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, et al. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6):1296-301.
- Luque-Fernández MA, Lone NI, Gutiérrez-Garitano I, et al. Stillbirth risk by maternal socio-economic status and country of origin: a population-based observational study in Spain, 2007-08. *Eur J Public Health* 2012; 22(4):524-9.
- Seaton SE, Field DJ, Draper ES, et al. Socioeconomic inequalities in the rate of stillbirths by cause: a population-based study. *BMJ Open* 2012; 2(3):e001100.
- Macintyre S, Ellaway A. Ecological approach: rediscovering the role of the physical and social environment. En: Berkman L, Kawachi I. *Social Epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press; 1998. Págs.332-48.
- Susser M. The logic in ecological: I. The logic of analysis. *Am J Public Health* 1994; 84(5):825-9.
- Frøen JF, Friberg IK, Lawn JE, et al. Stillbirths: progress and unfinished business. *Lancet* 2016; 387(10018):574-86.
- García O, Sarasqueta P, Schwarcz R. Morbi-Mortalidad Materna y Mortalidad Infantil en la República Argentina. Estrategias para mejorar el desempeño de los servicios de salud materno infantil. Buenos Aires: Dirección Nacional de Salud Materno Infantil; 2004.
- Duke W, Williams L, Correa A. Using active birth defects surveillance programs to supplement data on fetal death reports: Improving surveillance data on stillbirths. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(11):799-804.
- Martin JA, Hoyert DL. The national fetal death file. *Semin Perinatol* 2002; 26(1):3-11.
- Makelarski JA, Romitti PA, Caspers KM, et al. Use of active surveillance methodologies to examine over-reporting of stillbirths on fetal death certificates. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(12):1004-10.
- Heuser CC, Hunn J, Varner M, et al. Correlation between stillbirth vital statistics and medical records. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1296-301.
- Lydon-Rochelle MT, Cárdenas V, Nelson JL, et al. Validity of maternal and perinatal risk factors reported on fetal death certificates. *Am J Public Health* 2005; 95(11):1948-51.

Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina

Rosario Ramos Mejía, M.D.^a, Mercedes Rodríguez Celin, M.D.^a and Virginia Fano M.D.^a

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is an autosomal dominant skeletal dysplasia caused by mutations in the *RUNX2* gene; its prevalence has been estimated at 1/1 000 000 newborn infants. This study presents 37 patients (22 girls) assessed between 1992 and 2016 at the Skeletal Dysplasias Multidisciplinary Clinics of Hospital Garrahan, Argentina. Findings: 35% of positive family history; median age at the time of diagnosis: 2.61 years old; positive radiological findings in the skull and pubis: 95%; in the clavicles: 100%. Dental and hearing complications were common. Auxology: boys had a median height of -1.81 SD (-3.26 to 0.2) and girls had a median height of -1.36 SD (-4.28 to 1.36). Five out of 13 patients were short for parental height. Adult height (median): 162.8 cm in boys and 149.2 cm in girls. No evident alterations were observed in the sitting height/height ratio. One patient had true macrocephaly; 12 (32%), relative macrocephaly. Intrafamily variability was described in terms of height.

Key words: cleidocranial dysplasia, growth, clavicle, cranial fontanelles.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e560>

To cite: Ramos Mejía R, Rodríguez Celin M, Fano V. Clinical, radiological, and auxological characteristics of patients with cleidocranial dysplasia followed in a pediatric referral hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e560-e566.

a. Skeletal Dysplasia Multidisciplinary Clinics, Hospital Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Rosario Ramos Mejía,
M.D.: rosariorm@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-6-2017
Accepted: 1-22-2018

GLOSSARY

Cbfa1: core-binding factor-1.
CDC: Centers for Disease Control and Prevention.
CCD: cleidocranial dysplasia.
SD: standard deviation score.
BMI: body mass index.
WHO: World Health Organization.
IUGR: intrauterine growth restriction.
RUNX2: runt-related transcription factor 2.
TNSALP: tissue-nonspecific alkaline phosphatase.

INTRODUCTION

Cleidocranial dysplasia (CCD) (MIM 119600) is a skeletal dysplasia characterized by persistent fontanelles and aplasia/hypoplasia of the clavicles, with a wide phenotypic variability.^{1,2} The affected population has been described to have moderate short stature,^{1,3-5} but few data have been reported regarding other auxological outcome measures.

Its prevalence is 1/1 000 000 births, regardless of sex.⁴

CCD is caused by autosomal dominant inherited mutations in the *RUNX2* (runt-related transcription factor 2) gene found on the short arm of the chromosome 6.^{1,2,4,6} Insertions, deletions, nonsense mutations, and missense mutations have been identified.⁶⁻¹⁰ In most patients, these are *de novo* mutations.⁴ Germline mosaicism has also been proposed.¹ Pathogenic variants have been observed in 60-70% of patients with clinical diagnosis.⁴

The *RUNX2* gene encodes the Cbfa1 transcription factor, which is essential for osteoblast differentiation and skeletal morphogenesis, and is involved in intramembranous and endochondral ossification. *RUNX2* gene mutations result in a disorder that combines isolated bone defects (dysostosis) with progressive tissue defects (dysplasia).²

Clinical and laboratory characteristics overlapping with hypophosphatasia have been described in a small subgroup of patients, possibly due to an alteration in the expression of the *TNSALP* (tissue-nonspecific alkaline phosphatase) gene.^{2,5,11,12} *RUNX2* knockout mice show a complete lack of bone mineralization and absence of *TNSALP* expression.¹³

The diagnosis of CCD is based on clinical and radiological findings.^{1,2,4} The differential diagnoses should include hypothyroidism, congenital pseudarthrosis of the clavicle (MIM 118980), and other skeletal dysplasias.^{1,4}

Follow-up has been recommended to look for orthopedic, dental, and hearing complications, sinus and middle ear infections, upper airway obstruction, and osteoporosis.^{3,4} Although some authors have reported a delay in motor milestone achievement,^{3,4} education, life expectancy, and functions are normal.^{2,3}

OBJECTIVES

To provide a clinical and auxological description of patients diagnosed with CCD.

MATERIALS AND METHODS

The medical records of patients with a clinical and radiological diagnosis of CCD were reviewed. This retrospective study was based on data about children, and their parents, assessed between 1992 and 2016 at the Skeletal Dysplasia Multidisciplinary Clinics of Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Argentina.

The following outcome measures were considered: age, age at the time of diagnosis, sex, reason for consultation, affected family members, weight, body length, height, sitting height, head circumference, and the presence of associated complications.

The same observer conducted the anthropometric measurements at the anthropometry laboratory of the Department of Growth and Development using the standardized techniques recommended by the *Sociedad Argentina de Pediatría*, (SAP).¹⁴

Harpenden instruments were used to measure body length, vertex - buttocks length, height, and sitting height. A lever scale was used to measure weight. Intraobserver measurement errors were 0.11 cm, 0.10 cm, and 0.10 kg for body length, height, and weight, respectively.

Weight and body length at birth were obtained from the birth records of patients, if available.

Adult family members were considered for the analysis of final height.

Standard deviation scores (SD) were estimated for anthropometric data. Height and body proportions (sitting height/height and head circumference/height) were compared to Argentine standards;¹⁵⁻¹⁶ British data from 1990 were used to assess head circumference.¹⁷ Body mass index (BMI) values were compared to data

from a multicenter study carried out by the World Health Organization (WHO) in children younger than 5 years and data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) corresponding to children older than 5 years.^{18,19}

The midparental height (MPH) was estimated if both parents were not affected, and described as SD: $MPH = (HZsF + HZsM) / 2$, where HZsF means the height Z-score of the father and HZsM is the height Z-score of the mother, considering $MPH \pm 1.28 SD$ as the normal genetic range in prepubertal children.²⁰

Patients were considered to have reached their final height once they had reached their adult pubertal development (Tanner stage V breast development or two years after the menarche in girls; 15-mL testicular volume in boys).

Radiological diagnosis was confirmed by two of the authors (MRC and RRM). The diagnostic criteria for each radiological characteristic were as follows: presence of Wormian bones if the frequency of these bones was 10 or more,²¹ delayed closure of the anterior fontanelle if it remained open after 2 years old,²² hypoplasia of the clavicles if the lateral half of the clavicle was absent,²² delayed pubic bone ossification if they were not ossified after 6 months old, and lack of ischiopubic branches fusion if there was no fusion in patients aged 12 years and older,²²⁻²⁴ hand anomalies in the presence of delayed carpal bone ossification or if there were cone-shaped epiphyses or pseudoepiphyses.²

Complications were considered if registered in the medical record.

RESULTS

The study included 37 patients with CCD; 59% were girls (n= 22). Patients' median age was 1.59 years (0 to 16.09) at the first visit and 2.61 years (0 to 16.09) at the time of diagnosis. Patients were followed for a median of 3.67 years (0 to 12.67). In 35% of cases (n= 13), other family members were affected.

The two main reasons for consultation were skull anomalies (skull asymmetry, broad fontanelle, diastasis of the cranial sutures) in 51% of cases (n= 19) and suspected skeletal dysplasia in 19% (n= 7, 2 of them had suspected CCD). Other reasons included coxa vara or valga (n= 6), short stature (n= 4), scoliosis (n= 2), clavicle alterations (n= 2), hypotonia (n= 1), and delayed motor milestone achievement (n= 1). Some patients had more than one reason for referral.

Table 1 shows the clinical findings; data are compared to the bibliography.

AUXOLOGICAL ANALYSIS

Boys (n= 15)

The records of anthropometric measurements at birth were available for four patients. One patient had intrauterine growth restriction (IUGR) in terms of weight, body length, and head circumference for no attributable reason.

Figure 1.A shows the height distance curve for boys; it is evident that all, except one, have a normal growth pattern. This patient is being studied for delayed growth; his laboratory parameters are normal. At the last visit, the median height was -1.81 SD (-3.26 to 0.2) and the median age, 6.43 years (0.92 to 16.79). Among the patients for whom parental height was reported (n= 8), the median differences between MPH in SD and boys' height in SD was -1.12 SD (-2.03 to 1.44); three patients were short and one was tall for their parents' height.

The median head circumference at the last visit was -0.85 SD (-2.23 to 0.81). No boy had true macrocephaly; however, all but one (n= 14) were above the 50th centile in the head circumference curve. As shown in Figure 2.A, seven patients had relative macrocephaly.

Patients did not show alterations in the sitting height/height ratio.

The BMI at the last visit was -0.36 SD (-2.41 to 1.19). One patient was thin and another, overweight.

Girls (n= 22)

The records of anthropometric measurements at birth were available for half of the patients (n= 11). Only one girl had IUGR in terms of body length and head circumference for no attributable reason.

Figure 1.B shows the height distance curve for girls; at the last visit, the median height was -1.36 SD (-4.28 to 1.36) and the median age, 5.70 years (0.44 to 19.0). One girl had extremely short stature and normal laboratory values. Among patients for whom parental height was reported (n= 5), the median differences between MPH in SD and girls' height in SD was -0.88 SD (-2.88 to 0.78). Two patients were short for their parents' height.

The head circumference at the last visit was -0.04 SD (-3.47 to 2.4). Most girls (n= 19) were above the 50th centile in the head circumference curve; one had true macrocephaly. The head circumference/height chart (Figure 2.B) shows that five girls had relative macrocephaly.

No alterations were observed in the sitting height/height ratio.

TABLE 1. Clinical characteristics of the sample (37 patients). Findings reported in the bibliography^{3,25}

Clinical characteristics		Cases (n= 37)	Cooper ³ (n= 283), Golan ²⁵ (n= 90)
		%	%
Dento-maxillary	Delayed primary and secondary eruption, hypoplastic teeth, enamel defects	73	98
	Archea palate	8	
	Cleft of the soft palate	3	4,4
Hearing	Pathological audiometry or otoacoustic emissions	30	38
	Language delay	8	
Upper airways	Chronic otitis media	14	62
	Chronic sinusitis ^{3,4}	11	34,4
	Rhynchopathy / adenotonsillectomy	11	8
Respiratory	Recurrent bronchospasm	19	11
Orthopedics	Hip anomaly (8 coxa vara, 1 coxa valga)	24	
	Scoliosis	16	17
	Pectus deformity (6 pectus excavatum, 1 pectus carinatum)	19	
	Education	normal	

The BMI at the last visit was 0.23 SD (-1.46 to 1.6). One girl was overweight.

Final height

The data about adult height were available for four boys (two patients who reached maturity and two affected fathers); their median height was 162.8 cm, which corresponded to -1.47 SD (-2.41 to -0.67) (Figure 1.A).

The data about adult height were available for seven girls (four patients who reached maturity and three affected mothers). The median height was 149.2 cm, corresponding to -1.89 SD (-3.45 to 0.62) (Figure 1.B).

Although data were scarce, the comparison of height between affected parents and their children indicated that there could be intrafamily variability. In 5/10 cases, differences were observed between the father/mother's height and that of his/her child of more than 1 SD

(Table 2). In a family with six affected members, the variability in height ranged between -0.74 and -2.05 SD (Figure 3).

Radiological findings

The radiological characteristics of CCD were positive in a high number of studied X-rays: skull anomalies were observed in 95%; clavicle alterations, in 100% (both clavicles in 75%); delayed pubic bone ossification, in 96%; and hand alterations, in 100% of patients (Figure 4, Images 1, 2, 3, and 4).

DISCUSSION

Our study provides a longitudinal description of the auxological characteristics of a series of patients with CCD. Out of a total of 1409 patients assessed between 1992 and 2016 at the Skeletal Dysplasias Multidisciplinary Clinics of Hospital Garrahan, 37 (2.7%) were diagnosed with CCD.

Their median age at the time of diagnosis was 2.61 years. No patient had had an antenatal diagnosis of CCD, although some had a family history. This is consistent with the bibliography, where the early diagnosis of CCD has been described to be difficult because of the often mild manifestations due to its wide phenotypic variability.²

FIGURE 1 (A and B). Height curves for boys and girls, respectively

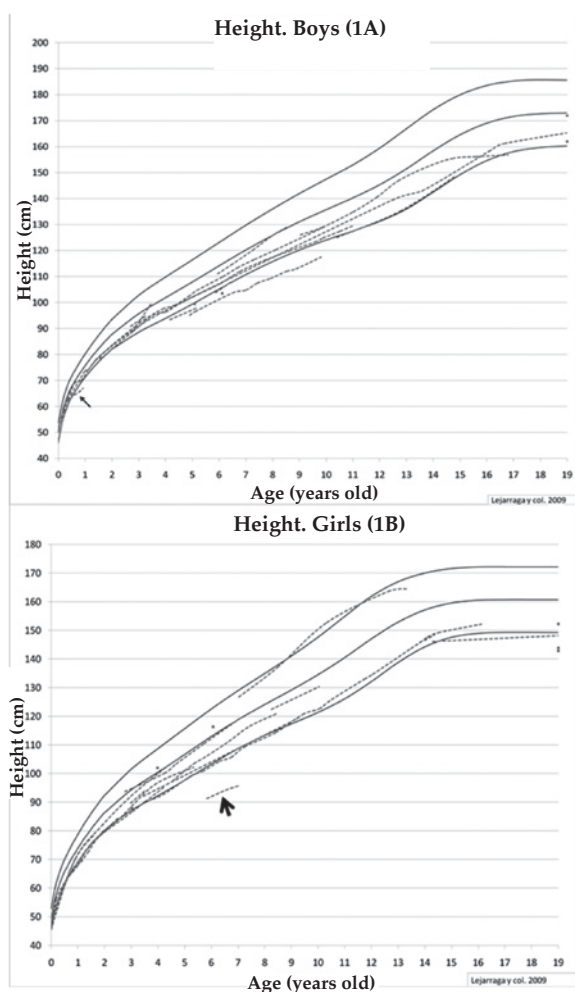
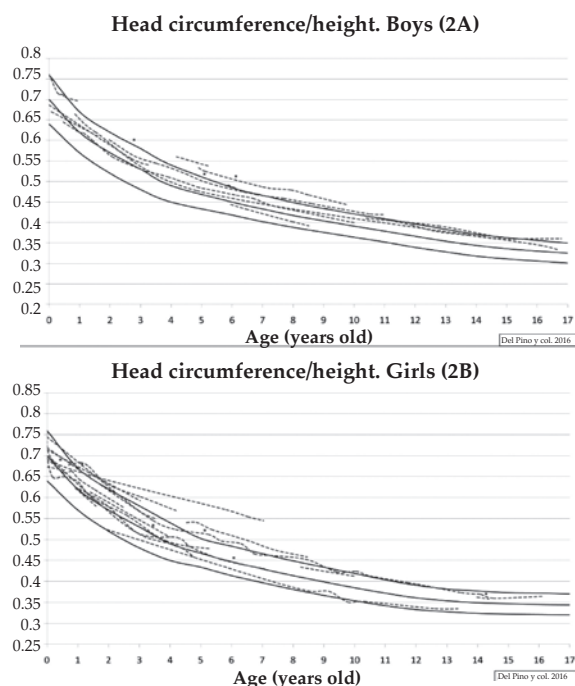


FIGURE 2 (A and B). Head circumference/height curves for boys and girls, respectively



Similar to what has been mentioned in the bibliography, dental anomalies, upper airway and hearing disorders were frequent.^{1,3,4,25} Other described skeletal anomalies, such as pubic bone ossification delay, coxa vara or valga, scoliosis, and pectus deformity, were also found in this group of patients.^{3,4}

In terms of cognitive development, in our group, like what has been described by Cooper, no significant differences were observed in relation

to the level of education achieved by affected individuals and their healthy counterparts.³

This pathology is not known as an extremely short stature condition.³ In relation to growth, only two patients had IUGR, without other known cause. In spite of the small size of our sample (11 adults), the final height was close to the values reported in the bibliography; for boys, the median height was 162.8 cm and for girls, 149.2 cm, whereas the bibliography describes 165.0 cm and 156.0 cm for boys and girls, respectively.³

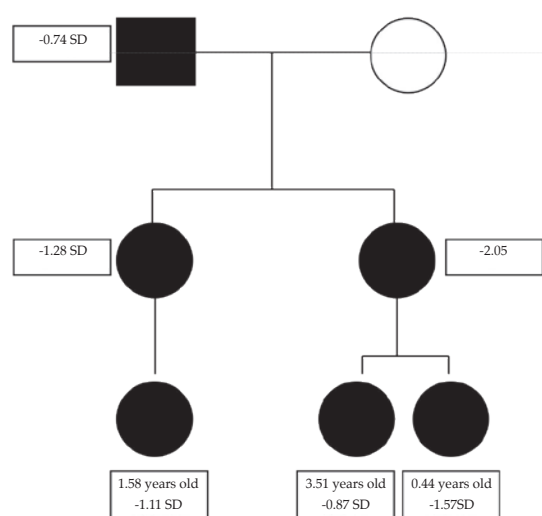
Some of the patients were short for their genetic height range when their parents were not affected. In addition, one boy had delayed growth and one girl, extremely short stature (-4.28 SD), which has not been reported in the bibliography. In the case of the girl, no other reason for short stature was found; her father was affected but he did not have extremely short stature (162.0 cm, -1.64 SD), which demonstrates intrafamily variability.

In relation to head circumference, only one patient had true macrocephaly, whereas 32.4% of patients had relative macrocephaly.

No alteration was observed in the body proportions assessed, as sitting height/height ratio, when compared to the Argentine standard.¹⁶

Our interpretations are limited due to the absence of a molecular analysis, which, in this group, may show molecular variations.

FIGURE 3. Intrafamily variability in terms of height in one case



SD: standard deviation.

TABLE 2. Comparative data about the height of affected parents and their children, and among affected siblings

Case	Affected parent's height (SD)	Patient's age (years old)	Patient's height (cm)	Patient's height (SD)
1	-1.64	7.04	95.80	-4.28*
2	-0.74	19.00	152.90	-1.28
3	-0.74	19.00	148.20	-2.05*
4	-2.05	3.51	94.00	-0.87*
5	-2.05	0.44	61.00	-1.57
6	-1.28	1.58	78.40	-1.11
7	-2.76	14.36	148.50	-1.46*
8	-1.40	6.43	107.80	-1.85
9	-2.94	0.92	67.00	-3.26
10	-1.98	3.45	99.40	0.20*

SD: standard deviation score.

Cases 2, 3, 4, 5, and 6 correspond to members of the same family. Cases 2 and 3 are siblings. Cases 4 and 5 are siblings, and the children of case 3. Case 6 is the child of case 2.

In 5/10 cases, marked with an asterisk (*), differences were observed between the father/mother's height and that of his/her child of more than 1 SD. It is worth noting the differences among the affected siblings.

CONCLUSION

The median height of patients with CCD was within the normal limits; however, both boys and girls were below the 10th height centile and some patients even had mild short stature. In relation to body proportions, no alterations were observed in most patients, although one third had relative macrocephaly. Although few data were available about affected family members, intrafamily variability was observed in terms of height. ■

REFERENCES

1. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). An online catalog of human genes and genetic disorders. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 1966. [Accessed on: December 17th, 2016]. Available at: <http://omim.org/>.
2. Spranger J, Brill P, Nishimura G, et al. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 3rd ed. Oxford: Oxford University; 2012.
3. Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, et al. A Natural History of Cleidocranial Dysplasia. *Am J Med Genet* 2001; 104(1):1-6.
4. Machol K, Mendoza-Londono R, Lee B. Cleidocranial Dysplasia Spectrum Disorder. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle; University of Washington; 1993-2018.
5. Unger S, Mornet E, Mundlos S, et al. Severe cleidocranial dysplasia can mimic hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002;161(11):623-6.
6. Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 1999; 36(3):177-82.
7. Lee B, Thirunavukkarasu K, Zhou L, et al. Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia. *Nat Genet* 1997; 16(3):307-10.
8. Quack I, Vonderstrass B, Stock M, et al. Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5):1268-78.
9. Guo YW, Chiu CY, Liu CL, et al. Novel mutation of RUNX2 gene in a patient with cleidocranial dysplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(1):1057-62.

FIGURE 4. Radiological findings among affected patients

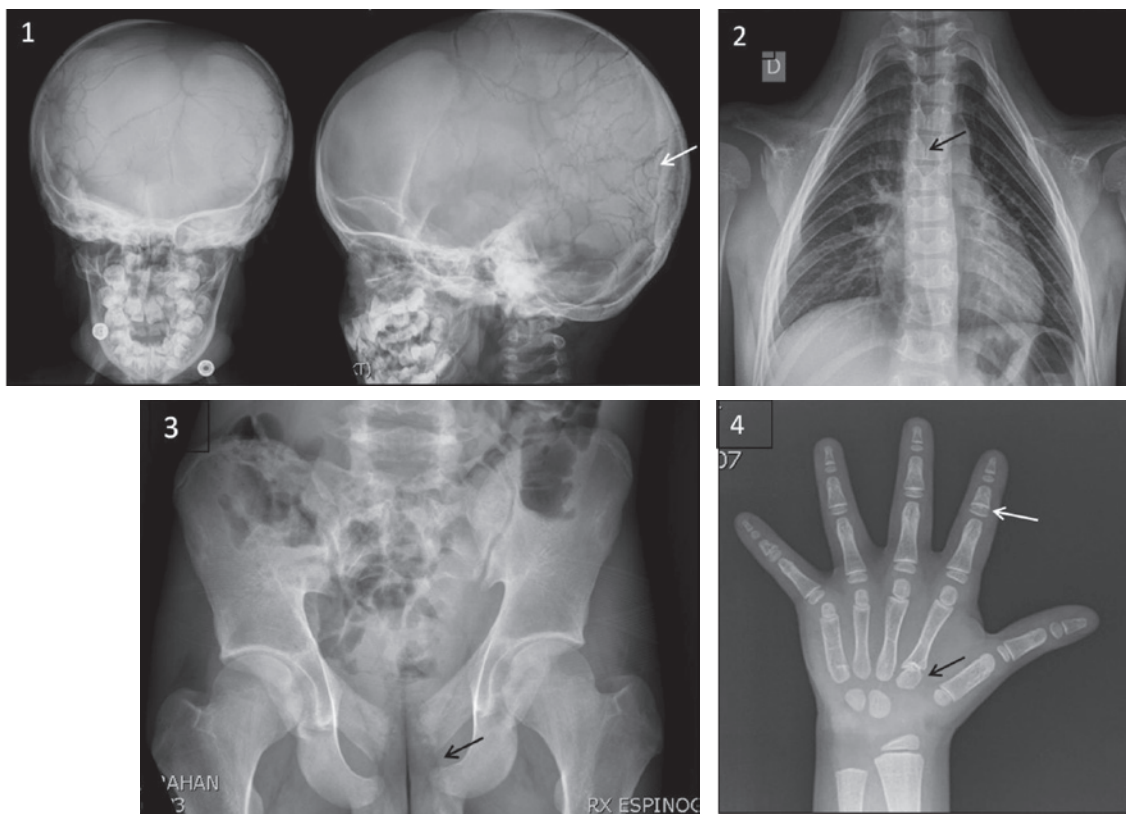


Image 1: skull, front and lateral views. Girl, 5.9 years old. Permeable anterior fontanelle, Wormian bones (thin white arrow), midfacial hypoplasia.

Image 2: chest, front view. Boy, 11.7 years old. Bilateral absence of clavicles. Spinal dysraphism (thin arrow).

Image 3: pelvis, front view. Adult male. Lack of ischiopubic branches fusion (thin arrow).

Image 4: left hand, front view. Girl, 6.0 years old. Delayed carpal bone ossification. Pseudoepiphyses of the metacarpal bones (thin arrow).

Cone-shaped epiphyses (thin white arrow).

10. Zhou G, Chen Y, Zhou L, et al. CBFA1 mutation analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia. *Hum Mol Genet* 1999; 8(12):2311-6.
11. El-Gharbawy AH, Peeden JN Jr, Lachman RS, et al. Severe Cleidocranial dysplasia and Hypophosphatasia in a child with microdeletion of the C-terminal region of RUNX2. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(1):169-74.
12. Morava E, Kárteszi J, Weisenbach J, et al. Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002; 161(11):619-22.
13. Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted Disruption of Cbfa1 Results in a Complete Lack of Bone Formation owing to Maturational Arrest of Osteoblasts. *Cell* 1997; 89(5):755-64.
14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
15. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos: Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(2):126-33.
16. del Pino M, de Orden A, Arenas A, et al. Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):234-40.
17. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998; 17(4):407-29.
18. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85(9):660-7.
19. WHO multicentre growth reference study group. WHO child growth standards: Length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age: methods and development. Ginebra, World Health Organization, 2006. [Accessed on: July 1st, 2017]. Available at: www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf.
20. Brook CGD. *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1995.
21. Cremin B, Coogman H, Spranger J, et al. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982; 8(1):35-8.
22. Caffey J, Silverman F. *Pediatric X-Ray Diagnosis: a textbook for students and practitioners of pediatrics surgery & radiology*. 5th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1967.
23. Caffey J, Madell S. Ossification of the Pubic Bones at Birth. *Radiology* 1956; 67(3):346-50.
24. Eich GF, Babyn P, Giedion A. Pediatric pelvis: radiographic appearance in various congenital disorders. *Radiographics* 1992; 12(3):467-84.
25. Golan I, Baumert U, Hrala BP, et al. Dentomaxillofacial variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2003; 32(6):347-54.

Evolución de la mortalidad fetal, inmersa en las desigualdades socioeconómicas de la República Argentina. Período 2007-2014

Evolution of fetal mortality in the setting of Argentine socioeconomic inequalities. Period 2007-2014

Mg. Karina V. Loiacono^a

RESUMEN

Introducción. Pocos estudios relacionaron las condiciones sociales adversas en cuanto a áreas geográficas (AG) con la mortalidad fetal (MF).

Objetivo. Evaluar la desigualdad en salud en la MF según las AG.

Población y métodos. Estudio descriptivo ecológico. Se analizaron los componentes principales de 525 AG. Se construyó y calculó el indicador de situación socioeconómica e índices de desigualdad, y se estimó la razón de mortalidad fetal (RMF).

Resultados. El índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach varió de 1,8 a 1,4 para los bienios 2007/2008-2013/2014, y se estimó la mayor RMF para el estrato de situación socioeconómica muy desfavorable.

Conclusión. La RMF es mayor para dicho estrato. La brecha entre los extremos de situación socioeconómica disminuyó hacia el último bienio. Independientemente, para las AG de situación socioeconómica muy desfavorable, la RMF descendió en el último bienio y, para las de situación socioeconómica muy favorable, se incrementó.

Palabras clave: mortalidad fetal, inequidad social, factores epidemiológicos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e567>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e567>

Cómo citar: Loiacono KV. Evolución de la mortalidad fetal, inmersa en las desigualdades socioeconómicas de la República Argentina. Período 2007-2014. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e567-e574.

GLOSARIO

AG: área geográfica.

IC: intervalo de confianza.

DEIS: Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

EPM: mortalidad perinatal extendida.

INDEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina.

IRD: índice relativo de desigualdad.

ISS: indicador de situación socioeconómica.

Ln: logaritmo natural.

MF: mortalidad fetal.

NBI: necesidades básicas insatisfechas.

PCA: análisis de componentes principales.

PMN: por mil nacidos.

Q1: quintil 1. Situación socioeconómica muy desfavorable.

Q2: quintil 2. Situación socioeconómica desfavorable.

Q3: quintil 3. Situación socioeconómica regular.

Q4: quintil 4. Situación socioeconómica favorable.

Q5: quintil 5. Situación socioeconómica muy favorable.

RII: índices relativos de desigualdad.

RII_{KM}: índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach.

RMF: razón de mortalidad fetal.

RP: regresión de Poisson.

RR: riesgo relativo.

SII: índice de desigualdad de la pendiente.

TMF: tasa de mortalidad fetal.

a. Universidad Nacional de Tres de Febrero, Departamento de Metodología, Estadística y Matemática, Caseros, provincia de Buenos Aires, Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Mg. Karina V. Loiacono:
karloia555@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2017
Aceptado: 23-1-2018

INTRODUCCIÓN

Cada año, hay más de 2,6 millones de niños nacidos muertos en el mundo en países de medianos y bajos ingresos, con tres cuartas partes representados por África subsahariana y Asia meridional.¹

En 2014, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó un objetivo para el año 2030 de 12 o menos muertes fetales por cada 1000 nacimientos.

Para 2015, 94 países ya habían alcanzado ese objetivo,¹ entre ellos, Argentina, cuya tasa de mortalidad fetal (TMF) por peso fue de 4,8 por mil nacidos (PMN).²

Se desconocen las mediciones a nivel nacional que reporten el subregistro de la mortalidad fetal (MF), dado que, si bien la definición estadística operativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no establece ni peso, ni edad, ni momento de la muerte para el registro estadístico y legal, la información disponible en la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación (DEIS) permite observar que, en la mayoría de las jurisdicciones, se registran las defunciones de 22 semanas de gestación y más.

La inequidad en salud se entiende como las diferencias injustas en la salud de las personas de diferentes grupos sociales y pueden asociarse con distintas desventajas, como la pobreza, la discriminación y la falta de acceso a bienes o servicios. Las desigualdades en salud pueden medirse y evaluarse.³ Esta medición es una condición indispensable para mejorar la situación de salud en una región.⁴

Según el Banco Mundial, en el año fiscal 2007-2013, la República Argentina fue clasificada como ingreso medio-alto; en 2014, con ingresos altos y, en 2015, nuevamente con ingreso medio-alto.⁵

En la *Figura 1*, se observa la evolución de la TMF total para Argentina. Desde 2007 a 2010,

hubo un decremento, que llegó a un valor de 7,6 PMN y luego comenzó a incrementarse hasta llegar al año 2014 con un valor de 8,3 PMN.

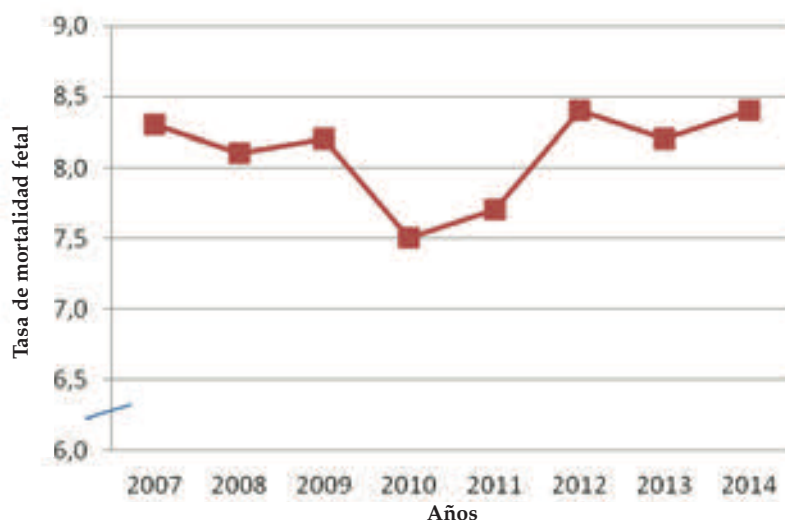
La presente investigación tiene como objetivo analizar el comportamiento de la MF en cuanto a las distintas áreas geográficas (AG) de la República Argentina caracterizadas según el perfil socioeconómico para el período 2007-2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, ecológico. Las unidades o AG analizadas fueron las 525 subdivisiones administrativas de las 24 divisiones políticas de Argentina. Estas sirvieron de base para la construcción del indicador de situación socioeconómica (ISS), el cual permitió estratificarlas según condiciones similares. En estas nuevas agrupaciones, se examinó el conjunto de observaciones de la MF en bienes para el período 2007-2014.

Según la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud - Décima Revisión (CIE-10)*,⁶ queda establecido que deben incluirse en las estadísticas todos los fetos y recién nacidos que pesen, al menos, 500 g, ya sean vivos o muertos. O bien, si no se encuentra el peso, aquellas muertes que se producen a partir de la 22^a semana de gestación. Se recomienda, cuando se disponga de los datos, en los sistemas de información, calcular la TMF total y la RMF. Ambas fueron incluidas en la

FIGURA 1: Evolución de la tasa de mortalidad fetal (por mil nacidos vivos y muertos). Años 2007-2014. República Argentina



Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud de la Nación.

presente investigación. Las fuentes secundarias de datos fueron la DEIS y el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina (INDEC). Las bases de datos proporcionadas por la DEIS provinieron de la carga de los informes estadísticos de defunción fetal y nacido vivo, correspondientes al período 2007-2014. Las variables e indicadores sociodemográficos fueron obtenidos de la página del INDEC, correspondientes al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Se definió la TMF como el cociente entre las defunciones fetales totales y el total de nacidos (vivos y muertos) por mil y la RMF, como el cociente entre las defunciones fetales totales y el total de nacidos vivos por mil (criterios adoptados por la DEIS).

CONSTRUCCIÓN DEL INDICADOR DE SITUACIÓN SOCIOECONÓMICA APLICANDO EL ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

Análisis de componentes principales (*principal component analysis*; PCA, por sus siglas en inglés). Es una técnica utilizada para reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos; convierte un grupo de observaciones de variables posiblemente correlacionadas en un conjunto de valores de variables sin correlación lineal llamadas "componentes principales". El PCA⁷⁻⁹ fue aplicado a las variables que se detallan a continuación en las 525 AG para luego poder determinar estructuralmente zonas lo más homogéneas posibles. Al decidir sobre qué variables utilizar en las mediciones indirectas de la situación socioeconómica, se sugiere que procuren resumir la riqueza del hogar, utilizando datos como las condiciones de la vivienda, acceso a los servicios, escolaridad y empleo.³ Las variables utilizadas para la construcción del ISS fueron obtenidas del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 como porcentajes de la población que vivía en un área

urbana, de hogares sin agua de red, de hogares sin cloacas, de hogares con gas de red, de hogares con, al menos, algún indicador de necesidad básica insatisfecha (NBI) de la población que cursó solo estudios primarios, de la población propietaria de la vivienda y tasa de empleo.

CÁLCULO DEL ÍNDICE DE DESIGUALDAD DE LA PENDIENTE E ÍNDICE RELATIVO DE DESIGUALDAD DE KUNST Y MACKENBACH

La relación entre la salud y el estado socioeconómico es un tema importante que requiere una medición que analice dicha desigualdad.³ Las categorías de situación socioeconómica fueron clasificadas en una escala que iba desde la más baja a la más alta. Cada categoría tenía un valor proporcional (o peso relativo) según el tamaño de la variable cantidad de nacidos vivos por estrato de desigualdad socioeconómica; se daba un valor x , que era dividido por dos y se obtenía su punto medio. Luego, en otra variable, se calculaba el peso relativo acumulado y , por último, se obtenía el peso relativo poblacional, que consistía en ir acumulando la mitad del peso relativo más el peso relativo acumulado de la columna anterior, ej.: *Tabla 1*, bienio 2007-2008. Se realizó el análisis de regresión de Poisson (RP) como fue aplicado en distintas investigaciones.¹⁰⁻¹¹ Se calculó el índice de desigualdad de la pendiente (*slope index of inequality*; SII, por sus siglas en inglés) (representado por α = coeficiente de la pendiente de regresión) y el índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach (*relative index of inequality, defined by Kunst and Mackenbach*; RII_{KM} , por sus siglas en inglés) (definido como el cociente entre el coeficiente de la pendiente de regresión α y el mismo coeficiente α más el coeficiente β de la variable peso relativo poblacional). Dichos índices fueron denominados por algunos autores como índices relativos de inequidad.¹²⁻¹⁶ Ambos fueron

TABLA 1: Cálculo de los valores del peso relativo poblacional según la cantidad de nacidos vivos e indicador de situación socioeconómica. Bienio 2007-2008. República Argentina

Situación socioeconómica, bienio 2007/2008	Nacidos vivos	Peso relativo	(Peso relativo)/2	Peso relativo acumulado	Peso relativo poblacional
Muy desfavorable	82899	0,057	0,029	0,057	0,029
Desfavorable	124760	0,086	0,043	0,143	0,100
Regular	214751	0,148	0,074	0,292	0,218
Favorable	350431	0,242	0,121	0,534	0,413
Muy favorable	674411	0,466	0,233	1,000	0,767

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS).

calculados con una significancia alfa = 0,05, conjuntamente con los intervalos de confianza (IC) del 95%.

En el análisis de RP, la variable denominada posición relativa poblacional fue utilizada como una variable independiente; la cantidad de defunciones fetales, como variable dependiente, y la cantidad de nacidos vivos, como variable independiente de ajuste para el modelo (también denominada variable *offset*), si bien no estaba representada en el modelo por algún coeficiente, se utilizaba para modelar la razón de mortalidad fetal, cuando los períodos de tiempo eran distintos. La ecuación del modelo de Poisson fue $\text{Ln}(\text{cant. de defunciones fetales}) = \text{Ln}(\text{cant. de nacidos vivos}) + \alpha + \beta$ (posición relativa poblacional) + ϵ_i (error aleatorio). Se contabilizaron la cantidad de defunciones fetales y la cantidad de nacidos vivos registradas según el departamento de residencia de la madre. La información recolectada fue procesada con Microsoft Office; el modelo de RP fue elaborado con el paquete GLM.1 del *software* R. versión 3.3.1; el PCA fue elaborado con el *software* IBM SPSS 17.0. El mapa de la República Argentina fue elaborado con el *software* gvSIG versión 2.1.0. Las variables analizadas de la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 del INDEC fueron procesadas con el paquete estadístico Redatam SP.

RESULTADOS

Realizado el PCA, se conformaron cinco grupos homogéneos de 105 AG, cada uno representado por los quintiles de uno a cinco (Q1-Q5). Dichos grupos eran los estratos del

ISS denominados Q1: situación socioeconómica muy desfavorable; Q2: situación socioeconómica desfavorable; Q3: situación socioeconómica regular; Q4: situación socioeconómica favorable; Q5: situación socioeconómica muy favorable.

En la *Tabla 2*, se observan los porcentajes de la mediana para los distintos estratos del ISS, según las variables incorporadas en la investigación luego de haber aplicado el PCA. Para el Q1, la población que vivía en un área urbana: 53%; hogares sin agua de red: 39,3%; hogares sin cloacas: 100%; hogares con gas de red: 0,0%; hogares con alguna NBI: 21,6%; población que solo cursó estudios primarios: 52,9%; el porcentaje de la población que era propietaria de la vivienda: 69,6%; y la tasa de empleo: 47,7%.

En la *Figura 2*, se observa la caracterización realizada de las 525 AG de la República Argentina, según quintiles del ISS (el color más oscuro representa el Q1). Puede observarse la frecuencia de las AG en el Q1, que fue ordenada descendientemente. En la provincia de Santiago del Estero, se encontraron 22 AG clasificadas como situación socioeconómica muy desfavorable, la provincia de Chaco con 15, la provincia de Misiones con 10, y el resto de las provincias pueden ser observadas en la tabla de la figura.

En la *Tabla 3*, se observan los valores de los índices relativos de inequidad SII y RII_{KM} que disminuyen hacia el bienio 2013/14. El SII para el bienio 2007/2008 fue de -0,617 (IC 95% -0,682:-0,551), y el RII_{KM} fue de 1,853 (IC 95% 1,207:2,499). Al final de la serie, en el bienio 2013/2014, el SII fue de -0,345 (IC 95% -0,409:-0,281), y el valor obtenido del RII_{KM} fue de 1,412

TABLA 2: Mediana de las variables seleccionadas para la construcción del indicador de situación socioeconómica por quintiles

Variables	Situación socioeconómica muy desfavorable (Q1)	Situación socioeconómica desfavorable (Q2)	Situación socioeconómica regular (Q3)	Situación socioeconómica favorable (Q4)	Situación socioeconómica muy favorable (Q5)
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
Población que vive en un área urbana (%)	53,0	66,0	73,0	82,0	96,0
Hogares sin agua de red (%)	39,3	18,7	17,6	12,0	4,7
Hogares sin cloacas (%)	100,0	88,6	69,5	50,2	23,3
Hogares con gas de red (%)	0,0	0,0	41,4	55,6	78,3
Hogares con alguna NBI (%)	21,6	14,6	9,5	5,0	6,2
Población que cursó solo estudios primarios (%)	52,9	45,8	43,0	41,8	33,1
Población que es propietaria de vivienda (%)	69,6	67,8	68,5	71,0	66,5
Tasa de empleo	47,7	53,8	59,7	60,8	63,8

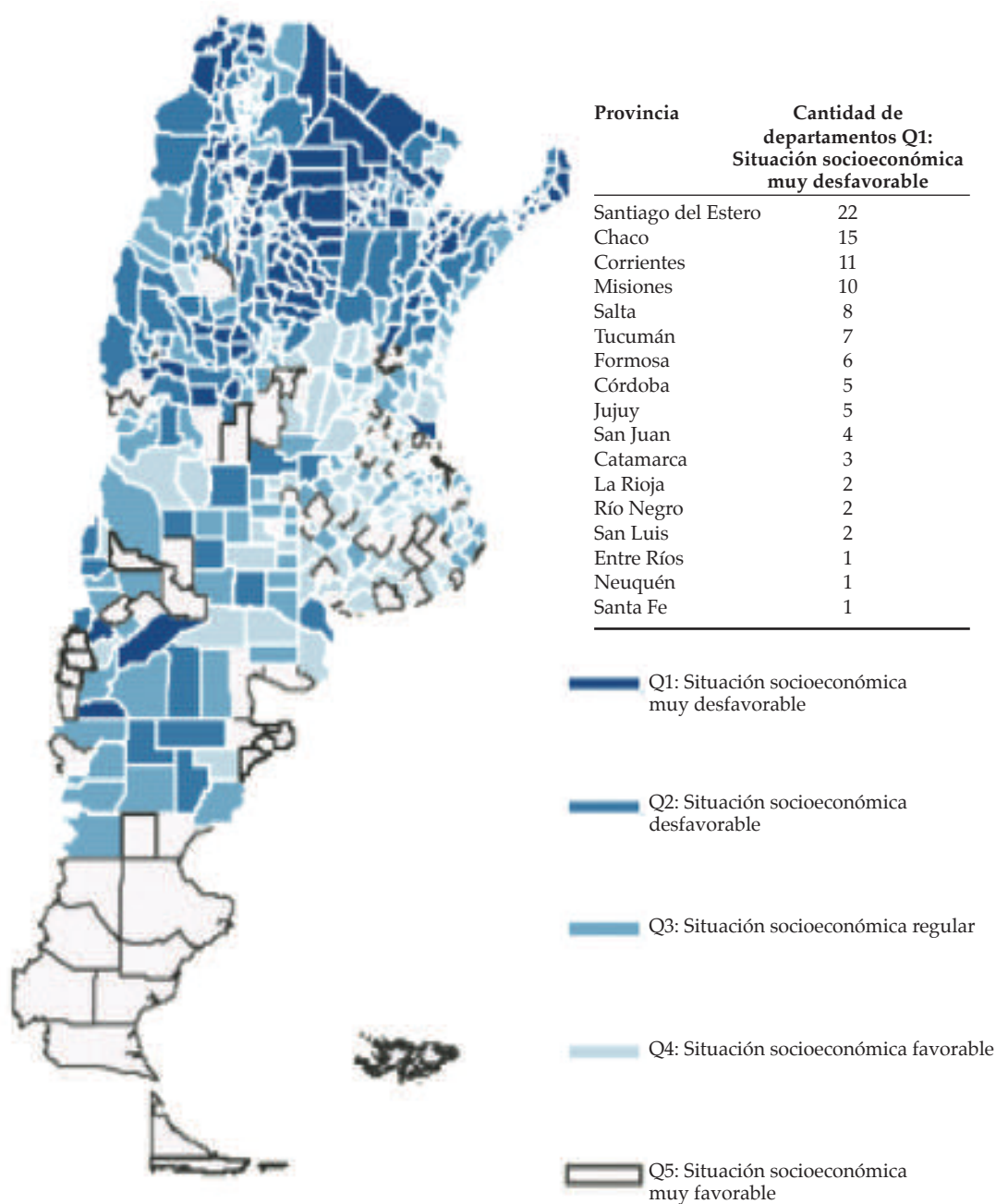
Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

NBI: necesidades básicas insatisfechas.

(IC 95% 1,306:1,519). Ambos índices dieron significativos al nivel alfa = 0,05 para toda la serie. La brecha de desigualdad en salud respecto a la MF analizada entre el Q1 y el Q5, desde el bienio 2007/2008 comparado con el bienio 2013/2014, disminuyó en un 44,1%, calculado sobre el SII. El

signo negativo en el índice de desigualdad de la pendiente implica que los valores más altos en la RMF están ocurriendo en el grupo más vulnerable (Q1). Otra interpretación podría darse sobre el RII_{KM} : por cada unidad de aumento del RII_{KM} la RMF aumenta de 1,853 a 1,412.

FIGURA 2: Representación de las áreas geográficas según los quintiles del indicador de situación socioeconómica y tabla de distribución de frecuencias para los departamentos de situación socioeconómica muy desfavorable. República Argentina. Año 2010



Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

En la *Figura 3*, se observa que, en todos los estratos de situación socioeconómica (desde Q1 a Q5), la RMF tuvo una tendencia decreciente hacia el bienio 2009/2010 y luego comenzó a incrementarse levemente hacia el bienio 2013/2014. En la RMF calculada sobre la base de la situación socioeconómica muy desfavorable Q1 respecto a la situación socioeconómica muy favorable Q5, se observa una brecha que, al comienzo de la serie, fue amplia (representaba una diferencia del 57,67%) y que, para los bienios consecutivos, fue 41,32%, 36,55% y 29,21%, y se mantuvo siempre la mayor desigualdad para el Q1. La brecha entre los extremos de situación socioeconómica disminuyó hacia el último bienio.

La RMF estimada correspondiente al bienio 2007/2008 PMN vivos fue, para el Q1, 10,75 y, para el Q5, 6,82; en el bienio 2013/2014, para el Q1, 9,52 y, para el Q5, 7,37.

La RMF es mayor para los estratos de situación socioeconómica muy desfavorables en toda Argentina. Independientemente, para las AG de situación socioeconómica muy desfavorable, la RMF descendió en el último bienio y, para las AG de situación socioeconómica muy favorable, se incrementó.

DISCUSIÓN

En la presente investigación, pudo observarse y medirse la desigualdad existente en salud. En el conjunto de las AG más desfavorables de Argentina, Q1, se encontró la RMF más elevada del país y hubo diferencias en las distintas AG descritas según el ISS. Dichas condiciones se mostraron muy heterogéneas: en la zona del norte y centro del país, se encontraron aquellas áreas más desfavorables que representaban la mayor desigualdad; en el sur del país, se encontraron

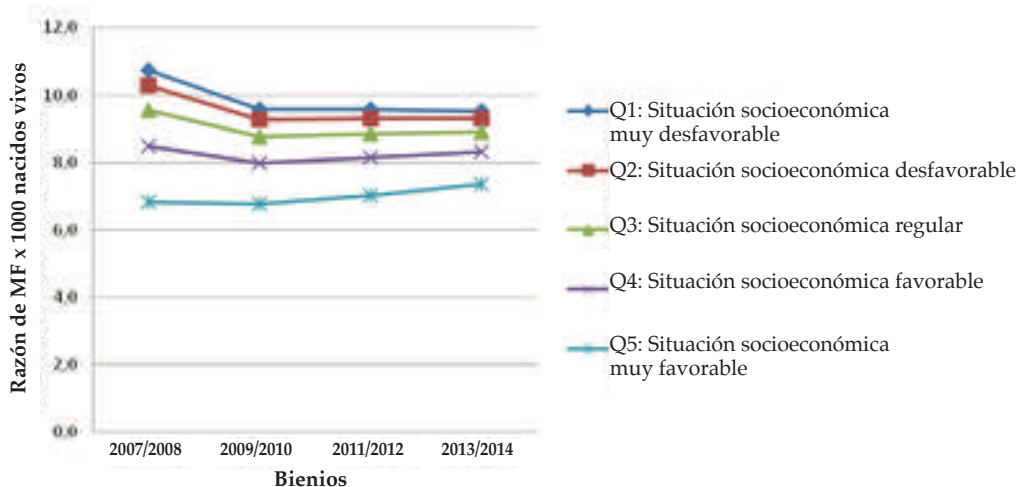
TABLA 3: Coeficientes de regresión de Poisson e intervalos de confianza del 95% para el índice de desigualdad de la pendiente y el índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach. República Argentina. Años 2007-2014

Fetal	Bienio 2007/2008	Bienio 2009/2010	Bienio 2011/2012	Bienio 2013/2014
SII	-0,617 (pv 2E-16*)	-0,467 (pv 2E-16*)	-0,419 (pv 2E-16*)	-0,345 (pv 2E-16*)
(IC 95%) _{SII}	-0,682 -0,551	-0,533 -0,401	-0,485 -0,354	-0,409 -0,281
RII _{KM}	1,853	1,595	1,521	1,412
(IC 95%)RII _{KM}	1,207 2,499	1,487 1,702	1,414 1,627	1,306 1,519

SII: índice de desigualdad de la pendiente; RII_{KM}: índice relativo de desigualdad de Kunst y Mackenbach; IC: intervalo de confianza; pv: valor de p; *: valor de p significativo, nivel de significancia alfa= 0,05.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

FIGURA 3: Razón de mortalidad fetal estimada según el indicador de situación socioeconómica. República Argentina. Años 2007-2014



MF: mortalidad fetal.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) y la base de datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC).

las AG más favorecidas, con algunas excepciones. Cabe señalar que, si bien el indicador SII tuvo una reducción de un 44,1% comparando el primer bienio con el último, dicha disminución pudo no haberse visto acompañada totalmente en la reducción de la RMF, puesto que, como en muchos eventos biológicos, intervenía una multiplicidad de variables no incluidas en el presente estudio.

Las tasas más bajas de MF fuera del mundo desarrollado se hallan en Eurasia, sudeste de Asia, y América Latina y el Caribe (12, 13 y 13 PMN, respectivamente). India tiene la mayor TMF en el mundo, que oscila entre 20 y 66 PMN.¹⁷ Realizando una simple comparación en Estados Unidos, la TMF fue de 6,05 PMN en 2006 y tuvo un muy pequeño aumento para 2007, en los cuales solo tomaron para el cálculo el período de gestación de 20 semanas o más.¹⁸ En Argentina, la TMF total fue de 8,3 PMN en 2007, y se cumplió actualmente la meta objetivo propuesta por la OMS para el año 2030.

Entre los países de altos ingresos, el 90% de las defunciones se producen en el período de parto, asociado con distintos factores de riesgo.¹⁹ Algunos autores han investigado para prevenirlos.²⁰⁻²¹

Pocos trabajos analizaron la MF global por AG y condición socioeconómica. Pearson y cols., describieron las condiciones socioeconómicas y étnicas de la MF y neonatal en una región de Londres y encontraron que la tasa de mortinatos y mortalidad neonatal de los bebés nacidos de padres de clases sociales desfavorables fue casi el doble comparada con la de padres de clase social favorable (16,8 vs. 8,6 PMN), por lo que concluyeron que existían necesidades para la clase trabajadora que el estado no estaba resolviendo.²² Dichos problemas podrían suceder en algunas AG de Argentina. Las estimaciones de la RMF fueron, para el bienio 2007/2008, Q1= 10,75 y Q5 = 6,82, y, para el bienio 2013/2014, Q1 = 9,52 y Q5 = 7,37 (ambas PMN). Las diferencias relativas entre las estimaciones de los quintiles fueron altas, 57,67% y 29,24%, respectivamente, lo que denotó la medición de la desigualdad en salud hallada. Además, la RMF fue más elevada para el Q1 en todo el período de estudio.

Un estudio realizado en Suecia hace varios años mostró que el bajo nivel socioeconómico se asociaba a un mayor riesgo de MF.²³ Otra investigación realizada en España concluyó que la TMF varió de 1,0 a 4,7 PMN y que el riesgo de MF entre las madres con educación secundaria

o inferior fue el doble que el de las madres con educación terciaria, riesgo relativo (RR) = 2,13 (IC 95%: 1,74-2,60).²⁴

En Inglaterra, se evaluó la desigualdad socioeconómica en la tasa global de la MF y específica de causa de muerte, utilizando un índice de privación, y mostró que las TMF fueron dos veces más altas en las áreas con mayor privación, RR = 2,1 (IC 95%: 2,0-2,2).²⁵

El presente estudio describió la desigualdad persistente en la RMF entre los grupos del ISS y encontró, a pesar de usar diferentes metodologías, hallazgos similares.

Se sugiere a futuro implementar una muestra probabilística a nivel nacional de mujeres embarazadas que se encuentren dentro de las zonas de residencia de las 105 AG más vulnerables e indagar qué está sucediendo con el acceso al sistema público de salud y con los factores de riesgos asociados al embarazo, o bien si existen otras condiciones que no han permitido en los últimos años reducir la brecha actual de la RMF en Argentina.

Cabe señalar que el carácter ecológico de este estudio no permite establecer con mayor profundidad las razones.^{26,27} Se necesitan realizar distintas acciones, una de ellas la mencionada precedentemente, para reducir la muerte fetal intrauterina.²⁸

Los registros de defunción analizados son de inscripción obligatoria. Estos otorgan continuidad de las series estadísticas del país y elaboran información con adhesión a convenciones internacionales comparables a nivel internacional.²⁹ Se debería evaluar el subregistro de la MF en Argentina. En otros países, algunos autores³⁰⁻³⁴ proponen cómo realizarlo.

Entre las limitaciones del estudio, se menciona que solo se calculó la RMF total. Quizás, en un seguimiento de este, debería reconsiderarse calcular también la MF por peso, la MF por edad gestacional y/o la mortalidad perinatal.

CONCLUSIÓN

La RMF es mayor para los estratos de situación socioeconómica muy desfavorables en toda Argentina. La brecha entre los extremos de situación socioeconómica disminuyó hacia el último bienio. Independientemente, comparando los bienios 2007/2008-2013/2014, para las AG de situación socioeconómica muy desfavorable, la RMF descendió en el último bienio y, para las AG de situación socioeconómica muy favorable, se incrementó. ■

Agradecimiento

Al inmenso e invaluable apoyo que recibí de un gran docente y amigo, el Lic. Carlos G. Guevel, al Dr. Boris Groisman, a la Mg. Irene Kliever, al Lic. Norberto V. Rodríguez, que, generosamente, cedieron su tiempo y conocimiento. A Leonardo A. Santamaría y a Mathieu A. Santamaría Loiacono por su colaboración incondicional.

REFERENCIAS

- Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016; 387(100018):587-600.
- Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales, Información Básica. Argentina 2015. Ministerio de Salud de la Nación. 2016; 5(59).
- Organización Panamericana para la Salud. Manual para el monitoreo de las desigualdades en salud, con especial énfasis en los países de ingresos medianos y bajos. Washington, DC: OPS; 2016.
- Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, et al. Métodos de medición de las desigualdades de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 12(6):398-414.
- The World Bank. World Bank Country and Lending Groups. Marzo de 2017. [Internet] 2017. [Acceso: 2 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
- Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Manual de Instrucciones. 10ª rev. Washington, DC: OPS; 2008; 2(554).
- Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: How to use principal components analysis. *Health Policy Plan* 2006; 21(6):459-68.
- Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. Análisis Multivariante. 5.ª ed. Madrid. Prentice-Hall; 1999.
- Carello G, Gratti Patricia, Mai V. Calidad de Vida en la Ciudad de Buenos Aires: una propuesta de configuración de espacios homogéneos. *Población de Buenos Aires* 2006; 3(3):7-16.
- Coxe E, West S, Aiken L. The Analysis of Count Data: A Gentle Introduction to Poisson Regression and Its Alternatives. *J Pers Assess* 2009; 91(2):121-36.
- Frome E. The analysis of rates using Poisson Regression Models. *Biometrics* 1983; 39(3): 665-74.
- Keppel K, Pamuk E, Lynch J, et al. Methodological Issues in Measuring Health Disparities. *Vital Health Stat* 2 2005; 141:1-16.
- Marang-van de Mheen P, Davey Smith G, Hart C, et al. Socioeconomic differentials in mortality among men within Great Britain: time trends and contributory causes. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(4):214-8.
- Pamuk E. Social Class Inequality in Mortality from 1921 to 1972 in England and Wales. *Popul Stud (Camb)* 1985; 39(1):17-31.
- Pamuk E. Social Class Inequality in Mortality from 1921 to 1980 in England and Wales. *Eur J Popul* 1988; 4(1):1-21.
- Hayes L, Berry G. Sampling variability of the Kunst-Mackenbach relative index of inequality. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(10):762-5.
- Bhati DK. Stillbirths: a high magnitude public health issue in India. *South-East Asia J Public Health* 2013; 3(1):3-9.
- MacDorman M, Kimeyer S, Wilson E. Fetal and Perinatal Mortality, United States, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 60(8):1-23.
- Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; 387(10019):691-702.
- Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(3):588-96.
- Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 2011; 306(22):2469-79.
- Pearsons L, Duley L, Alberman E. Socio-economic and ethnic factors in stillbirth and neonatal mortality in the NE Thames Regional Health Authority (NETRHA) 1983. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(3):237-44.
- Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, et al. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6):1296-301.
- Luque-Fernández MA, Lone NI, Gutiérrez-Garitano I, et al. Stillbirth risk by maternal socio-economic status and country of origin: a population-based observational study in Spain, 2007-08. *Eur J Public Health* 2012; 22(4):524-9.
- Seaton SE, Field DJ, Draper ES, et al. Socioeconomic inequalities in the rate of stillbirths by cause: a population-based study. *BMJ Open* 2012; 2(3):e001100.
- Macintyre S, Ellaway A. Ecological approach: rediscovering the role of the physical and social environment. En: Berkman L, Kawachi I. *Social Epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press; 1998. Págs.332-48.
- Susser M. The logic in ecological: I. The logic of analysis. *Am J Public Health* 1994; 84(5):825-9.
- Frøen JF, Friberg IK, Lawn JE, et al. Stillbirths: progress and unfinished business. *Lancet* 2016; 387(10018):574-86.
- García O, Sarasqueta P, Schwarcz R. Morbi-Mortalidad Materna y Mortalidad Infantil en la República Argentina. Estrategias para mejorar el desempeño de los servicios de salud materno infantil. Buenos Aires: Dirección Nacional de Salud Materno Infantil; 2004.
- Duke W, Williams L, Correa A. Using active birth defects surveillance programs to supplement data on fetal death reports: Improving surveillance data on stillbirths. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(11):799-804.
- Martin JA, Hoyert DL. The national fetal death file. *Semin Perinatol* 2002; 26(1):3-11.
- Makelarski JA, Romitti PA, Caspers KM, et al. Use of active surveillance methodologies to examine over-reporting of stillbirths on fetal death certificates. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(12):1004-10.
- Heuser CC, Hunn J, Varner M, et al. Correlation between stillbirth vital statistics and medical records. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1296-301.
- Lydon-Rochelle MT, Cárdenas V, Nelson JL, et al. Validity of maternal and perinatal risk factors reported on fetal death certificates. *Am J Public Health* 2005; 95(11):1948-51.

Evolution of fetal mortality in the setting of Argentine socioeconomic inequalities. Period 2007-2014

Karina V. Loiacono, Magister^a

ABSTRACT

Introduction. Few studies have established a relationship between adverse social conditions by geographic area (GA) and fetal mortality (FM). **Objective.** To assess health inequalities in relation to FM by GA.

Population and methods. Descriptive, ecological study. The principal components of 525 GAs were analyzed. A socioeconomic status indicator and indices of inequality were developed and estimated, and the FM ratio was calculated.

Results. The Kunst and Mackenbach relative index of inequality ranged from 1.8 to 1.4 in the 2007/2008 and 2013/2014 biennia, and a higher FM ratio was estimated for the highly unfavorable socioeconomic level stratum.

Conclusion. The FM ratio is higher in this stratum. The gap between the ends of the socioeconomic spectrum narrowed towards the latest biennium. Regardless of this, in the GAs with a very unfavorable socioeconomic status, the FM ratio reduced in the latest biennium and increased in those with a very favorable socioeconomic status.

Key words: fetal mortality, social inequality, epidemiological factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e567>

To cite: Loiacono KV. Evolution of fetal mortality in the setting of Argentine socioeconomic inequalities. Period 2007-2014. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e567-e574.

GLOSSARY

CI: confidence interval.

DEIS: Health Statistics and Information Department of the Ministry of Health of Argentina.

EPM: extended perinatal mortality.

FM: fetal mortality.

GA: geographic area.

INDEC: National Statistics and Censuses Institute of Argentina.

LBs: live births.

Ln: natural logarithm.

PCA: principal component analysis.

PR: Poisson regression.

Q1: quintile 1; very unfavorable socioeconomic status.

Q2: quintile 2; unfavorable socioeconomic status.

Q3: quintile 3; regular socioeconomic status.

Q4: quintile 4; favorable socioeconomic status.

Q5: quintile 5; very favorable socioeconomic status.

RII: relative index of inequality.

RII_{KM}: Kunst and Mackenbach relative index of inequality.

RR: relative risk.

SESI: socioeconomic status indicator.

SII: slope index of inequality.

UBNs: unmet basic needs.

INTRODUCTION

Each year, there are more than 2.6 million stillbirths globally in middle- and low-income countries, and three-fourths of the stillbirths occur in south Asia and sub-Saharan Africa.¹

In 2014, the World Health Assembly approved a goal of a reduction to 12 or fewer stillbirths per 1000 births by 2030. By 2015, 94 countries had reached this goal,¹ including Argentina, where the fetal mortality (FM) rate by weight was 4.8 per 1000 live births (LBs).²

There is no knowledge of national measurements that report on the under-recording of FM, because, although the statistical operational definition by the World Health Organization (WHO) does not establish weight, age or the time of death for a statistical and legal recording, the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística e Información en Salud, DEIS) provides information that shows that most jurisdictions record deaths occurred as of 22 weeks of gestation.

Health inequality is understood as the unfair disparities of health status among individuals from different social groups that may be associated

a. Universidad Nacional de Tres de Febrero, Department of Methodology, Statistics, and Mathematics, Caseros, Province of Buenos Aires, Argentina. National Ministry of Health of Argentina, Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadísticas e Información de Salud, DEIS), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Karina V. Loiacono,
Magister:
karloia555@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-29-2017
Accepted: 1-23-2018

with various disadvantages, such as poverty, discrimination, and lack of access to goods or services. Health inequalities may be measured and assessed.³ Such measurement is essential for improving a region's health status.⁴

According to the World Bank, for the 2007-2013 fiscal period, Argentina was classified as an upper-middle-income economy; for 2014, as a high-income economy; and for 2015, again as an upper-middle-income economy.⁵

Figure 1 shows the evolution of the overall FM rate in Argentina. Between 2007 and 2010, it decreased and reached 7.6 stillbirths per 1000 LBs, then it started increasing and reached 8.3 per 1000 LBs by 2014.

The objective of this study is to analyze FM behavior in the different geographic areas (GAs) of Argentina as characterized by their socioeconomic status for the 2007-2014 period.

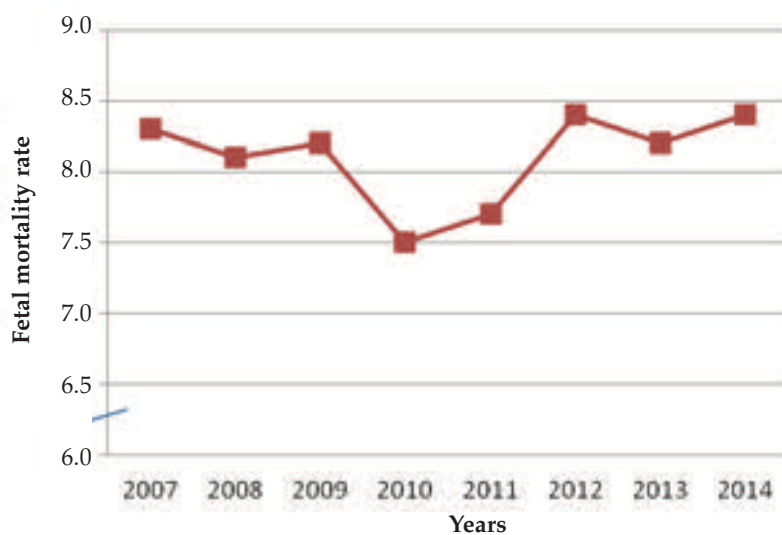
MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive, ecological study. Analyzed GAs or units corresponded to the 525 administrative subdivisions of the 24 political divisions of Argentina. These GAs were the basis for the development of a socioeconomic status indicator (SESI), which allowed to classify them according to their similar conditions. Using these new groupings, the set of observations related

to FM was analyzed biennially for the 2007-2014 period.

According to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision (ICD-10),⁶ statistical data should include all fetuses and newborns who weigh at least 500 grams, either live births or stillbirths. If weight is not recorded, deaths occurring as of 22 weeks of gestation should be recorded. When data are available, it is recommended to estimate the overall FM rate and the FM ratio using information systems. Both values were included in this study. The DEIS and the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de la República Argentina, INDEC) were the secondary sources of data. Databases provided by the DEIS corresponded to statistical reports on stillbirths and live births for the 2007-2014 period. The variables and sociodemographic indicators corresponded to the 2010 National Population, Households and Housing Census and were retrieved from the INDEC website. The FM rate was defined as the ratio between total fetal deaths and the sum of the births (live births and stillbirths) per 1000; whereas the FM ratio was the ratio between total fetal deaths and the total live births per 1000 (criteria adopted by the DEIS).

FIGURE 1. Evolution of fetal mortality rate (per 1000 live births and stillbirths). 2007-2014 period. Argentina



Source: Developed based on data provided by the INDEC from the 2010 National Population, Households and Housing Census.

DEVELOPMENT OF THE SOCIOECONOMIC STATUS INDICATOR USING THE PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

Principal component analysis (PCA). This technique is used to reduce the dimensionality of a data set; it converts a set of observations of possibly correlated variables into a set of values of linearly uncorrelated variables called “principal components.” The PCA⁷⁻⁹ was performed on the variables detailed below in the 525 GAs to determine as much homogeneous areas as possible from a structural perspective. When deciding which variables should be used in indirect measurements of socioeconomic status, the suggestion is to use those that summarize household wealth based on living conditions, access to utilities, level of education, and employment status.³

The variables used to develop the SESI were obtained from the 2010 National Population, Households and Housing Census as percentage of the population who lived in an urban area, had no access to running water or sewer system, had gas connection, met any indicator of unmet basic needs (UBNs), completed only primary education, owned a house, and were employed.

ESTIMATION OF THE SLOPE INDEX OF INEQUALITY AND THE KUNST AND MACKENBACH RELATIVE INDEX OF INEQUALITY

The relationship between health and socioeconomic status is an important topic that calls for the measurement of such inequality.³ Socioeconomic status categories were classified in a scale from the lowest to the highest. Each category had a proportional value (or relative weight) according to the size of the variable “number of live births per socioeconomic inequality stratum;” an x value that was divided by 2, thus obtaining a mean. Then, for another variable, the accumulated relative weight was

estimated and, lastly, the population relative weight was obtained, which consisted in the accumulation of the relative weight plus the relative weight of the previous column, as shown in *Table 1* for the 2007-2008 biennium. A Poisson regression (PR) analysis was performed here as in different studies.¹⁰⁻¹¹ The slope index of inequality (SII) (represented by alpha = regression slope coefficient) and the Kunst and Mackenbach relative index of inequality (RII_{KM}) (defined as the ratio between the alpha regression slope coefficient and the same alpha coefficient plus the beta coefficient from the population relative weight variable) were estimated. Some authors refer to these as relative indices of inequality.¹²⁻¹⁶ Both were estimated at an alpha significance level= 0.05, together with their 95% confidence intervals (CIs).

In the PR analysis, the variable “population relative position” was used as an independent variable; the number of fetal deaths, as a dependent variable; and the number of live births, as an independent adjustment variable for the model (also called offset variable), and although it was not represented by any coefficient included in the model, it was used to model the FM ratio when time periods differed. The Poisson model equation was Ln (number of fetal deaths) = Ln (number of live births) + alpha + beta (population relative position) + ei (random error). The number of recorded fetal deaths and live births was estimated for the department where the mother lived. Collected data were processed using Microsoft Office; the PR model was developed using the GLM.1 package from the R. software, version 3.3.1; and the PCA was done using the IBM software SPSS 17.0. The map of Argentina was prepared using the gvSIG software, version 2.1.0. The studied variables from the 2010 National Population, Households and Housing Census conducted by the INDEC were processed using the Redatam SP statistical software package.

TABLE 1. Population relative weight estimated based on the number of live births and the socioeconomic status indicator. 2007-2008 biennium. Argentina

Socioeconomic status, 2007/2008 biennium	Live births	Relative weight	(Relative weight)/2	Accumulated relative weight	Population relative weight
Very unfavorable	82 899	0.057	0.029	0.057	0.029
Unfavorable	124 760	0.086	0.043	0.143	0.100
Regular	214 751	0.148	0.074	0.292	0.218
Favorable	350 431	0.242	0.121	0.534	0.413
Very favorable	674 411	0.466	0.233	1.000	0.767

Source: Developed based on data provided by the DEIS.

RESULTS

Once the PCA was completed, homogeneous groups made up of 105 GAs were established; each represented quintiles 1 to 5 (Q1-Q5). These groups corresponded to the SESI strata defined as Q1: very unfavorable socioeconomic status; Q2: unfavorable socioeconomic status; Q3: regular socioeconomic status; Q4: favorable socioeconomic status; Q5: very favorable socioeconomic status.

Table 2 shows the median percentages for the different SESI strata based on the studied variables after the PCA was performed. For Q1, population living in an urban area: 53%; households with no running water: 39.3%; households without sewer system: 100%; households with gas connection: 0.0%; households with any UBN: 21.6%; population who completed only primary education: 52.9%; population who owned a house: 69.6%; and employment rate: 47.7%.

Figure 2 shows the representation of the 525 GAs of Argentina into SESI quintiles (the darkest shade represents Q1). The frequency of GAs in Q1 may be observed in a descending order. In the province of Santiago del Estero, 22 GAs were classified as having a very unfavorable socioeconomic status, in the province of Chaco, 15; in the province of Misiones, 10; for the rest of the provinces, GAs are shown in the table accompanying the figure.

Table 3 shows the SII and RII_{KM} , which decrease towards the 2013/2014 biennium. The SII for the 2007/2008 biennium was -0.617 (95% CI: -0.682;-0.551), and the RII_{KM} was 1.853 (95% CI: 1.207;2.499). Towards the end of the series, in the

2013/2014 biennium, the SII was -0.345 (95% CI: -0.409;-0.281), and the RII_{KM} was 1.412 (95% CI: 1.306;1.519). Both indices showed a significant alpha value = 0.05 for the entire series. The gap between Q1 and Q5 in terms of health inequality in relation to FM, comparing the 2007/2008 biennium to the 2013/2014 biennium, narrowed by 44.1%, as estimated using the SII. The negative sign in the SII means that the higher FM ratio values are observed in the most vulnerable group (Q1). Another interpretation may be done based on the RII_{KM} : for each unit of increment of the RII_{KM} , the FM ratio increased from 1.853 to 1.412.

Figure 3 shows that, in all socioeconomic strata (Q1-Q5), the FM ratio tended to decrease towards the 2009/2010 biennium and then started to increase slightly towards the 2013/2014 biennium. The FM ratio estimated based on the very unfavorable socioeconomic status Q1 compared to the very favorable socioeconomic status Q5 shows that, in the beginning of the series, the gap was wide (it accounted for 57.67%) and for the subsequent biennia, it accounted for 41.32%, 36.55%, and 29.21%, always showing a greater inequality in Q1. The gap between the ends of the socioeconomic spectrum narrowed towards the latest biennium.

The FM ratio estimated for the 2007/2008 biennium per 1000 LBs was 10.75 for Q1 and 6.82 for Q5; and for the 2013/2014 biennium, it was 9.52 for Q1 and 7.37 for Q5.

The FM ratio is higher in the GAs with a very unfavorable socioeconomic status across Argentina. Regardless of this, in the GAs with

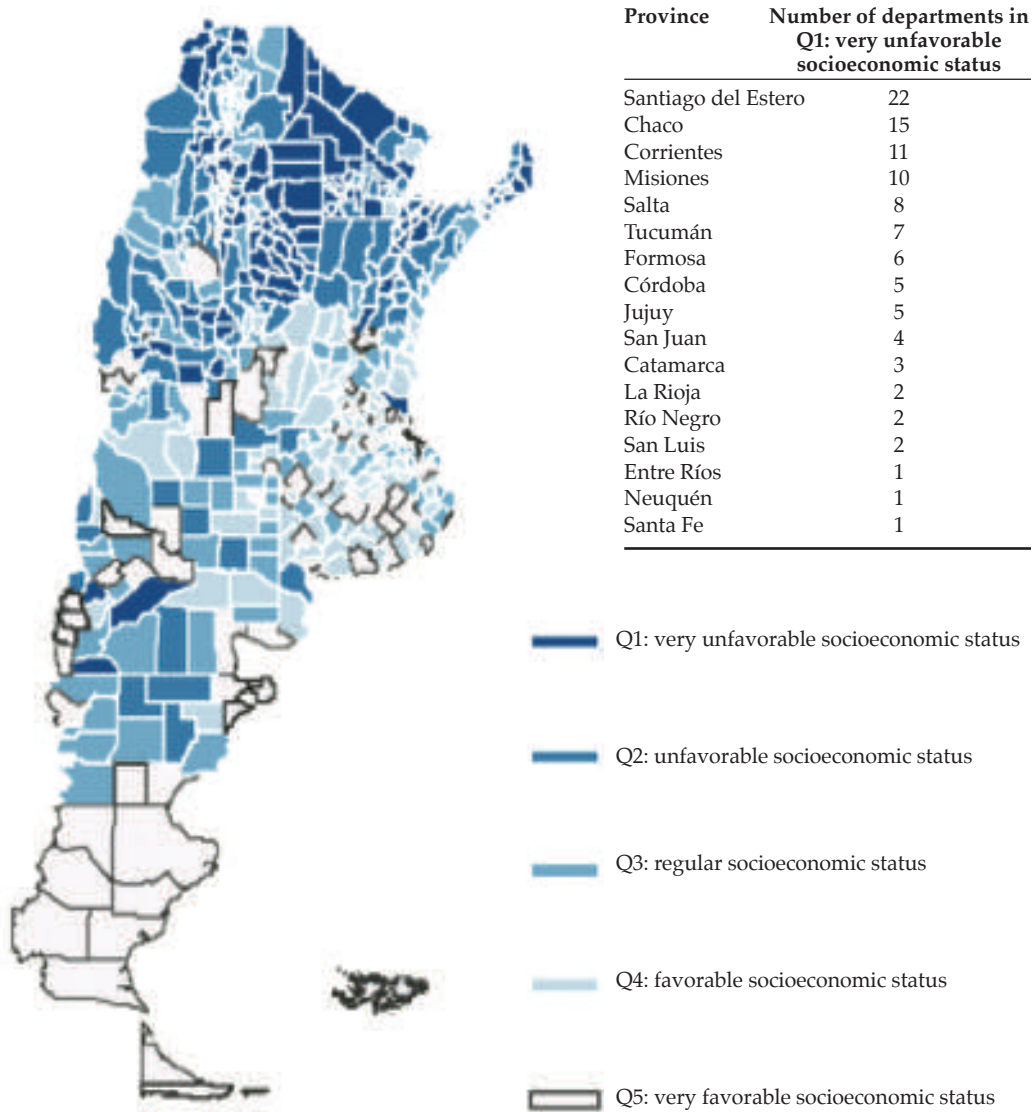
TABLE 2. Median values corresponding to the variables selected to develop the socioeconomic status indicator by quintiles

Variables	Very unfavorable socioeconomic status (Q1)	Unfavorable socioeconomic status (Q2)	Regular socioeconomic status (Q3)	Favorable socioeconomic status (Q4)	Very unfavorable socioeconomic status (Q5)
	Median	Median	Median	Median	Median
Population living in an urban area (%)	53.0	66.0	73.0	82.0	96.0
Households with no running water (%)	39.3	18.7	17.6	12.0	4.7
Households without sewer system (%)	100.0	88.6	69.5	50.2	23.3
Households with gas connection (%)	0.0	0.0	41.4	55.6	78.3
Households with any UBN (%)	21.6	14.6	9.5	5.0	6.2
Population who completed only primary education (%)	52.9	45.8	43.0	41.8	33.1
Population who owns a house (%)	69.6	67.8	68.5	71.0	66.5
Employment rate (%)	47.7	53.8	59.7	60.8	63.8

Source: Developed based on data provided by the INDEC from the 2010 National Population, Households and Housing Census.

UBNs: unmet basic needs.

FIGURE 2. Representation of geographic areas by quintiles of the socioeconomic status indicator and frequency distribution table by province departments with a very unfavorable socioeconomic status. Argentina. 2010



Source: Developed based on data provided by the DEIS, Ministry of Health of Argentina.

TABLE 3. Poisson regression coefficients and 95% confidence intervals for the slope index of inequality and the Kunst and Mackenbach relative index of inequality. Argentina. 2007-2014 period

Fetal	2007/2008 biennium	2009/2010 biennium	2011/2012 biennium	2013/2014 biennium
SII	-0.617 (p 2E-16*)	-0.467 (p 2E-16*)	-0.419 (p 2E-16*)	-0.345 (p 2E-16*)
(95% CI) SII	-0.682 -0.551	-0.533 -0.401	-0.485 -0.354	-0.409 -0.281
RII _{KM}	1.853	1.595	1.521	1.412
(95% CI) RII _{KM}	1.207 2.499	1.487 1.702	1.414 1.627	1.306 1.519

SII: slope index of inequality; RII_{KM}: Kunst and Mackenbach relative index of inequality; CI: confidence interval; p: p value; *: significant p value, alpha significance level = 0.05.

Source: Developed based on data provided by the DEIS and the database of the 2010 National Population, Households and Housing Census conducted by the INDEC.

a very unfavorable socioeconomic condition, the FM ratio reduced in the latest biennium and increased in those with a very favorable socioeconomic status.

DISCUSSION

This study was useful to observe and measure the existing health inequality. The set of the more unfavorable GAs of Argentina —Q1— had the highest FM ratio, and differences were observed in the different GAs described based on the SESI. These conditions were highly heterogeneous: more unfavorable areas accounting for inequality were in the north and central regions of Argentina; and the more favorable GAs were in the south of the country, with some exceptions. It is worth noting that, although the SII reduced by 44.1% when comparing the first and the latest biennia, such reduction may not have been completely accompanied by the reduction in the FM ratio, given that, as in many biological events, multiple variables were involved that were not included in this study.

Outside of the developed world, the lowest FM rates were observed in Eurasia, South-East Asia, and Latin America and the Caribbean (12, 13, and 13 per 1000 LBs, respectively). India has the highest FM rate worldwide, which ranges from 20 to 66 per 1000 LBs.¹⁷ In a simple comparison with the United States of America, the FM rate was 6.05 per 1000 LBs in 2006 and increased slightly

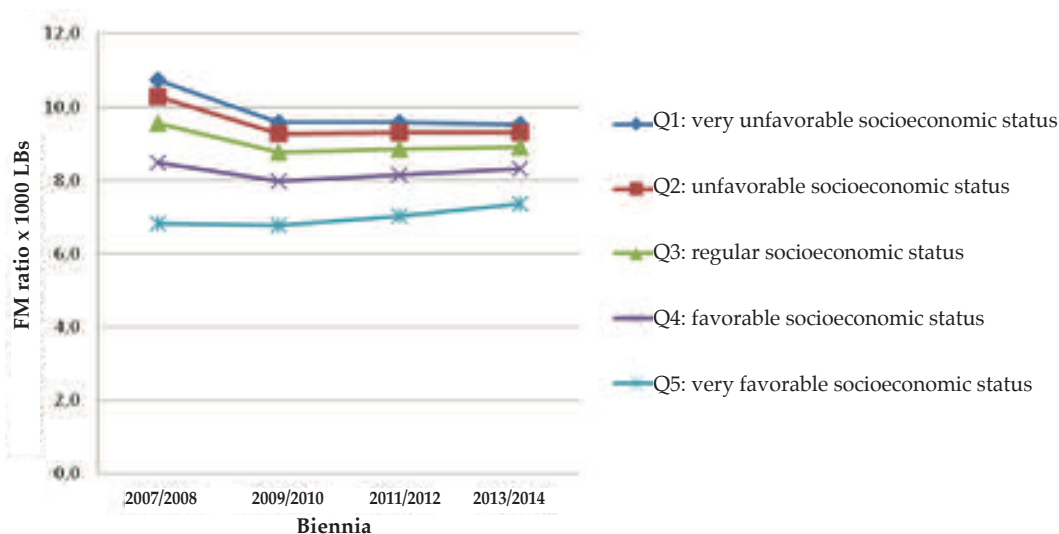
by 2007, for which only deaths occurred as of 20 weeks of gestation were taken into consideration.¹⁸ In Argentina, the overall FM rate was 8.3 per 1000 LBs in 2007, and at present it meets the WHO goal for 2030.

Among high-income countries, 90% of deaths take place in the antenatal period, in association with different risk factors.¹⁹ Some authors have conducted research to prevent these.²⁰⁻²¹

Few studies analyzed the overall FM by GA and socioeconomic status. Pearson et al. described the ethnic and socioeconomic conditions of fetal and neonatal mortality in a region of London and found that the rate of stillbirths and neonatal mortality among parents from unfavorable social situations was twice as much as that among parents from a favorable social condition (16.8 versus 8.6 per 1000 LBs), so they concluded that the working class population had needs that were not addressed by the government.²² These problems may also be present in certain GAs of Argentina. The FM ratio was Q1= 10.75 and Q5= 6.82 for the 2007/2008 biennium and Q1= 9.52 and Q5 = 7.37 for the 2013/2014 biennium (both per 1000 LBs). The relative differences between quintile estimations were high, 57.67% and 29.24%, respectively, indicating the measurement of health inequality observed in this study. In addition, the FM ratio was highest for Q1 over the entire study period.

A study carried out in Sweden several years

FIGURE 3. Fetal mortality ratio estimated according to the socioeconomic status indicator. Argentina. 2007-2014 period



FM: fetal mortality

Source: Developed based on data provided by the DEIS and the database of the 2010 National Population, Households and Housing Census conducted by the INDEC.

ago showed that a low socioeconomic level was associated with a higher risk for FM.²³ Another study conducted in Spain concluded that the FM rate ranged from 1.0 to 4.7 per 1000 LBs and that the risk for FM among mothers who had completed, at most, secondary education was double that among mothers who had completed tertiary education, relative risk (RR) = 2.13 (95% CI: 1.74-2.60).²⁴

In England, the socioeconomic inequality in relation to the overall FM rate and the cause of death specific rate was assessed using a deprivation index and showed that the FM rates were twice as high in the areas with a higher deprivation, RR = 2.1 (95% CI: 2.0-2.2).²⁵

This study described the persistent inequality in FM ratio among the SESI groups and found similar results, although different methodologies were used.

The recommendation for the future is to implement a probability sample at a national level of pregnant women living in the 105 most vulnerable GAs and to study the situation of access to the public health system and the risk factors associated with pregnancy or whether there are other conditions that have hindered the narrowing of the present gap in the FM ratio observed in Argentina over the past years.

It is worth noting that the ecological nature of this study prevented us from establishing the reasons in more depth.^{26,27} Different actions are required, including the one mentioned above, to reduce stillbirths.²⁸

The analyzed death records are of compulsory registration. These records allow the continuity of national statistical series and provide information developed in accordance with internationally comparable conventions.²⁹ Further research on the under-recording of FM in Argentina is required. In other countries, some authors³⁰⁻³⁴ have proposed how to carry it out.

One of the limitations of this study was that only the overall FM ratio was estimated. In a follow-up of this study, the following rates should probably be estimated: FM by weight, FM by gestational age and/or perinatal mortality.

CONCLUSION

The FM ratio is higher in the GAs with a very unfavorable socioeconomic status across Argentina. The gap between the ends of the socioeconomic spectrum narrowed towards the latest biennium. Regardless of this, the comparison between the 2007/2008 and the

2013/2014 biennia shows that, in the GAs with a very unfavorable socioeconomic status, the FM ratio reduced in the latest biennium and increased in those with a very favorable socioeconomic status. ■

Acknowledgments

I would like to thank Carlos G. Guevel, B.S., Boris Groisman, M.D., Irene Kliewer, Magister, and Norberto V. Rodríguez, B.S. for their huge and invaluable support and for their generosity in giving their time and expertise. And also to Leonardo A. Santamaría and Mathieu A. Santamaría Loiacono for their wholehearted collaboration.

REFERENCES

1. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016; 387(100018):587-600.
2. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales, Información Básica. Argentina 2015. Ministerio de Salud de la Nación. 2016; 5(59).
3. Organización Panamericana para la Salud. Manual para el monitoreo de las desigualdades en salud, con especial énfasis en los países de ingresos medianos y bajos. Washington, DC: OPS; 2016.
4. Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, et al. Métodos de medición de las desigualdades de salud. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 12(6):398-414.
5. The World Bank. World Bank Country and Lending Groups. March 2017. [Internet] 2017. [Accessed on: May 2nd, 2017]. Available at: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
6. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Manual de Instrucciones. 10a rev. Washington, DC: OPS; 2008; 2(554).
7. Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: How to use principal components analysis. *Health Policy Plan* 2006; 21(6):459-68.
8. Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. Análisis Multivariante. 5ta ed. Madrid. Prentice-Hall; 1999.
9. Carello G, Gratti Patricia, Mai V. Calidad de Vida en la Ciudad de Buenos Aires: una propuesta de configuración de espacios homogéneos. *Población de Buenos Aires* 2006; 3(3):7-16.
10. Coxe E, West S, Aiken L. The Analysis of Count Data: A Gentle Introduction to Poisson Regression and Its Alternatives. *J Pers Assess* 2009; 91.(2):121-36.
11. Frome E. The analysis of rates using Poisson Regression Models. *Biometrics* 1983; 39(3): 665-74.
12. Keppel K, Pamuk E, Lynch J, et al. Methodological Issues in Measuring Health Disparities. *Vital Health Stat* 2 2005; 141:1-16.
13. Marang-van de Mheen P, Davey Smith G, Hart C, et al. Socioeconomic differentials in mortality among men within Great Britain: time trends and contributory causes. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(4):214-8.
14. Pamuk E. Social Class Inequality in Mortality from 1921 to 1972 in England and Wales. *Popul Stud (Camb)* 1985; 39(1):17-31.

15. Pamuk E. Social Class Inequality in Mortality from 1921 to 1980 in England and Wales. *Eur J Popul* 1988; 4(1):1-21.
16. Hayes L, Berry G. Sampling variability of the Kunst-Mackenbach relative index of inequality. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(10):762-5.
17. Bhati DK. Stillbirths: a high magnitude public health issue in India. *South-East Asia J Public Health* 2013; 3(1):3-9.
18. MacDorman M, Kimeyer S, Wilson E. Fetal and Perinatal Mortality, United States, 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 60(8):1-23.
19. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; 387(10019):691-702.
20. Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(3):588-96.
21. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 2011; 306(22):2469-79.
22. Pearsons L, Duley L, Alberman E. Socio-economic and ethnic factors in stillbirth and neonatal mortality in the NE Thames Regional Health Authority (NETRHA) 1983. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(3):237-44.
23. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, et al. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6):1296-301.
24. Luque-Fernández MA, Lone NI, Gutiérrez-Garitano I, et al. Stillbirth risk by maternal socio-economic status and country of origin: a population-based observational study in Spain, 2007-08. *Eur J Public Health* 2012; 22(4):524-9.
25. Seaton SE, Field DJ, Draper ES, et al. Socioeconomic inequalities in the rate of stillbirths by cause: a population-based study. *BMJ Open* 2012; 2(3):e001100.
26. Macintyre S, Ellaway A. Ecological approach: rediscovering the role of the physical and social environment. In: Berkman L, Kawachi I. *Social Epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press; 1998. Pages.332-48.
27. Susser M. The logic in ecological: I. The logic of analysis. *Am J Public Health* 1994; 84(5):825-9.
28. Frøen JF, Friberg IK, Lawn JE, et al. Stillbirths: progress and unfinished business. *Lancet* 2016; 387(10018):574-86.
29. García O, Sarasqueta P, Schwarcz R. Morbi-Mortalidad Materna y Mortalidad Infantil en la República Argentina. Estrategias para mejorar el desempeño de los servicios de salud materno-infantil. Buenos Aires: Dirección Nacional de Salud Materno Infantil; 2004.
30. Duke W, Williams L, Correa A. Using active birth defects surveillance programs to supplement data on fetal death reports: Improving surveillance data on stillbirths. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(11):799-804.
31. Martin JA, Hoyert DL. The national fetal death file. *Semin Perinatol* 2002; 26(1):3-11.
32. Makelarski JA, Romitti PA, Caspers KM, et al. Use of active surveillance methodologies to examine over-reporting of stillbirths on fetal death certificates. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(12):1004-10.
33. Heuser CC, Hunn J, Varner M, et al. Correlation between stillbirth vital statistics and medical records. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1296-301.
34. Lydon-Rochelle MT, Cárdenas V, Nelson JL, et al. Validity of maternal and perinatal risk factors reported on fetal death certificates. *Am J Public Health* 2005; 95(11):1948-51.

Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino

Preterm premature rupture of membranes

Dr. César H. Meller^a, Dra. María E. Carducci^a, Dr. José M. Ceriani Cernadas^b y Dr. Lucas Otaño^a

RESUMEN

La ruptura prematura de membranas de pretérmino ocurre en, aproximadamente, el 3% de los embarazos y numerosos aspectos vinculados a su manejo continúan siendo controversiales. El objetivo de esta actualización es revisar en forma detallada las estrategias destinadas a disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta situación clínica en las madres. Se discutirá la evidencia disponible acerca del uso en las madres de antibióticos, corticoides a distintas edades gestacionales, sulfato de magnesio como neuroprotector fetal, tocolíticos y el momento óptimo y la vía de finalización del embarazo. Asimismo, se incluyen los efectos de la ruptura prolongada de membranas en prematuros, la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos en el corto y largo plazo, los perjuicios de la administración de antibióticos luego del nacimiento con las secuelas en el neurodesarrollo y la presencia de enfermedades crónicas a largo plazo.

Palabras clave: rotura prematura de membranas fetales, pretérmino, antibióticos, morbilidad, embarazo y recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e575>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e575>

Cómo citar: Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Ruptura prematura de membranas en nacimientos de pretérmino. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e575-e581.

- Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Neonatología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. César H. Meller:
cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2017
Aceptado: 4-12-2017

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMp) implica la ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto en embarazos menores de 37 semanas. La etiología es desconocida, pero hay factores que incrementan el riesgo, como la longitud cervical acortada o la infección intraamniótica.¹

DIAGNÓSTICO

El relato de la paciente y la especuloscopia con observación de salida directa del líquido amniótico confirman más del 90% de los casos. La detección aumenta a 97% mediante el test de nitracina (prueba de virado del pH) o cristalografía.^{2,3}

Si el líquido amniótico por ecografía se encuentra disminuido o ausente, la sospecha diagnóstica aumenta aún más. No obstante, un volumen de líquido normal no descarta el diagnóstico.

Se recomienda no realizar tacto vaginal porque incrementa el riesgo de infección y disminuye el tiempo de latencia al parto.¹

Al diagnosticar RPMp, se evaluará si existe alguna indicación de finalizar el embarazo, por ejemplo, corioamnionitis. A continuación, se desarrollarán las intervenciones en caso de decidirse una conducta expectante.

Antibioticoterapia

Su objetivo es prevenir una infección ascendente y prolongar el embarazo para poder indicar corticoides y reducir la morbilidad perinatal y materna. En la revisión Cochrane, el uso de antibióticos versus placebo no mostró diferencias significativas en la tasa de mortalidad neonatal, pero sí lo siguiente:^{4,5}

- Menos incidencia de corioamnionitis; RR 0,62 (intervalo de confianza -IC- del 95%: 0,51-0,75).
- Menos incidencia de infección materna; RR 0,85 (IC95%: 0,76-0,96).
- Aumento del período de latencia al parto de 48 h; RR 0,77 (IC95%: 0,72-0,83).

4. Aumento del período de latencia de 7 días al parto; RR 0,88 (IC95%: 0,84-0,92).
5. Menos infección neonatal; RR 0,67 (IC95%: 0,52-0,85).
6. Menos requerimientos de surfactante; RR 0,83 (IC95%: 0,72-0,96).
7. Menos lesiones ecográficas en el recién nacido (RN); RR 0,82 (IC95%: 0,68-0,99).

Los antibióticos adecuados son los siguientes:⁶⁻⁷

- Eritromicina (250 mg cada 6 h por vía oral -VO-) por 10 días.^{8,9}
- Ampicilina (2 g cada 6 h) + eritromicina (250 mg endovenosa cada 6 h) por 48 h y continuar con amoxicilina (250 mg cada 8 h) y eritromicina (333 mg cada 8 h por VO) 5 días.⁹
- Ampicilina (2 g cada 6 h) + eritromicina (500 mg endovenosa cada 6 h) por 48 h y continuar durante 5 días con ampicilina (500 mg cada 6 h) + eritromicina (500 mg cada 8 h) por VO.¹⁰
- En caso de alergia o resistencia a los betalactámicos, clindamicina (900 mg cada 8 h endovenosa) durante 48 h y luego 300 mg por VO cada 8 h por cinco días.¹¹

Está contraindicada la amoxicilina-ácido clavulánico por incrementar el riesgo de enterocolitis necrotizante.^{9,12}

Respecto al estreptococo beta hemolítico, se recomienda el cultivo vaginal al ingreso de la paciente con RPMp.^{1,9} Si no fue realizado, o no hay resultado al nacer, se debe realizar profilaxis antibiótica con penicilina o ampicilina y, en caso de alergia, clindamicina.^{3,12} La penicilina evita la colonización de *Escherichia coli* resistente a la ampicilina, cepas de alto riesgo en RN porque aumentan la sepsis temprana.¹³

Corticoides

Las recomendaciones ante la RPMp son similares a las empleadas en pacientes de riesgo de parto prematuro en general y aún existen las siguientes controversias:¹⁴

¿Esquema preferido?

Las revisiones Cochrane (2013 y 2017) concluyen que no está definido cuál esquema es más beneficioso.¹⁵⁻¹⁹

- Betametasona: 2 dosis de 12 mg intramuscular con 24 h de diferencia.
- Dexametasona: 4 dosis de 6 mg intramuscular cada 12 h.

¿Dosis únicas o repetidas?

Dado que el efecto de los corticoides disminuye cuando el intervalo al parto es mayor de 7 días,^{15,20} numerosos estudios investigaron los efectos de dosis repetidas.²¹⁻²⁷ Una limitación es la heterogeneidad de los trabajos y sus resultados. Algunos mostraron beneficios en ciclos repetidos, y otros, efectos no deseados, como menor peso, talla o perímetro cefálico al nacer, o un incremento (aunque no significativo) de parálisis cerebral.²³ Las revisiones Cochrane de 2015,²⁸ centradas en el análisis de dosis repetidas de corticoides, y la de 2017, que analiza globalmente el uso de corticoides,¹⁹ concluyen que hacen falta más estudios para definir riesgos y beneficios a largo plazo para la madre y el RN, y proponen un metaanálisis de datos individuales de pacientes, cuyos resultados aún no fueron publicados.^{20,29}

El Colegio Británico¹⁵, el Americano^{16,30} y el Ministerio de Salud de Argentina¹⁷ no recomiendan cursos de corticoides múltiples (> 2). Según la *Guía de Práctica Clínica de Parto Prematuro* de Australia (2015),³¹ podría indicarse un "rescate" cuando pasó más de 1 semana del primer ciclo de corticoides y la edad gestacional es < 32⁺⁶ semanas:

- Un ciclo completo (por ejemplo, dos dosis de betametasona) o
- Una dosis y, en caso de transcurrir otra semana sin realizarse el parto antes de las 32⁺⁶ semanas, una última dosis.

La guía del Colegio Americano (2017) extiende el "rescate" hasta las 34 semanas para los embarazos en riesgo de parto prematuro, pero especifica que no hay evidencias a favor o en contra ante la RPMp.³⁰

¿En menores de 24 semanas?

Algunos estudios sugieren que los corticoides a partir de las 23 semanas podrían ser beneficiosos³² y algunas guías ya los incorporaron a partir de la semana 23.^{1,30-33}

¿Pretérminos tardíos?

Los RN entre 34 y 36 + 6 semanas representan el 70% de los partos prematuros. Un estudio clínico aleatorizado³⁴ comparó corticoides contra placebo en pacientes con embarazos únicos entre las 34 y las 36,5 semanas en riesgo de parto prematuro (un 20% aproximadamente correspondiente a RPMp) y observó una reducción del resultado primario comparado con placebo (RR 0,80; IC95%: 0,66-0,97).³⁴ En el grupo de betametasona, fue más frecuente la

hipoglucemia (RR 1,61; IC95%: 1,38-1,88), pero sin eventos adversos asociados. Si bien algunas guías ya incorporaron corticoides para los pretérminos tardíos,³⁰ existe consenso de que es necesario el seguimiento a largo plazo de estos niños. Este grupo tiene mayor frecuencia de trastornos del neurodesarrollo que los nacidos a las 39-41 semanas y podría ocurrir que los corticoides también presentarían beneficios a este nivel.³⁵⁻³⁶

¿Embarazos múltiples?

La mayoría de los estudios fueron realizados en embarazos únicos y, por ello, la revisión Cochrane de 2017 concluye que hacen falta más estudios en los múltiples.¹⁹ Aun así, las guías recomiendan el uso de corticoides en embarazos gemelares en riesgo de parto pretérmino entre las semanas 23/24 y 34.³⁰

Resumen del uso de corticoides en la ruptura prematura de membranas pretérmino

- Se debe indicar un curso entre las semanas 23/24 y 34, independientemente del número de fetos.
- Se debe indicar un curso entre las semanas 34 y 36,6 en embarazos únicos.
- Se debe recordar que no se recomiendan cursos múltiples (> 2).

Sulfato de magnesio como neuroprotector fetal

La supervivencia del RN pretérmino aumentó debido a los avances en los cuidados neonatales, asociado a un incremento paralelo de la prevalencia de trastornos neurosensoriales.³⁷⁻³⁸ La revisión Cochrane³⁷ sobre neuroprotección con sulfato de magnesio mostró los siguientes resultados:

- *Parálisis cerebral*: reducción relativa del 32%; RR 0,68 (IC95%: 0,54-0,87).
- *Disfunción motora gruesa*: reducción significativa; RR 0,61 (IC95%: 0,44-0,85).

El seguimiento a 6 años del estudio *Australasian Collaborative Trial of Magnesium-Sulphate* (ACTOMgSO₄)³⁹ no encontró diferencias entre los que habían recibido sulfato de magnesio y quienes no.⁴⁰ Resultados similares mostró el seguimiento a largo plazo del estudio *Prevention of cerebral palsy by magnesium sulphate* (PREMAG).⁴¹ Sin embargo, un aspecto que aún se desconoce es si la ausencia de beneficios a largo plazo no podría deberse al seguimiento incompleto de pacientes, lo cual disminuye el poder de los estudios, y al hecho de que el desarrollo cognitivo se encuentra influenciado por factores del ambiente que no pueden ser medidos.⁴⁰ Además, ninguno de los

dos estudios encontró evidencia de daño en el seguimiento a largo plazo, lo que sugiere que los efectos beneficiosos demostrados a 2 años no serían contrarrestados por efectos deletéreos posteriores.⁴²

En resumen, la utilización del sulfato de magnesio como neuroprotector fetal ante la inminencia del parto prematuro, tanto en embarazos simples como múltiples, antes de las 32 semanas reduciría en un 30-40% el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motora gruesa a corto plazo.⁴³

Tocolíticos

Su utilización es controvertida.⁴⁴ Podría asociarse a un incremento de riesgo de corioamnionitis sin mostrar beneficios maternos o neonatales.¹ Por lo tanto, la tocolisis profiláctica solo debería considerarse en los casos en que se requiera postergar el parto 24-48 h para facilitar la maduración pulmonar fetal y el traslado a un centro de mayor complejidad en embarazos < 34 semanas.⁴⁴⁻⁴⁶

En pacientes con trabajo de parto, la utilización de uteroinhibidores terapéuticos no mostró un aumento de latencia al parto ni mejorar los resultados neonatales.¹

Momento de finalización del embarazo

La recomendación clásica es la finalización del embarazo a las 34 semanas.^{1,10,47} Sin embargo, esto es controversial. La revisión Cochrane de 2017⁴⁸ comparó, en mujeres con RPMp entre 34 y 37 semanas, el nacimiento precoz versus el manejo expectante hasta las 37 semanas.

No hubo diferencias en sepsis neonatal (RR 0,93; IC95%: 0,66-1,30) o infección neonatal demostrada por cultivos positivos (RR 1,24; IC95%: 0,70-2,21), en la mortalidad perinatal (RR 1,76; IC95%: 0,89-3,50) o muerte intrauterina (RR 0,45; IC95%: 0,13-1,57). En el grupo de nacimiento inmediato, se observó lo siguiente:

- Mayor incidencia de dificultad respiratoria (RR 1,26; IC95%: 1,05-1,53).
- Mayor tasa de cesárea (RR 1,26; IC95%: 1,11-1,44).
- Mayor tasa de mortalidad neonatal (RR 2,55; IC95%: 1,17-5,56), necesidad de ventilación mecánica (RR 1,27; IC95%: 1,02-1,58) y admisión a cuidados intensivos (RR 1,16; IC95%: 1,08-1,24).

En contra del manejo expectante, los resultados solo mostraron que el nacimiento temprano tuvo menor tasa de corioamnionitis

(RR 0,50; IC95%: 0,26-0,95).

Por lo tanto, y si bien hasta la fecha las guías sugieren la finalización a las 34 semanas, podría considerarse la opción de realizar el manejo expectante hasta la semana 37 siempre y cuando no existan contraindicaciones para continuar el embarazo y se realice un adecuado control de la salud materno-fetal.

Vía de finalización

La RPMp *no* es indicación de cesárea.

Previabilidad

La RPM antes de las 23-24 semanas, complicación infrecuente, representa un dilema para pacientes y médicos, y no existe consenso sobre el manejo y el tratamiento.⁴⁹ La supervivencia perinatal ha aumentado debido a los avances en el cuidado neonatal. Sin embargo, la RPMp previa a la viabilidad se trata de un cuadro con pronóstico reservado y complicaciones temidas, como sepsis temprana, hipoplasia pulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro o alteraciones en el neurodesarrollo. Por lo tanto, en la práctica clínica, el principal desafío es lograr la supervivencia "intacta" (sin discapacidad mayor).

Un estudio reciente⁵⁰ analizó los resultados de 73 embarazos con 93 fetos con RPMp entre las semanas 15 y 23,5. Dos tercios optaron por continuar el embarazo. No hubo sepsis o trombosis. Se reportaron 11 casos de fiebre con sospecha de endometritis que se resolvieron con antibióticos. De los casos que prosiguieron con el embarazo, dos tercios lograron un nacido vivo con una mediana de edad gestacional al parto de 22,4 semanas (rango: 16,2-34) y una latencia al parto de 38 días. De los nacidos vivos, el 20% falleció en la etapa neonatal y el 80% fue dado de alta. Las principales complicaciones neonatales fueron el síndrome de dificultad respiratoria (100%), hipoplasia pulmonar (29,5%) e infección (56,8%). La tasa de supervivencia intacta fue de 45,5%. Así, el manejo expectante es una opción válida para incluir en el asesoramiento.^{1,30-33}

Consideraciones para futuros embarazos

A las pacientes con embarazos únicos con antecedente de parto pretérmino previo (con o sin RPMp) se les debe ofrecer una intervención para reducir el riesgo de recurrencia; la progesterona es la más utilizada.^{51,52}

Impacto a corto y largo plazo de la ruptura prematura de membranas pretérmino en los nacidos prematuros

La mayoría de las situaciones desfavorables que afectan a las embarazadas, como la RPMp, repercuten negativamente en el feto y en el neonato, muy en especial, en los prematuros extremos o de muy bajo peso.

Conductas para tomar antes y después del nacimiento

Ante la presencia de RPMp, los neonatólogos deben realizar una consulta temprana con los padres. Estos suelen estar sumamente angustiados y es un imperativo ético que los neonatólogos se reúnan con ellos las veces que sean necesarias. Los aspectos que les van transmitiendo a los padres deben ser realizados en forma clara, sin eufemismos y sin prisa, con tiempo para preguntas y haciendo sentir a los padres que no están solos.

Cuando los profesionales deciden la finalización del embarazo, se les debe explicar a los padres el motivo de dicha decisión.

Aspectos para tener en cuenta en la evolución neonatal

En contrario de lo que se podría suponer, la infección bacteriana no es el mayor problema asociado a RPM, sino la prematuridad. Ahora bien, la infección, aun cuando no sea muy frecuente, es un trastorno potencialmente grave que se produce antes del nacimiento por ascenso de gérmenes desde la vagina materna. Su incidencia depende, en gran parte, del cuidado clínico de la madre y de la presencia de corioamnionitis. Las técnicas rigurosas de control, en especial, el evitar el tacto vaginal, disminuyen las posibilidades de infección materno-fetal. En nuestra experiencia, alrededor del 3% de los prematuros con RPM presentaron sepsis confirmada, pero hay consenso de que la tasa de infección en prematuros menores de 28 semanas es del doble.⁵³

Cuidados antes y después del nacimiento

Los cuidados iniciales serán aquellos que se realizan usualmente en la recepción de los RN de alto riesgo y, de ser necesario, se emplearán las normas vigentes de reanimación neonatal. También serán similares las acciones en la Unidad Neonatal y, dependiendo del cuadro clínico, se tomarán los tratamientos y estudios necesarios.

Los prematuros por RPM deben ser

controlados clínicamente con frecuencia, pero no implica esto que aquellos nacidos luego de las 35 semanas y asintomáticos no puedan ser controlados en la habitación junto a su madre.

Los exámenes auxiliares en el diagnóstico de infección son necesarios en los RN que presentan signos clínicos de sepsis y en los prematuros extremos. La difundida práctica de realizar en todos los RN con RPM estudios de laboratorio y cultivos carece de fundamentos.

Consideraciones sobre el uso de antibióticos en las madres

En años recientes, se han observado los posibles efectos perjudiciales en los RN cuyas madres recibieron algunos antibióticos. La colonización intrauterina tiene un impacto importante en el desarrollo de la inmunidad y el metabolismo en los RN. La alteración de la microbiótica antes y/o después del nacimiento, asociada con modificaciones epigenéticas, podría generar enfermedades en neonatos y en etapas posteriores.^{54,55} No obstante, en un estudio, observaron que la indicación de eritromicina en las madres no se asoció con déficits en la educación a los 11 años, lo cual fue otro factor para que ese antibiótico fuera el de elección.⁵⁶

Antibióticos en el recién nacido prematuro

La indicación ha sido muy controvertida, ya que puede producir perjuicios a corto y largo plazo. Esta práctica suele emplearse en la mayoría de los prematuros por RPM, aunque no tengan ningún signo clínico, lo cual es inadecuado porque se puede asociar a algunos riesgos, como la alteración de la flora intestinal, que genera mayor morbilidad, tanto en el período neonatal como a largo plazo.^{57,58} No obstante, ante los habituales trastornos respiratorios y las alteraciones hemodinámicas que presentan los prematuros, más la presencia de la RPM, es muy difícil definir si hay o no sepsis temprana, lo cual podría justificar la administración de antibióticos en situaciones especiales. Usualmente, ante corioamnionitis, los prematuros reciben antibióticos desde el nacimiento, aún cuando no presenten signos clínicos anormales. Esta es una conducta muy discutible, no apoyada por ninguna evidencia, y que está basada en la posibilidad de infección subclínica al nacer, algo sumamente improbable.⁵⁸⁻⁶¹ Sin embargo, un problema grave es que, en muchas unidades neonatales, indican antibióticos a RN *sin* infección materna ni síntomas clínicos, solo por el antecedente de RPM.

Esta práctica es totalmente inadecuada, ya que incrementa los daños al modificar la microbiótica intestinal y otros efectos perjudiciales a corto y largo plazo. Con esa conducta errónea, aumenta la presencia de sepsis tardía, que es la causa de muerte más frecuente en las unidades neonatales, y sus consecuencias a largo plazo pueden generar trastornos en el neurodesarrollo^{62,63} y aumento de la resistencia bacteriana.⁶⁴

Asimismo, varios estudios observaron que la administración de antibióticos en neonatos se asociaba con enfermedades crónicas gastrointestinales en adolescentes y adultos, como la enfermedad inflamatoria intestinal^{65,66} y la enfermedad de Crohn,⁶⁷ ambas asociadas a un incremento del riesgo de padecer cáncer abdominal.⁶⁸

En conclusión, es imprescindible que los neonatólogos eviten el uso de antibióticos no justificados debido al muy alto riesgo de efectos adversos graves en el período neonatal y a largo plazo.^{69,70} ■

REFERENCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):e165-77.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *Green-Top Guideline* 2006;44. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/RCOG-Preterm-Prelabour-Rupture-of-Membranes.pdf?ext=.pdf.
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):178-93.
4. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibióticos para la rotura prematura de membranas (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007;4. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.maternoinfantil.org/archivos/A51.PDF>.
5. Mercer BM, Arthart KI. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995;346(8985):1271-9.
6. Greenberg R, Hankins G. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34(4):742-50.
7. Susacasa S. Consenso SOGIBA 2017: Rotura prematura de Membranas en el embarazo de pretérmino (RPMp). [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.sogiba.org.ar/images/RPMP_Consenso_SOGIBA_2017.pdf.
8. NICE Guideline. Preterm labour and birth. November 2015. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.
9. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):e207-12.
10. Di Marco I, Asprea I, Cuetos M, et al. Recomendaciones para

- la prevención, diagnóstico y tratamiento de Amenaza de parto pretérmino, Atención de parto pretérmino espontáneo y Rotura prematura de membranas. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2015.
11. Cobo T, Ferrero S, Migliorelli F, et al. Protocolo de Rotura prematura de membranas de término y pretérmino. Barcelona: Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2016. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/rotura%20prematura%20de%20membranas%20hpc-hsjd.pdf.
 12. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001058.
 13. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(5):278-83.
 14. Otaño L, Meller CH, Aiello H. Avances en terapia fetal. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(4):332-44.
 15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. *Green-Top Guideline*. 2010;7. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/1983/84fe2a5441444bfc1b7204c4c67b827ba0df.pdf>.
 16. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012;119(6):1308-17.
 17. Alda E, Apás Pérez de Nucci A, Corimayo L, et al. Recomendaciones para el manejo del embarazo y el recién nacido en los límites de la viabilidad. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2013. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000513cnt-viabilidad.pdf>.
 18. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD006764.
 19. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(3):CD004454.
 20. Wapner RJ, Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. What we have learned about antenatal corticosteroid regimens. *Semin Perinatol* 2016;40(5):291-7.
 21. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.
 22. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357(12):1179-89.
 23. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):633-42.
 24. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357(12):1190-8.
 25. Murphy KE, Hannah ME, William AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9656):2143-51.
 26. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010;126(5):e1045-55.
 27. Asztalos EV, Murphy KE, William AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013;167(12):1102-10.
 28. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD003935.
 29. Crowther CA, Aghajafari F, Askie LM, et al. Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence)-study protocol. *Syst Rev* 2012;1:12.
 30. Committee on Obstetric Pediatrics. Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):e102-9.
 31. South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. Preterm Labour Clinical Guideline. 2015. [Acceso: 5 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4/Preterm+Labour_Sept2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4-lztdxsW.
 32. 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.
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):1118-32.
 34. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374(14):1311-20.
 35. Cheong JL, Doyle LE, Burnett AC, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Year. *JAMA Pediatr* 2017;171(4):e164805.
 36. Smith GC, Rowitch D, Mol BW. The role of prenatal steroids at 34-36 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(4):F284-5.
 37. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
 38. AMICABLE Group. Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE). *Syst Rev* 2012;1:21.
 39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth—a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(20):2669-76.
 40. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA* 2014;312(11):1105-13.
 41. Chollat C, Enser M, Houivet E, et al. Schoolage outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. *J Pediatr* 2014;165(2):398-400.e3.
 42. Marret S, Bénichou J. Antenatal magnesium sulfate and outcomes for school-aged children. *JAMA* 2015;313(3):306.
 43. Meller C, Izbizky G, Otaño L. Actualización sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto prematuro. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(4):345-51.
 44. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal

- outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(2):212.e1-12.
45. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(9):678-89.
 46. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD007062.
 47. Vigil-De Gracia A, Savransky R, Pérez Wuff JA, et al. Ruptura prematura de membranas GC. *FLASOG* 2011;(1).
 48. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004735.
 49. Yeast JD. Preterm premature rupture of the membranes before viability. *Clin Perinatol* 2001;28(4):849-60.
 50. Kiver V, Boos V, Thomas A, et al. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2017. [Epub ahead of print]
 51. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3):B11-3.
 52. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014;370(3):254-61.
 53. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2010;125(4):e736-40.
 54. Glasgow TS, Young PC, Wallinn J, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics* 2005;116(3):696-702.
 55. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):410-7.
 56. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1181-7.
 57. Marlow N, Bower H, Jones D, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(2):F131-5.
 58. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016;170(8):750-7.
 59. Taylor JA, Opel DJ. Choriophobia: a 1-act play. *Pediatrics* 2012;130(2):342-6.
 60. Jackson GL, Rawiki P, Sendelbach D, et al. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(1):89-90.
 61. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥ 35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics* 2017;140(1):e20162744.
 62. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
 63. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044.
 64. Rand KM, Austin NC, Inder TE, et al. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr* 2016;170:97-104.
 65. Carr D, Barnes EH, Gordon A, et al. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(3):F244-50.
 66. Kronman MP, Gerber JS, Prasad PA, et al. Variation in antibiotic use for children hospitalized with inflammatory bowel disease exacerbation: A multicenter validation study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(4):306-13.
 67. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130(4):e794-803.
 68. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728-38.
 69. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ* 2017;358:j3951.
 70. De Cristóforo A. Uso adecuado de antibióticos en neonatología. Editorial Médica Panamericana. PRONEO, ciclo 11, Módulo 4, 2011. Págs.11-36.
 71. Ceriani Cernadas JM. Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):306-7.

Preterm premature rupture of membranes

César H. Meller, M.D.^a, María E. Carducci, M.D.^a, José M. Ceriani Cernadas, M.D.^b
and Lucas Otaño, M.D., Ph.D.^a

ABSTRACT

Preterm premature rupture of membranes occurs in around 3% of pregnancies, and several aspects related to its management are still controversial. The objective of this update is to provide a detailed review of strategies aimed at reducing morbidity and mortality associated with this maternal condition. We will discuss the available evidence regarding the maternal use of antibiotics, the use of corticosteroids according to gestational age, the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection, the use of tocolytic agents, and the best moment for and route of delivery. This review also covers the effects of prolonged preterm premature rupture of membranes, infant morbidity and mortality in the short and long term, the harmful effects of antibiotics after delivery, including the effects on neurodevelopment and the presence of long-term chronic diseases.

Key words: premature rupture of membranes, preterm, antibiotics, morbidity, pregnancy, and newborn infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e575>

To cite: Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e575-e581.

INTRODUCTION

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) means the rupture of the membranes before labor starts prior to 37 weeks of gestation. The etiology of PPRM is unknown but some factors increase the risk for it, such as cervical shortening or intra-amniotic infection.¹

DIAGNOSIS

More than 90% of cases are confirmed based on the patient's description and a speculotomy with monitoring of direct amniotic fluid leaking. Detection rises to 97% with the help of a nitrazine test (pH indicator) or a crystallography.^{2,3} If an ultrasound shows absent or low

amniotic fluid levels, the diagnostic suspicion is even more relevant. However, a normal amniotic fluid volume does not rule out the diagnosis.

Vaginal examination is not recommended because it increases the risk for infection and reduces the latent period to birth.¹

Once PPRM is diagnosed, the patient is examined to determine if there is any indication for delivery, such as chorioamnionitis. Then, if expectant management is decided upon, interventions will be implemented.

Antibiotic therapy

Its objective is to prevent an ascending infection and prolong pregnancy so as to indicate corticosteroids and reduce perinatal and maternal morbidity. According to the Cochrane Review, the use of antibiotics versus placebo did not show significant differences in terms of neonatal mortality rate, but it did in relation to the following:^{4,5}

1. A lower incidence of chorioamnionitis; RR: 0.62 (95% confidence interval [CI]: 0.51-0.75).
2. A lower incidence of maternal infection; RR: 0.85 (95% CI: 0.76-0.96).
3. An increase in the latent period to birth of 48 h; RR: 0.77 (95% CI: 0.72-0.83).
4. An increase in the latent period to birth of 7 days; RR: 0.88 (95% CI: 0.84-0.92).
5. A lower incidence of neonatal infection; RR: 0.67 (95% CI: 0.52-0.85).
6. A lower surfactant requirement; RR: 0.83 (95% CI: 0.72-0.96).
7. A lower number of neonatal ultrasound lesions; RR: 0.82 (95% CI: 0.68-0.99).

a. Department of
Obstetrics.
b. Division of
Neonatology.
Hospital Italiano de
Buenos Aires.

E-mail address:
César H. Meller, M.D.:
cesar.meller@
hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-16-2017
Accepted: 12-4-2017

The adequate antibiotics include:⁶⁻⁷

- Erythromycin (250 mg every 6 h orally) over 10 days.^{8,9}
- Ampicillin (2 g every 6 h) + erythromycin (250 mg every 6 h intravenously) over 48 h and continue with amoxicillin (250 mg every 8 h) + erythromycin (333 mg every 8 h orally) over 5 days.⁹
- Ampicillin (2 g every 6 h) + erythromycin (500 mg every 6 h intravenously) over 48 h and continue with ampicillin (500 mg every 6 h) + erythromycin (500 mg every 8 h) orally over 5 days.¹⁰
- In case of allergy or beta-lactam antibiotic resistance, clindamycin (900 mg every 8 h intravenously) over 48 h and then 300 mg every 8 h orally over 5 days.¹¹

Amoxicillin/clavulanic acid is contraindicated because it increases the risk for necrotizing enterocolitis.^{9,12}

In relation to beta-hemolytic *Streptococcus*, a vaginal swab is recommended once a patient with PPROM is admitted.^{1,9} If it was not done or the result is not available upon delivery, antibiotic prophylaxis with penicillin or ampicillin should be given or, in the case of allergy, with clindamycin.^{3,12} Penicillin prevents ampicillin-resistant *Escherichia coli*, which is a high-risk strain for newborn infants (NBIs) because it increases early sepsis.¹³

Corticosteroids

The recommendations in the case of PPROM are similar to those for patients at a high risk for preterm birth in general, although the following controversial issues still exist:¹⁴

Preferred regimen?

The Cochrane Reviews from 2013 and 2017 concluded that the most beneficial regimen is yet to be defined.¹⁵⁻¹⁹

- Betamethasone: 2 doses of 12 mg intramuscularly 24 h apart.
- Dexamethasone: 4 doses of 6 mg intramuscularly 12 h apart.

Single or repeated doses?

Since the effect of corticosteroids decreases if the interval to birth is more than 7 days,^{15,20} several studies analyzed the effects of repeated doses.²¹⁻²⁷ A limitation of this is the heterogeneity of studies and their outcomes. Some studies found beneficial effects with repeated courses; others described untoward effects, such as a

lower birth weight, height or head circumference, or a greater –but not significant– risk for cerebral palsy.²³ The Cochrane Reviews from 2015,²⁸ which focused on repeated corticosteroid dose analysis, and from 2017, which carried out an overall analysis of corticosteroid use,¹⁹ concluded that further studies are necessary to define the long-term risk and benefits for the mother and the NBI and proposed a meta-analysis of individual patient data; the results of this have not been published yet.^{20,29}

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹⁵, the American College of Obstetricians and Gynecologists,^{16,30} and the National Ministry of Health of Argentina¹⁷ do not recommend multiple courses of corticosteroids (> 2). According to the Australian Preterm Labour Clinical Guideline (2015),¹ a “rescue” dose may be indicated if more than 1 week has elapsed since the first corticosteroid course and gestational age is < 32⁺⁶ weeks:

- A complete course (e.g., 2 doses of betamethasone), or
- 1 dose and, in the case of another week elapsed before birth prior to 32⁺⁶ weeks of gestation, 1 last dose.

The American College’s guideline (2017) extends the “rescue” dose up to 34 weeks of gestation for pregnancies at risk for preterm birth, but it states there is no evidence for or against it in the case of PPROM.³⁰

Less than 24 weeks of gestation?

Some studies suggested that corticosteroids as of 23 weeks of gestation may be beneficial,³² and some guidelines have already added the recommendation as of 23 weeks.^{1,30-33}

Late preterm birth?

NBIs born between 34 and 36⁺⁶ weeks account for 70% of preterm births. A randomized clinical trial³⁴ compared corticosteroids versus placebo in women with singleton pregnancies between 34 and 36⁺⁵ weeks of gestation at risk for preterm birth (approximately 20% corresponded to PPROM) and found a reduction in the primary outcome measure compared to placebo (RR: 0.80, 95% CI: 0.66-0.97).³⁴ Hypoglycemia was more common in the betamethasone group (RR: 1.61, 95% CI: 1.38-1.88), but there were no associated adverse events. Although some guidelines have already introduced the use of corticosteroids for late preterms,³⁰ there is consensus that these infants require long-term follow-up. The

frequency of neurodevelopmental disorders in this group is higher than among NBIs born at 39-41 weeks of gestation, and corticosteroids may also be beneficial at this level.^{35,36}

Multiple pregnancies?

Most studies were conducted in singleton pregnancies; for this reason, the Cochrane Review from 2017 concluded that further studies in multiple pregnancies are required.¹⁹ Still, the guidelines recommend corticosteroid use in twin pregnancies at risk for preterm birth between 23/24 and 34 weeks of gestation.³⁰

Summary of corticosteroid use in preterm premature rupture of membranes

- A corticosteroid course should be indicated between 23/24 and 34 weeks of gestation, regardless of the number of fetuses.
- A corticosteroid course should be indicated between 34 and 36⁺⁶ weeks of gestation in singleton pregnancies.
- It should be noted that multiple courses of corticosteroids (> 2) are not recommended.

Magnesium sulphate for fetal neuroprotection

The survival of preterm NBIs has increased thanks to the advances in neonatal care, in association with a parallel increase in the prevalence of neurological and developmental disorders.³⁷⁻³⁸ The Cochrane Review³⁷ on neuroprotection with magnesium sulphate showed the following outcomes:

- *Cerebral palsy*: relative reduction of 32%; RR: 0.68 (95% CI: 0.54-0.87).
- *Gross motor dysfunction*: significant reduction; RR: 0.61 (95% CI: 0.44-0.85).

In the 6-year follow-up of the Australasian Collaborative Trial of Magnesium-Sulphate (ACTOMgSO₄),³⁹ no differences were found between those who received magnesium sulphate and those who did not.⁴⁰ Similar results were observed in the long-term follow-up of the Prevention of cerebral palsy by magnesium sulphate (PREMAG) trial.⁴¹ However, it is still unknown whether the absence of long-term benefits is the consequence of incomplete patient follow-up, which decreases the power of the study, and the fact that cognitive development is affected by environmental factors that cannot be measured.⁴⁰ In addition, neither of these 2 studies found evidence of damage in the long-term follow-up, suggesting that the beneficial effects at two years would not be counteracted by

subsequent damaging effects.⁴²

In brief, the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in case of imminent preterm birth prior to 32 weeks of gestation, both for singleton and multiple pregnancies, may reduce the risk for cerebral palsy and gross motor dysfunction in the short term by 30-40%.⁴³

Tocolytic agents

Their use is controversial.⁴⁴ It may be associated with an increased risk for chorioamnionitis without showing neonatal or maternal benefits.¹ Therefore, prophylactic tocolysis should only be considered if it is necessary to prolong the pregnancy for 24-48 h to allow for fetal lung maturation and transfer to a facility with a higher level of care for pregnant women with < 34 weeks of gestation.⁴⁴⁻⁴⁶

The therapeutic use of tocolytic agents among patients in labor did not show an increase in the latent period or improved neonatal outcomes.¹

Best moment for delivery

The traditional recommendation is delivery at 34 weeks of gestation.^{1,10,47} However, this is controversial. The Cochrane Review from 2017⁴⁸ compared early birth and expectant management up to 37 weeks of gestation among women with PPROM between 34 and 37 weeks.

No differences were observed in terms of neonatal sepsis (RR: 0.93, 95% CI: 0.66-1.30) or neonatal infection confirmed with a positive culture (RR: 1.24, 95% CI: 0.70-2.21), perinatal mortality (RR: 1.76, 95% CI: 0.89-3.50) or stillbirth (RR: 0.45, 95% CI: 0.13-1.57). The following was observed in the immediate birth group:

- A higher incidence of respiratory distress (RR: 1.26, 95% CI: 1.05-1.53).
- A higher rate of C-sections (RR: 1.26, 95% CI: 1.11-1.44).
- A higher rate of neonatal mortality (RR: 2.55, 95% CI: 1.17-5.56), need for mechanical ventilation (RR: 1.27, 95% CI: 1.02-1.58), and admission to the intensive care unit (RR: 1.16, 95% CI: 1.08-1.24).

Against the expectant management approach, results only showed that early birth was associated with a lower rate of chorioamnionitis (RR: 0.50, 95% CI: 0.26-0.95).

Therefore, and although current guidelines suggest delivery at 34 weeks, an expectant management up to 37 weeks of gestation may be considered provided that there are no contraindications to continuing with the

pregnancy and with an adequate monitoring of maternal and fetal health.

Route of delivery

PPROM by itself is not an indication for C-section.

Previability

PROM prior to 23-24 weeks of gestation, an uncommon complication, is a dilemma for both patients and physicians, and there is no consensus on its management and treatment.⁴⁹ Perinatal survival has increased thanks to the advances in neonatal care. However, previable PPRM is a condition that entails a guarded prognosis and feared complications, such as early sepsis, pulmonary hypoplasia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, and neurodevelopmental disorders. Therefore, in clinical practice, the greatest challenge is to achieve "intact" survival (without major disabilities).

A recent study⁵⁰ analyzed the results of 73 pregnancies and 93 fetuses with PPRM between 15 and 23.5 weeks of gestation. Two thirds decided to continue with the pregnancy. No case of sepsis or thrombosis was observed. Eleven cases of fever with suspected endometritis that were resolved with antibiotics were reported. Among the women who continued with the pregnancy, two thirds had a live birth at a median gestational age of 22.4 weeks at the time of delivery (range: 16.2-34) and a latent period to birth of 38 days. Among live births, 20% died in the neonatal period and 80% were discharged from the hospital. The main neonatal complications included respiratory distress syndrome (100%), pulmonary hypoplasia (29.5%), and infection (56.8%). The rate of intact survival was 45.5%. Thus, an expectant management is a valid option to be considered during counseling.^{1,30,33}

Considerations for future pregnancies

Patients with singleton pregnancies and a history of prior preterm birth (with or without PPRM) should be offered an intervention to reduce the risk of recurrence; progesterone is the most commonly used drug in these cases.^{51,52}

Short- and long-term impact of preterm premature rupture of membranes in preterm newborn infants

Most unfavorable situations affecting

pregnant women, such as PPRM, have negative consequences on the fetus and the infant, very especially on extremely preterm or very low birth weight NBIs.

Actions before and after childbirth

In the presence of PPRM, an early consultation between the neonatologist and the parents is the right action. Parents usually feel very anxious and it is an ethical mandate for neonatologists to meet with them as many times as necessary. Any information given to parents should be communicated in a clear, calm manner without euphemisms, giving them time to ask questions and making them feel they are not alone.

If health care providers decide to terminate the pregnancy, parents should know the reason for such decision.

Considerations in relation to neonatal clinical course

Contrary to what might be assumed, bacterial infections are not the major problem associated with PROM, but prematurity is. However, even though infections are not very common, they account for a potentially severe condition occurring before birth due to the ascending bacteria from the vagina. Their incidence depends mostly on maternal clinical care and the presence of chorioamnionitis. Strict monitoring techniques, especially avoiding vaginal examination, reduce the likelihood of maternal and fetal infections. In our experience, around 3% of preterm births with PROM had confirmed sepsis, but there is consensus that the rate of infection is twice as high among preterm infants born at less than 28 weeks of gestation.⁵³

Care before and after childbirth

Initial care is that usually provided when delivering high-risk NBIs and, if necessary, the current standards of neonatal resuscitation should be implemented. Actions at the neonatal care unit are also similar and, depending on the clinical presentation, necessary treatments and tests will be established.

Preterm infants born to mothers with PROM should be frequently monitored but this does not mean that those born after 35 weeks of gestation and without symptoms should not be monitored in the room with their mothers.

Ancillary tests to detect infections are necessary in NBIs with clinical signs of sepsis

and in extremely preterm infants. The widespread practice of performing lab tests and cultures in all infants born to mothers with PROM is unfounded.

Considerations on the maternal use of antibiotics

In recent years, potential harmful effects have been observed in NBIs whose mothers received certain antibiotics. Intrauterine colonization has an important impact on the development of immunity and metabolism in NBIs. Microbiota alteration before and/or after birth, associated with epigenetic modifications, may lead to diseases in the neonatal and later periods.^{54,55} However, a study found that the indication of erythromycin in mothers was not associated with learning deficits at 11 years old, another reason for this to be the antibiotic of choice.⁵⁶

Antibiotics in preterm newborn infants

The indication of antibiotics has been highly controversial because of the potential short- and long-term harmful effects. This practice is usually implemented in most preterm infants born to mothers with PROM, even in the absence of clinical signs, which is inadequate because it may be associated with certain risks, such as gut flora alteration, which leads to greater morbidity both in the neonatal period and in the long term.^{57,58} Not with standing this, owing to the usual respiratory disorders and hemodynamic alterations observed in preterm infants, together with the presence of PROM, it is very difficult to define the presence or absence of early sepsis, which may warrant the administration of antibiotics in special situations. In the case of chorioamnionitis, preterm infants usually receive antibiotics since the moment of birth, even if they have no clinical signs. This is a very debatable action which lacks evidence-based support and that is based on the likelihood of a subclinical infection at birth, which is highly improbable.⁵⁸⁻⁶¹ However, a serious problem is that, in many neonatal care units, antibiotics are indicated to NBIs without maternal infection or clinical symptoms, just based on the history of PROM. This is an entirely inadequate practice because it increases damages by altering the gut microbiota and causes other short- and long-term harmful effects. Such improper action increases the presence of late sepsis, the most common cause of death in neonatal care units, and its long-term consequences may lead to neurodevelopmental

disorders^{62,63} and greater bacterial resistance.⁶⁴

In addition, several studies observed that antibiotic use in NBIs was associated with chronic gastrointestinal diseases in adolescents and adults, such as inflammatory bowel disease^{65,66} and Crohn's disease,⁶⁷ both associated with a higher risk for abdominal cancer.⁶⁸

To conclude, it is critical for neonatologists to avoid the unwarranted use of antibiotics due to the very high risk for severe adverse reactions in the neonatal period and in the long term.^{69,70} ■

REFERENCES

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol* 2016; 128(4):e165-77.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Green-Top Guideline 2006;44. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/RCOG-Preterm-Prelabour-Rupture-of-Membranes.pdf?ext=.pdf.
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1):178-93.
4. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibióticos para la rotura prematura de membranas (translated Cochrane Review). *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007;4. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: <http://www.maternoinfantil.org/archivos/A51.PDF>.
5. Mercer BM, Arthart KI. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346(8985):1271-9.
6. Greenberg R, Hankins G. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(4):742-50.
7. Susacasa S. Consenso SOGIBA 2017: Rotura prematura de Membranas en el embarazo de pretérmino (RPMP). [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: http://www.sogiba.org.ar/images/RPMP_Consenso_SOGIBA_2017.pdf.
8. NICE Guideline. Preterm labour and birth. November 2015. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645>.
9. Yudin MH, van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):e207-12.
10. Di Marco I, Asprea I, Cuetos M, et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de Amenaza de parto pretérmino, Atención de parto pretérmino espontáneo y Rotura prematura de membranas. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2015.
11. Cobo T, Ferrero S, Migliorelli F, et al. Protocolo de Rotura prematura de membranas de término y pretérmino. Barcelona: Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2016. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/rotura%20prematura%20de%20membranas%20hpc-hsjd.pdf.
12. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for pre-

- term rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001058.
13. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017;22(5):278-83.
 14. Otaño L, Meller CH, Aiello H. Avances en terapia fetal. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(4):332-44.
 15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-Top Guideline. 2010;7. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/1983/84fe2a5441444bfc1b7204c4c67b827ba0df.pdf>.
 16. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119(6):1308-17.
 17. Aida E, Apás Pérez de Nucci A, Corimayo L, et al. Recomendaciones para el manejo del embarazo y el recién nacido en los límites de la viabilidad. Buenos Aires: Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud; 2013. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000513cnt-viabilidad.pdf>.
 18. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8):CD006764.
 19. Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(3):CD004454.
 20. Wapner RJ, Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. What we have learned about antenatal corticosteroid regimens. *Semin Perinatol* 2016;40(5):291-7.
 21. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1913-9.
 22. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357(12):1179-89.
 23. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):633-42.
 24. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, et al. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357(12):1190-8.
 25. Murphy KE, Hannah ME, William AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9656):2143-51.
 26. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010;126(5):e1045-55.
 27. Asztalos EV, Murphy KE, William AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; 167(12):1102-10.
 28. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7):CD003935.
 29. Crowther CA, Aghajafari F, Askie LM, et al. Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence)-study protocol. *Syst Rev* 2012;1:12.
 30. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2017; 130(2):e102-9.
 31. South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. Preterm Labour Clinical Guideline. 2015. [Accessed on: December 5th, 2017]. Available at: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4/Preterm+Labour_Sept2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORSPACE-a75eba804eed9843b021b36a7ac0d6e4-lztdxsW.
 32. 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.
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014;123(4):1118-32.
 34. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016; 374(14):1311-20.
 35. Cheong JL, Doyle LE, Burnett AC, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Year. *JAMA Pediatr* 2017; 171(4):e164805.
 36. Smith GC, Rowitch D, Mol BW. The role of prenatal steroids at 34-36 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(4):F284-5.
 37. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
 38. AMICABLE Group. Antenatal magnesium individual participant data international collaboration: assessing the benefits for babies using the best level of evidence (AMICABLE). *Syst Rev* 2012; 1:21.
 39. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth—a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(20):2669-76.
 40. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. *JAMA* 2014; 312(11):1105-13.
 41. Chollat C, Enser M, Houivet E, et al. Schoolage outcomes following a randomized controlled trial of magnesium sulfate for neuroprotection of preterm infants. *J Pediatr* 2014;165(2):398-400.e3.
 42. Marret S, Bénichou J. Antenatal magnesium sulfate and outcomes for school-aged children. *JAMA* 2015; 313(3):306.
 43. Meller C, Izbizky G, Otaño L. Actualización sobre el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el parto prematuro. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(4):345-51.
 44. Lorthé E, Goffinet F, Marret S, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(2):212.e1-12.
 45. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part II. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(9):678-89.
 46. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5):CD007062.
 47. Vigil-De Gracia A, Savransky R, Pérez Wuff JA, et al. Ruptura prematura de membranas GC. *FLASOG* 2011;(1).
 48. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early

- birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004735.
49. Yeast JD. Preterm premature rupture of the membranes before viability. *Clin Perinatol* 2001; 28(4):849-60.
 50. Kiver V, Boos V, Thomas A, et al. Perinatal outcomes after previable preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2017. [Epub ahead of print].
 51. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(3):B11-3.
 52. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014; 370(3):254-61.
 53. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2010; 125(4):e736-40.
 54. Glasgow TS, Young PC, Wallinn J, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics* 2005; 116(3):696-702.
 55. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21(6):410-7.
 56. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr* 2016; 170(12):1181-7.
 57. Marlow N, Bower H, Jones D, et al. The ORACLE Children Study: educational outcomes at 11 years of age following antenatal prescription of erythromycin or co-amoxiclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102(2):F131-5.
 58. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Association of early-life antibiotic use and protective effects of breastfeeding role of the intestinal microbiota. *JAMA Pediatr* 2016; 170(8):750-7.
 59. Taylor JA, Opel DJ. Choriophobia: a 1-act play. *Pediatrics* 2012; 130(2):342-6.
 60. Jackson GL, Rawiki P, Sendelbach D, et al. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(1):89-90.
 61. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥ 35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics* 2017; 140(1):e20162744.
 61. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA* 2004; 292(19):2357-65.
 62. Cantey JB, Baird SD. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics* 2017; 140(4):e20170044.
 63. Rand KM, Austin NC, Inder TE, et al. Neonatal infection and later neurodevelopmental risk in the very preterm infant. *J Pediatr* 2016; 170:97-104.
 64. Carr D, Barnes EH, Gordon A, et al. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102(3):F244-50.
 65. Kronman MP, Gerber JS, Prasad PA, et al. Variation in antibiotic use for children hospitalized with inflammatory bowel disease exacerbation: A multicenter validation study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012; 1(4):306-13.
 66. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012; 130(4):e794-803.
 67. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(11):1728-38.
 68. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ* 2017; 358:j3951.
 69. De Cristóforo A. Uso adecuado de antibióticos en neonatología. Editorial Médica Panamericana. PRONEO, ciclo 11, Módulo 4, 2011. Págs.11-36.
 70. Ceriani Cernadas JM. Los perjuicios a corto y largo plazo de la inadecuada indicación de antibióticos en la infancia y adolescencia. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(4):306-7.

Efectos de las técnicas de ejercicio terapéutico correctivo en la escoliosis idiopática del adolescente. Revisión sistemática

Effects of corrective, therapeutic exercise techniques on adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review

Klgo. Luis Ceballos Laita^a, Klga. Cristina Tejedor Cubillo^b, Dra. Teresa Mingo Gómez^a y Dra. Sandra Jiménez del Barrio^a

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar los efectos de las técnicas de ejercicio terapéutico correctivo en sujetos con escoliosis idiopática del adolescente. Se realizó una revisión sistemática realizando búsquedas en Biblioteca Cochrane Plus, Pubmed, PEDro y SCOPUS. Se incluyeron estudios de pacientes con diagnóstico de escoliosis idiopática del adolescente, que consideraron, como variable independiente, ejercicio terapéutico correctivo y, como variables dependientes, síntomas, capacidad funcional, ángulo de Cobb y/u otros ángulos o asimetrías corporales. Se incluyeron un total de 9 ensayos clínicos controlados que utilizaron ejercicio terapéutico correctivo. El ejercicio terapéutico correctivo parece tener efectos positivos en la disminución de síntomas, mejora de la función y mejora de diferentes ángulos y asimetrías corporales. Sin embargo, son necesarios estudios con mejor calidad metodológica para confirmar estos resultados y determinar la mejor intervención mediante ejercicio terapéutico.

Palabras clave: escoliosis, adolescente, kinesiología aplicada.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e582>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e582>

- a. Escuela de Fisioterapia, Campus Universitario Duques de Soria, Universidad de Valladolid, Soria, España.
- b. Fisioterapeuta por cuenta ajena.

Correspondencia:

Klgo. Luis Ceballos Laita:
Luis.ceballos@uva.es

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-11-2017
Aceptado: 19-2-2018

Cómo citar: Ceballos Laita L, Tejedor Cubillo C, Mingo Gómez T, Jimenez del Barrio S. Efectos de las técnicas de ejercicio terapéutico correctivo en la escoliosis idiopática del adolescente. Revisión sistemática. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e582-e589.

INTRODUCCIÓN

La deformidad espinal se denomina "escoliosis" cuando el raquis presenta una desviación frontal cuya magnitud de curva (ángulo de Cobb) es mayor de 10° y está asociada a la rotación de los cuerpos vertebrales.¹ En concreto, la escoliosis idiopática del adolescente (EIA) es la deformidad espinal más común y es de gran importancia diagnóstica en la población pediátrica, especialmente, en la adolescencia.²

De forma general, se considera que entre el 2% y el 4% de los jóvenes de entre 10 y 16 años la presenta, lo que constituye el 84%-89% del total de sujetos afectados por escoliosis.³ Un 10% de estas escoliosis progresan y se pueden asociar a otro tipo de anomalías orgánicas, sobre todo, neurológicas.⁴ Todas estas manifestaciones hacen que el diagnóstico y el tratamiento precoz sean fundamentales para la mejor calidad de vida.

Los signos característicos de la EIA son las asimetrías, protuberancias y deformaciones torácicas.⁵ Pese a no ser un factor clínico principal, los pacientes con EIA pueden presentar dolor; son más proclives a desarrollarlo en mayores grados de ángulo de Cobb.⁶ Estudios de prevalencia han mostrado que el dolor se presenta entre el 27% y el 59% de los casos.^{5,7} Además, se pueden asociar otros problemas, como la restricción de la ventilación, la debilidad de la musculatura respiratoria, la disminución de la calidad de vida⁸ e, incluso, problemas psicológicos.⁹

Actualmente, según el consenso de EIA de 2016,¹ el seguimiento y el tratamiento de esta patología incluye la observación, el tratamiento con corsé o la cirugía. La *Scoliosis Research Society* (SRS) sugiere el tratamiento ortésico en las deformidades que superen los 25° de ángulo de Cobb. El tratamiento quirúrgico se indica en sujetos con una curva con un ángulo de Cobb > 45°-50°. Respecto al tratamiento conservador, se han propuesto diversas intervenciones mediante ejercicio terapéutico en esta población y se ha recomendado su aplicación no solo en los casos en los que no esté indicada la cirugía, sino también como tratamiento combinado con otras medidas, como las ortésicas. El objetivo de estos ejercicios se basa en la disminución de los síntomas y la mejora de las capacidades funcionales y la calidad de vida.¹⁰⁻¹⁵ Si bien la principal medida en estos pacientes es la ortésica, no se conocen los efectos aislados del ejercicio terapéutico correctivo en pacientes con EIA;¹ de hecho, la *Scientific Society on Scoliosis Orthopaedic Rehabilitation and Treatment* (SOSORT)¹⁶ ha mostrado una escasez de evidencia en el tratamiento conservador de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es determinar los efectos del ejercicio terapéutico correctivo en pacientes con diagnóstico de EIA mediante una revisión sistemática.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática siguiendo los criterios de la Declaración PRISMA (*Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis*).¹⁷

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad de los artículos se establecieron según las recomendaciones descritas por SOSORT:¹⁸

- Ensayos clínicos controlados (ECC).
- Especificar que los sujetos de la muestra presentaran diagnóstico de EIA con un ángulo de Cobb de 10°-45°.
- Muestra en edad pediátrica considerada en el país de realización del estudio. Según la Asociación Española de Pediatría, un 51,7% de los países consideraban la edad pediátrica entre 0 y 18 años.¹⁹
- Tener como variable independiente una intervención basada en ejercicio terapéutico correctivo y compararla con un grupo placebo, control u otras técnicas no quirúrgicas.
- Tener como variables dependientes, al menos,

una de las siguientes: síntomas, capacidad funcional, ángulo de Cobb y/u otros ángulos o asimetrías corporales.

Criterios de exclusión:

- Aplicación de cualquier intervención quirúrgica u ortésica.

Búsqueda de artículos

Se realizó la búsqueda de ECC en bases de datos reconocidas por la comunidad científica: Biblioteca Cochrane Plus, Pubmed (MEDLINE), Physiotherapy Evidence Database (PEDro) y SCOPUS. La búsqueda se realizó entre febrero y octubre de 2017. Se consideraron artículos escritos en inglés, francés o castellano y no se pusieron límites a la fecha de publicación.

Se utilizaron los términos descriptores médicos (*Medical Subject Headings*; MeSh, por sus siglas en inglés) *scoliosis*, *physical therapy modalities*, *exercise* y *conservative treatment*, en sus diferentes combinaciones dependiendo del buscador utilizado unidos por los operadores lógicos OR y AND. Además, se revisaron las listas de referencia de los artículos primarios con el objetivo de no perder estudios potencialmente relevantes.

Identificación de los artículos

Dos revisores independientes aplicaron los criterios de elegibilidad para seleccionar estudios potencialmente relevantes sobre la base del título y del resumen de los resultados encontrados tras la búsqueda en las diferentes bases de datos mencionadas anteriormente. Se estableció un consenso para la inclusión de los artículos. Tras esto, se obtuvieron los textos completos de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad. Los datos fueron extraídos del mismo modo por dos revisores independientes. Se registró autor y año de la publicación, tamaño de la muestra, edad de los participantes, intervención, síntomas, ángulo de Cobb, ángulo cráneo-vertebral, rotación del tronco, asimetrías corporales, capacidad funcional, resistencia muscular, función pulmonar y resultados de cada estudio. Un tercer revisor resolvía las dudas o desacuerdos que podían surgir a la hora de seleccionar los estudios.

Evaluación de la calidad metodológica

Del mismo modo, la evaluación de la calidad metodológica de los ECC incluidos se realizó por dos personas independientes mediante la escala PEDro (*Tabla 1*), que evaluaba la calidad

metodológica de los estudios, y se consideraron puntuaciones de 6–10 como de alta calidad; de 4–5, calidad moderada, y de 0–3, de baja calidad,²⁰ y mediante la clasificación de los niveles de evidencia de Oxford (*Oxford Centre of Evidence-Based Medicine*; OCEBM, por sus siglas en inglés) (Tabla 2), criterio de recomendación para la unificación de SOSORT.¹⁸

RESULTADOS

Selección de los estudios

Se obtuvieron un total de 1206 artículos entre las diferentes bases de datos analizadas y, finalmente, se consideraron 15 para la revisión detallada. De los artículos revisados

en detalle, uno²¹ fue excluido porque la muestra no presentaba diagnóstico de EIA, otros dos^{22,23} por utilizar órtesis en el grupo intervención, dos más^{24,25} por no basarse en ejercicio terapéutico, y un último artículo²⁶ fue excluido por no tratarse de un ECC. Finalmente, se incluyeron un total de 9 ensayos clínicos para el estudio. El proceso de selección de los artículos se refleja en el diagrama de flujo (Figura 1).

Características de los estudios

Todos los artículos fueron ECC escritos en inglés. El rango de años de publicación fue desde 2012 el más antiguo a 2017 el más actual. El tamaño muestral de los estudios fue de 24 a

TABLA 1. Escala PEDro

1. Los criterios de elección fueron especificados.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos).	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
3. La asignación fue oculta.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación con los indicadores de pronóstico más importantes.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
5. Todos los sujetos fueron cegados.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intensión de tratar".	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:
11. El estudio proporcionó medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave.	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Dónde:

TABLA 2. Clasificación de los niveles de evidencia de Osford

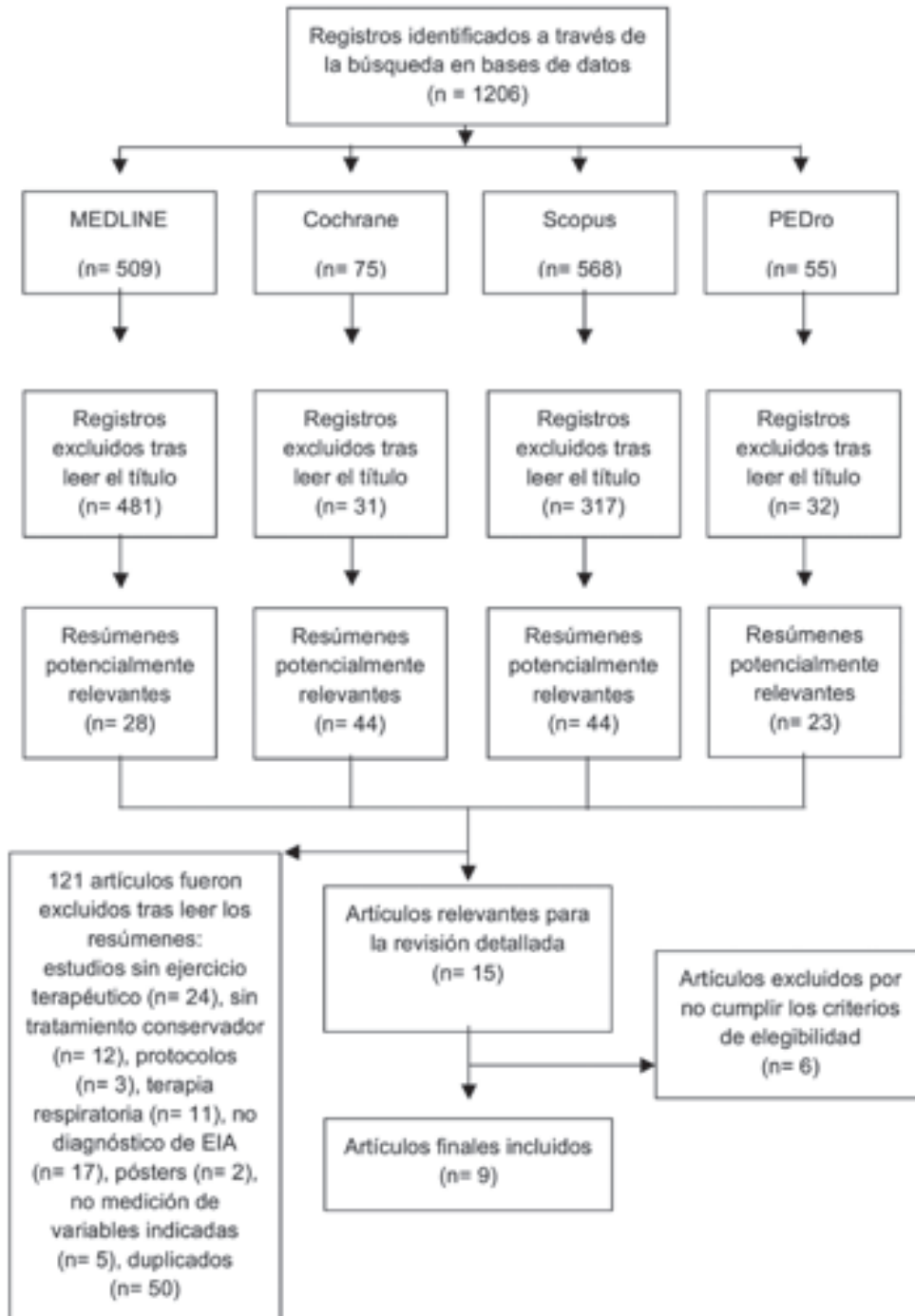
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Estudios de tratamiento
A	1.a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria
	1.b	EC individual con intervalo de confianza estrecho
	1.c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados
B	2.a	RS de estudios de dohortes, con homogeneidad
	2.b	Estudio de cohes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)
	2.c	Estudios ecológicos o de resultados de salud
	3.a	RS de estudios de casos y controles con homogeneidad
	3.b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso, ni en "principios fundamentales"

RS: revisión sistémica. EC: ensayo clínico

110 participantes. La suma de las muestras de los ECC incluidos mostró un total de 459 pacientes, divididos en 2 grupos, a excepción de un estudio que presentó 3.²⁷ Todos los sujetos incluidos en los grupos fueron sujetos de edad pediátrica y con diagnóstico de EIA.

Todos los estudios incluidos presentaron como variable independiente el ejercicio terapéutico correctivo, 4 de ellos bajo el término de ejercicios de Schroth,²⁷⁻³⁰ y los 5 restantes bajo diferentes términos que comprendían ejercicio terapéutico basado en la autocorrección y la estabilización

FIGURA 1. Diagrama de flujo: Proceso de selección de los artículos



EIA: escoliosis idiopática del adolescente.

vertebral.³¹⁻³⁵ El período de intervención fue muy variable: 3 estudios realizaron una intervención de entre 8 y 12 semanas,^{30,32,35} 4 realizaron intervenciones de 6 meses^{27-29,33} y 2, de un año de duración.^{31,34}

Con respecto a las variables dependientes consideradas, 6 estudios evaluaron los síntomas a través de los cuestionarios *Scoliosis Research Society 22 (SRS-22)*,^{28,34} *Scoliosis Research Society 23 (SRS-23)*,²⁷ *Numeric Pain Rating Scale (NPRS)*^{32,33} y del *Functional Rating Index (FRI)*.³⁵

Seis estudios evaluaron parámetros posturales, como el ángulo de Cobb a través de radiografías anteroposteriores del tronco en posición de bipedestación,^{27,29-31,34} el ángulo craneovertebral medido mediante fotogrametría sagital en posición sedente,³⁵ el ángulo de rotación de tronco registrado mediante inclinometría^{27,34} y/o asimetrías corporales mediante la utilización de proyección estereográfica³⁵ o de una regla rígida.²⁷

Seis estudios evaluaron la capacidad funcional de los sujetos incluidos mediante los cuestionarios *SRS-22*,^{28,34} *SRS-23*,²⁷ *Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OSW)*, *Patient-Specific Functional Scale (PSFS)*^{32,33} y del *FRI*.³⁵

En cuanto a la variable resistencia muscular, 2 estudios evaluaron la resistencia de la musculatura extensora de la espalda a través del *Prone-double-Leg-Raise Test (PDLRT)*³² y del *Biering-Sorensen test (BME -back muscle endurance-)*.²⁸

Dos estudios evaluaron la percepción global tras la intervención mediante el *Global Rating of Change (GROC)*.^{32,33}

Un solo artículo evaluó la función pulmonar mediante la realización de test de función pulmonar que medían *Vital Capacity (VC)*, *Peak-Flow (PEF)*, *Force expiratory Volume 1 (FEV1)*, *Forced Vital Capacity (FVC)* y la relación *FEV1/FVC*.³¹

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Ocho de los estudios obtuvieron puntuaciones iguales a 6 o superiores en la escala PEDro, lo cual significó un nivel de calidad alto. Dos estudios presentaron una puntuación igual a 5, lo cual significó un nivel de calidad moderado. Se presentaron aspectos mejorables, tales como la falta de cegamiento de pacientes y evaluadores o la presentación de los resultados de todos los sujetos del estudio. La puntuación detallada de la escala PEDro se muestra en la *Tabla 3*.

Todos los estudios presentaron un nivel de evidencia 1b,³⁶ lo cual se correspondió con un nivel de recomendación aconsejable, evidencia moderada de que la medida era efectiva y los beneficios eran superiores a los perjuicios, proporcionado por ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.

Eficacia terapéutica

Los resultados obtenidos tras cada uno de los tratamientos aplicados en los ensayos incluidos en esta revisión se muestran detalladamente respecto a cada una de las variables dependientes en la *Tabla 4*.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue determinar los efectos del ejercicio terapéutico correctivo en pacientes con diagnóstico de EIA.

Los resultados de los artículos incluidos mostraron que el ejercicio terapéutico había sido efectivo en la disminución de síntomas, ángulo de Cobb, ángulo craneovertebral, rotación del tronco y asimetrías corporales, también en la mejora de la resistencia muscular, la función pulmonar y la capacidad funcional de los pacientes con EIA.²⁷⁻³⁵

Con frecuencia, los síntomas en la EIA se asocian a procesos tumorales, inflamatorios o disfunciones viscerales; esto excluiría el

TABLA 3. Calidad metodológica. Puntuación en la escala PEDro

Artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Diab et al., 2012	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	7/10
Monticone et al., 2014	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	8/10
Zapata et al., 2015	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	5/10
Schreiber et al., 2015	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	8/10
Kuru et al., 2016	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	6/10
Schreiber et al., 2016	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	8/10
Kim et al., 2016	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	6/10
Zapata et al., 2017	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	5/10
Kumar et al., 2017	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	8/10

tratamiento únicamente conservador. Los estudios incluidos en esta revisión no presentaban este tipo de pacientes y, tras la intervención, mostraron una disminución en los síntomas. La bibliografía no es unánime en la génesis de síntomas en la EIA.⁶ Algunos autores lo han atribuido a la carga asimétrica que provoca una degeneración prematura de facetas y discos intervertebrales y acortamiento de musculatura.^{6,37,38} Sin embargo, no se conoce con exactitud el mecanismo por el que se habría mejorado esta variable, que puede

venir determinado por la mejora de la flexibilidad de la columna y de los tejidos adyacentes³⁹ o por la propia liberación de sustancias moduladoras del dolor por el propio ejercicio.⁴⁰

Un artículo observó mejoras en la capacidad pulmonar.³¹ Las alteraciones respiratorias son más frecuentes conforme aumenta el ángulo de Cobb,⁴¹ por lo que, en estos pacientes, estarían indicadas las órtesis o incluso la cirugía.¹ Este dato debe considerarse con precaución, ya que solo se ha observado en un estudio.

TABLA 4. Síntesis de resultados

Autor	N	Edad (años) Media ± DE	Intervención	Variables	Resultados
Diab et al., 2012	G1: 38	13,2 ± 1,2	G1: grupo control	Ángulo craneovertebral, inclinación de tronco, lordosis, cifosis, desequilibrio, desviación lateral, torsión pélvica y rotación FRI	G1-G2: p < 0,05; mejora G2 tras 10 semanas y 3 meses
	G2: 38	14,5 ± 1,3	G2: grupo autocorrección postural		G1-G2: p < 0,05; mejora G2 a 3 meses
Monticone et al., 2014	G1: 55	12,5 ± 1,1	G1: grupo control	Ángulo de Cobb, ATR, SRS-22	G1-G2: p < 0,001; mejora G2 tras tto. y a 12 meses
	G2: 55	12,4 ± 1,1	G2: grupo estabilización		
Zapata et al., 2015	G1: 17	15,7 ± 2,0	G1: grupo estabilización	NPRS, PSFS	G1-G2: p < 0,05; mejora G1 tras 8 semanas G1: p = 0,001/G2: p = 0,001 G1: p = 0,001/G2: p = 0,001
	G2: 17	14,1 ± 2,0	G2: grupo estabilización no supervisado	OSW, PDLRT	
Schreiber et al., 2015	G1: 25	12,7 ± 1,5	G1: grupo control	BME test	G1-G2: p = 0,04; mejora G2 tras 3 meses G1-G2: p < 0,05; mejora G2 tras 3 meses los síntomas y la función
	G2: 25	12,7 ± 1,2	G2: grupo Schroth	SRS-22	
Kuru et al., 2016	G1: 15	12,9 ± 1,4	G1: grupo Schroth	Ángulo de Cobb	G1-G2-G3: p = 0,003; mejora G1 a 24 semanas G1-G2-G3: p < 0,01; mejora G1 tras 6 y 24 semanas
	G2: 15	13,1 ± 1,7	G2: grupo Schroth no supervisado	Ángulo de rotación, altura de la giba, asimetría de la cintura	
	G3: 15	12,8 ± 1,2	G3: control		
Schreiber et al., 2016	G1: 25	13,5 (12,7-14,2)	G1: grupo Schroth	Curva mayor	G1-G2: p = 0,006; mejora G1 tras 6 meses G1-G2: p = 0,048; mejora G1 tras 6 meses
	G2: 25	13,3 (12,7-13,9)	G2: grupo control	Suma de curvas	
Kim et al., 2016	G1: 12	15,3 ± 0,8	G1: grupo Schroth	Ángulo de Cobb, distribución de peso al lado convexo y cóncavo	G1-G2: p < 0,05; mejora G1 tras 12 semanas
	G2: 12	15,6 ± 1,1	G2: grupo Pilates		
Zapata et al., 2017	G1: 17	15,5 ± 2,2	G1: grupo estabilización	NPRS y GROC	G1-G2: p < 0,05; mejora G1 tras 6 meses G1: p < 0,001/G2: p < 0,001
	G2: 17	14,0 ± 2,0	G2: grupo estabilización no controlado	OSW y PSFS	
Kumar et al., 2017	G1: 18	12,1 ± 1,7	G1: grupo control	Ángulo de Cobb, FVC, FEV1, VC	G1-G2: p < 0,001; mejora G2 tras un año G1: p < 0,05/G2: p < 0,05
	G2: 18	11,5 ± 1,4	G2: grupo autocorrección postural		

G: grupo; p: valor estadístico; ATR: ángulo de rotación de tronco; BME: resistencia de la musculatura de la espalda; FEV1: volumen espiratorio forzado; FRI: índice de clasificación funcional; FVC: capacidad vital forzada; GROC: escala global de clasificación del cambio; NPRS: escala numérica de clasificación del dolor; OSW: cuestionario Oswestry de dolor de espalda revisado; PDLRT: test de elevación de las piernas en prono; PEF: flujo espiratorio máximo; PSFS: escala funcional específica del paciente; SRS-22r: cuestionario 22 de la Sociedad de Investigación de la Escoliosis para el Paciente; SRS-23: cuestionario 23 de la Sociedad de Investigación de la Escoliosis para el Paciente; VC: capacidad vital.

Otro de los hallazgos observados en los artículos incluidos es la mejora en las variables posturales. El hecho de haber incidido en la autocorrección y el control postural habría ayudado a conseguir la elongación de los tejidos de las áreas cóncavas y la modificación de la tensión de los tejidos de las áreas convexas. Además, un aspecto clave en el entendimiento biomecánico de estos ejercicios es la activación de la musculatura estabilizadora de la columna, como los multífidos, los rotadores cortos y el transverso abdominal, entre otros, lo cual ayudaría a la mejora del equilibrio postural y la función muscular, y pueden atribuirse también mejoras en los test de resistencia muscular.^{42,43}

Los resultados en conjunto muestran una mejora postural que radica en la capacidad de mantener la autocorrección y el control postural a lo largo del tiempo. Estudios previos avalan los beneficios del ejercicio terapéutico al demostrar que los ejercicios correctivos pueden evitar el empeoramiento de las curvas¹⁴ y pueden llegar a evitar el uso de la órtesis¹¹ y de la cirugía.⁴⁴

Las mejoras en la capacidad funcional y la calidad de vida observadas tras la aplicación de ejercicio terapéutico en pacientes con EIA podrían atribuirse a una disminución en los síntomas que, junto con la mejora en los parámetros posturales, podrían haber influido en la autoimagen de los pacientes y en su satisfacción personal.

Con respecto al número de sesiones por semana, aspecto controvertido en otros trabajos de investigación,⁴⁵ no se ha encontrado una uniformidad en el número de sesiones ni en su duración, además de considerar que, en algunos estudios, se realizaban sesiones presenciales y no presenciales. Cabe destacar que la capacidad de aprendizaje y de control difiere de un sujeto a otro, por lo tanto, es difícil hacer una estimación acerca de la intensidad y duración de la intervención.

Este estudio no evalúa los efectos combinados de las medidas ortésicas con el ejercicio terapéutico; se considera que, clínicamente, no se utiliza una única técnica de tratamiento aislada y es este último una medida coadyuvante para el abordaje de la EIA.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones principales fue el escaso número de artículos incluidos, lo que indicó una reducida evidencia acerca del ejercicio terapéutico en el manejo de esta patología.

Además, la metodología de algunos artículos

no se detallaba de forma concreta, lo que dificultó la evaluación de la calidad metodológica. Todos ellos presentaron aspectos metodológicos mejorables, y se destacó la falta de cegamiento de pacientes y evaluadores o la presentación de los resultados de todos los sujetos del estudio.

Como se recomienda en el consenso de 2014 entre SOSORT y SRS,¹⁸ las diversas herramientas de medición de las variables dependientes hacen dificultosa la comparación entre los estudios.

Además, la baja calidad metodológica de algunos estudios no ha permitido la inclusión de algunas técnicas de ejercicio, como la reeducación postural global y las técnicas de Klapp, que clínicamente se emplean en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta revisión parecen indicar los efectos positivos del tratamiento de la EIA con ejercicio terapéutico basado en el método Schroth o en ejercicios de estabilización. Muestran una disminución de los síntomas, mejora de la función y mejora de los ángulos vertebrales y asimetrías del tronco. No es posible describir el mejor tiempo de intervención ni el número de sesiones por semana, así como el tiempo de dedicación de cada sesión. Por lo tanto, se ve necesaria la realización de estudios de mejor calidad metodológica acerca del ejercicio terapéutico que midan variables tanto clínicas como de imagen para poder obtener resultados concluyentes. ■

REFERENCIAS

- Gacitúa MV, González MC, Sanz C, et al. Consenso de escoliosis idiopática del adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(6):585-94.
- Chin KR, Price JS, Zimble S. A guide to early detection of scoliosis. *Contemp Pediatr* 2001; 18(9):77-103.
- Schlösser TP, van der Heijden GJ, Versteeg AL, et al. How "idiopathic" is adolescent idiopathic scoliosis? A systematic review on associated abnormalities. *PLoS One* 2014; 9(5):e97561.
- Reamy BV, Slakey J. Adolescent Idiopathic Scoliosis: Review and Current Concepts. *Am Fam Physician* 2001; 64(1):111-6.
- Sato T, Hirano T, Ito T, et al. Back pain in adolescents with idiopathic scoliosis: epidemiological study for 43,630 pupils in Niigata City, Japan. *Eur Spine J* 2011; 20(2):274-9.
- Gotfryd AO, Franzin FJ, Poletto PR, et al. Pain assessment in patients with adolescent idiopathic scoliosis at different stages of disease evolution. *MedicalExpress (São Paulo. Online)* 2014; 1(4):170-3.
- Theroux J, Le May S, Fortin C, et al. Prevalence and management of back pain in adolescent idiopathic scoliosis patients: A retrospective study. *Pain Res Manag* 2015; 20(3):153-7.
- Martínez-Llorens J, Ramírez M, Colomina MJ, et al. Muscle dysfunction and exercise limitation in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Respir J* 2010; 36(2):393-400.
- Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic scoliosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(49):875-83.

10. Berdishevsky H, Lebel VA, Bettany-Saltikov J, et al. Physiotherapy scoliosis-specific exercises - a comprehensive review of seven major schools. *Scoliosis Spinal Disord* 2016; 11:20.
11. Negrini S, Zaina F, Romano M, et al. Specific exercises reduce brace prescription in adolescent idiopathic scoliosis: A prospective controlled cohort study with worst-case analysis. *J Rehabil Med* 2008; 40(6):451-5.
12. Fusco C, Zaina F, Atanasio S, et al. Physical exercises in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: an updated systematic review. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(1):80-114.
13. Yang JM, Lee JH, Lee DH. Effects of consecutive application of stretching, Schroth, and strengthening exercises on Cobb's angle and the rib hump in an adult with idiopathic scoliosis. *J Phys Ther Sci* 2015; 27(8):2667-9.
14. Negrini S, Fusco C, Minozzi S, et al. Exercises reduce the progression rate of adolescent idiopathic scoliosis: results of a comprehensive systematic review of the literature. *Disabil Rehabil* 2008; 30(10):772-85.
15. Weiss HR, Moramarco MM, Borysov M, et al. Postural rehabilitation for adolescent idiopathic scoliosis during growth. *Asian Spine J* 2016; 10(3):570-81.
16. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis* 2012; 7(1):3.
17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1):1.
18. Negrini S, Hresko TM, O'Brien JP, et al. Recommendations for research studies on treatment of idiopathic scoliosis: Consensus 2014 between SOSORT and SRS non-operative management committee. *Scoliosis* 2015; 10(1):8.
19. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pediatría en Europa: organización y formación. [Acceso: 20 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-relaciones-con-pediatria-europea/pepatria-en-europa>.
20. Ajimsha MS, Al-Mudahka NR, Al-Madzhar JA. Effectiveness of myofascial release: Systematic review of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther* 2015; 19(1):102-12.
21. Dantas DS, De Assis S, Baroni M, et al. Klapp method effect on idiopathic scoliosis in adolescents : blind randomized controlled clinical trial. *J Phys Ther Sci* 2017; 29(1):1-7.
22. Gür G, Ayhan C, Yakut Y. The effectiveness of core stabilization exercise in adolescent idiopathic scoliosis: A randomized controlled trial. *Prosthet Orthot Int* 2017; 41(3):303-10.
23. Plewka B, Sibinski M, Synder M, et al. Clinical assessment of the efficacy of SpineCor brace in the correction of postural deformities in the course of idiopathic scoliosis. *Pol Orthop Traumatol* 2013; 78:85-9.
24. Weiss H-R, Hollaender M, Klein R. ADL based scoliosis rehabilitation--the key to an improvement of time-efficiency? *Stud Health Technol Inform* 2006; 123:594-8.
25. Lapuente JP, Sastre S, Barrios C. Idiopathic scoliosis under 30 degrees in growing patients. A comparative study of the F.E.D. method and other conservative treatments. *Stud Health Technol Inform* 2002; 88:258-69.
26. Rigo M, Quera-Salvá G, Villagrasa M, et al. Scoliosis intensive out-patient rehabilitation based on Schroth method. *Stud Health Technol Inform* 2008; 135:208-27.
27. Kuru T, Yeldan I, Dereli EE, et al. The efficacy of three-dimensional Schroth exercises in adolescent idiopathic scoliosis: a randomised controlled clinical trial. *Clin Rehabil* 2016; 30(2):181-90.
28. Schreiber S, Parent EC, Moez EK, et al. The effect of Schroth exercises added to the standard of care on the quality of life and muscle endurance in adolescents with idiopathic scoliosis—an assessor and statistician blinded randomized controlled trial: “SOSORT 2015 Award Winner.” *Scoliosis* 2015; 10(1):24.
29. Schreiber S, Parent EC, Moez EK, et al. Schroth Physiotherapeutic Scoliosis-Specific Exercises Added to the Standard of Care Lead to Better Cobb Angle Outcomes in Adolescents with Idiopathic Scoliosis – an Assessor and Statistician Blinded Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168746.
30. Kim G, Hwang Bo P. Effects of Schroth and Pilates exercises on the Cobb angle and weight distribution of patients with scoliosis. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(3):1012-5.
31. Kumar A, Kumar S, Sharma V, et al. Efficacy of Task Oriented Exercise Program Based on Ergonomics on Cobb's Angle and Pulmonary Function Improvement in Adolescent Idiopathic Scoliosis- A Randomized Control Trial. *J Clin Diagnostic Res* 2017; 11(8):1-4.
32. Zapata KA, Wang-Price SS, Sucato DJ, et al. Spinal Stabilization Exercise Effectiveness for Low Back Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Phys Ther* 2015; 27(4):396-402.
33. Zapata KA, Wang-Price SS, Sucato DJ. Six-Month Follow-up of Supervised Spinal Stabilization Exercises for Low Back Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Phys Ther* 2017; 29(1):62-6.
34. Monticone M, Ambrosini E, Cazzaniga D, et al. Active self-correction and task-oriented exercises reduce spinal deformity and improve quality of life in subjects with mild adolescent idiopathic scoliosis. Results of a randomised controlled trial. *Eur Spine J* 2014; 23(6):1204-14.
35. Diab AA. The role of forward head correction in management of adolescent idiopathic scoliotic patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2012; 26(12):1123-32.
36. Marzo-Castillejo M, Viana-Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías Clínicas* 2007; 7(Supl 1):6.
37. Danielsson AJ, Romberg K, Nachemson AL. Spinal Range of Motion, Muscle Endurance, and Back Pain and Function at Least 20 Years After Fusion or Brace Treatment for Adolescent Idiopathic Scoliosis: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31(3):275-83.
38. Bunnell WP. The natural history of idiopathic scoliosis before skeletal maturity. *Spine (Phila Pa 1976)* 1986; 11(8):773-6.
39. Smorgick Y, Mirovsky Y, Baker KC, et al. Predictors of back pain in adolescent idiopathic scoliosis surgical candidates. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(3):289-92.
40. Louw A, Diener I, Butler DS, et al. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(12):2041-56.
41. Dos Santos Alves VL, Stirbulov R, Avanzi O. Impact of a physical rehabilitation program on the respiratory function of adolescents with idiopathic scoliosis. *Chest* 2006; 130(2):500-5.
42. Koumantakis GA, Watson PJ, Oldham JA. Trunk muscle stabilization training plus general exercise versus general exercise only: randomized controlled trial of patients with recurrent low back pain. *Phys Ther* 2005; 85(3):209-25.
43. Koumantakis GA, Watson PJ, Oldham JA. Supplementation of general endurance exercise with stabilisation training versus general exercise only. Physiological and functional outcomes of a randomised controlled trial of patients with recurrent low back pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2005; 20(5):474-82.
44. Hawes MC. The use of exercises in the treatment of scoliosis: An evidence-based critical review of the literature. *Pediatr Rehabil* 2003; 6(3-4):171-82.
45. Negrini A, Verzini N, Parzini S, et al. Role of physical exercise in the treatment of mild idiopathic adolescent scoliosis. *Eur Med Phys* 2001; 37(3):181-90.

Effects of corrective, therapeutic exercise techniques on adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review

Luis Ceballos Laita, Kinesiologist^a, Cristina Tejedor Cubillo, Kinesiologist^b,
Teresa Mingo Gómez, Ph.D.^a and Sandra Jiménez del Barrio, Ph.D.^a

ABSTRACT

The objective of this study was to determine the effects of corrective, therapeutic exercise techniques on subjects with adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review was conducted by searching the Cochrane Library Plus, Pubmed, PEDro, and SCOPUS databases. Studies in patients diagnosed with adolescent idiopathic scoliosis that considered corrective, therapeutic exercise as an independent outcome measure and symptoms, functional capacity, Cobb's angle and/or other angles or body asymmetries as dependent outcome measures were included. A total of 9 controlled clinical trials that carried out corrective, therapeutic exercise were included. Corrective, therapeutic exercise appears to have positive effects by reducing symptoms and improving function, as well as various angles and body asymmetries. However, further studies with better methodological quality are required to confirm these outcomes and determine the best therapeutic exercise intervention.

Key words: scoliosis, adolescent, applied kinesiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e582>

To cite: Ceballos Laita L, Tejedor Cubillo C, Mingo Gómez T, Jiménez del Barrio S. Effects of corrective, therapeutic exercise techniques on adolescent idiopathic scoliosis. A systematic review. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e582-e589.

- a. School Faculty of Physical Therapy, Duques de Soria University Campus, Universidad de Valladolid, Soria, Spain.
- b. Independent Physical Therapist.

E-mail address:
Luis Ceballos Laita,
Kinesiologist:
Luis.ceballos@uva.es

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-10-2017
Accepted: 2-19-2018

INTRODUCTION

A spinal deformity is called "scoliosis" when the spine shows a frontal deviation with a spinal curvature (Cobb's angle) of 10° or more, and it is associated with rotation of the vertebral bodies.¹ Specifically, adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is the most common spinal deformity and has a high diagnostic relevance in the pediatric population, mostly during adolescence.²

In general, between 2% and 4% of youth aged 10-16 years have AIS, which accounts for 84-89% of all subjects with scoliosis.³ Approximately 10%

of these AIS cases progress and may be associated with other anomalies, especially neurological disorders.⁴ Given all these manifestations, the early diagnosis and management are critical for a better quality of life.

The characteristic signs of AIS are chest deformities, protuberances, and asymmetries.⁵ Although it is not the main clinical factor, patients with AIS may have pain; they are more prone to pain when the degree of Cobb's angle is higher.⁶ Studies on AIS prevalence have demonstrated that between 27% and 59% of patients suffer pain.^{5,7} In addition, it may be associated with other conditions, such as restricted ventilation, respiratory muscle weakness, reduced quality of life,⁸ and even psychological problems.⁹

At present, according to the 2016 AIS consensus,¹ follow-up and management include observation, bracing or surgery. The Scoliosis Research Society (SRS) suggests bracing for patients with a Cobb's angle greater than 25°. Surgery is indicated for subjects with a Cobb's angle greater than 45°-50°. In relation to conservative management, several therapeutic exercise interventions have been proposed for this population; their implementation has been recommended not only for those for whom surgery is not indicated but also in combination with other measures, such as braces. The objective of exercise is to reduce symptoms and improve functional capacity and quality of life.¹⁰⁻¹⁵ Although braces are mainly used in these patients, the isolated effects of corrective, therapeutic exercise on AIS patients are not clear;¹ actually, the Scientific Society on Scoliosis

Orthopaedic Rehabilitation and Treatment (SOSORT)¹⁶ has shown that the evidence of conservative management in these patients is scarce.

The objective of this study was to determine, through a systematic review, the effects of corrective, therapeutic exercise on patients diagnosed with AIS.

METHODS

A systematic review was conducted in accordance to the Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement.¹⁷

Eligibility criteria

The eligibility criteria to select articles were established based on the SOSORT's recommendations:¹⁸

- Controlled clinical trials (CCTs).
- Specification that sample subjects had been diagnosed with AIS and had a Cobb's angle of 10°-45°.
- A sample of pediatric patients according to the regulations of the country where the study is conducted. According to the Spanish Society of Pediatrics, 51.7% of countries considered that pediatric age covered patients from 0 to 18 years old.¹⁹
- An intervention based on corrective, therapeutic exercise as an independent outcome measure and a comparison with a placebo or control group or with other non-surgical techniques.
- At least one of the following dependent outcome measures: symptoms, functional capacity, Cobb's angle and/or other angles or body asymmetries.

Exclusion criteria:

- Any other surgical or brace intervention.

Article search

CCTs were searched in the following databases recognized by the scientific community: The Cochrane Library Plus, Pubmed (MEDLINE), Physiotherapy Evidence Database (PEDro), and SCOPUS between February and October 2017. Articles in English, French or Spanish were considered for inclusion, and no limits were set on publication dates.

The following Medical Subject Headings (MeSH) were used: scoliosis, physical therapy modalities, exercise, and conservative treatment, and their combination, depending on the search

engine, together with the Boolean operators AND and OR. Articles mentioned in the bibliography of main articles were also reviewed so as not to overlook potentially relevant studies.

Article identification

Two independent reviewers applied the eligibility criteria to select potentially relevant studies based on the titles and abstracts of articles found after searching the different databases mentioned above. A consensus was established for article inclusion. Then, the full texts of studies that met the eligibility criteria were retrieved. Data were collected in the same manner by two independent reviewers. The author and year of publication, sample size, participants' age, intervention, symptoms, Cobb's angle, neck slope angle, trunk rotation, body asymmetries, functional capacity, muscle endurance, pulmonary function, and outcomes of each study were recorded. A third reviewer cleared up any doubts or disagreement that may have arisen while selecting studies.

Assessment of methodological quality

Likewise, two independent persons assessed the methodological quality of the CCTs included using the PEDro scale (*Table 1*), which assessed the methodological quality of studies, considering that studies were of high quality if they scored 6-10, of moderate quality if they scored 4-5, and of low quality if they scored 0-3,²⁰ and the levels of evidence of the Oxford Centre of Evidence-Based Medicine (OCEBM) (*Table 2*), a criterion for harmonization recommended by the SOSORT.¹⁸

RESULTS

Study selection

A total of 1206 articles were retrieved from the different analyzed databases; finally, 15 were considered for a detailed review. Among these, 1²¹ was excluded because the sample was not diagnosed with AIS; 2,^{22,23} because bracing was used in the intervention group; 2,^{24,25} because they were not based on therapeutic exercise; and 1,²⁶ because it was not a CCT. Finally, a total of 9 clinical trials were included for analysis. The article selection process is shown in a flow chart (*Figure 1*).

Study characteristics

All articles corresponded to CCTs written in English. In relation to the range of years of publication, the oldest article was from 2012 and

the latest, from 2017. The sample size ranged from 24 to 110 participants. All samples from included CCTs totaled 459 patients, divided into 2 groups, except for a study that had 3 groups.²⁷ All subjects included in the groups were diagnosed with AIS and were in the pediatric age range.

All included studies had corrective, therapeutic exercise as the independent outcome measure; 4 referred to it as Schroth exercises,²⁷⁻³⁰ and the other 5 used different terms that covered therapeutic exercise based on self-correction and spinal stabilization.³¹⁻³⁵ The intervention period varied greatly: 3 studies included an intervention that lasted 8-12 weeks,^{30,32,35} while 4 conducted interventions for 6 months,^{27-29,33} and 2, for 1 year.^{31,34}

In relation to dependent outcome measures, 6 studies assessed symptoms using the following questionnaires: Scoliosis Research Society 22 (SRS-22),^{28,34} Scoliosis Research Society 23 (SRS-23),²⁷ Numeric Pain Rating Scale (NPRS),^{32,33} and Functional Rating Index (FRI).³⁵

Six studies assessed postural parameters, such as Cobb's angle, measured using anterior-posterior X-rays of the trunk with the patient standing,^{27,29-31,34} neck slope angle, measured using a sagittal photogrammetry with the patient sitting down,³⁵ angle of trunk rotation, measured using an inclinometry^{27,34} and/or body asymmetries, measured using stereographic projections³⁵ or a rigid ruler.²⁷

TABLE 1. *Physiotherapy Evidence Database (PEDro scale)*

1. Eligibility criteria were specified.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
2. Subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated as treatments were administered).	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
3. Allocation was concealed.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
4. The groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
5. There was blinding of all subjects.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
6. There was blinding of all therapists who administered the therapy.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
7. There was blinding of all assessors who measured at least one key outcome.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
8. Measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
9. All subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analyzed by "intention to treat".	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
10. The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:
11. The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome.	No <input type="checkbox"/>	Yes <input type="checkbox"/>	Where:

TABLE 2. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – levels of evidence*

Level of recommendation	Level of evidence	Treatment studies
A	1.a	SR with homogeneity of randomized controlled clinical trials.
	1.b	Individual CT with narrow confidence interval.
	1.c	Efficiency demonstrated by clinical practice. Considered when some patients die before the assessment.
B	2.a	SR with homogeneity of cohort studies.
	2.b	Individual cohort study with < 80% of follow-up (including low-quality CTs).
	2.c	Ecological studies or health outcomes research.
	3.a	SR with homogeneity of case-control studies.
	3.b	Individual case-control studies.
C	4	Case-series and poor quality cohort and case-control studies.
D	5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology or research work.

SR: systematic review. CT: clinical trial.

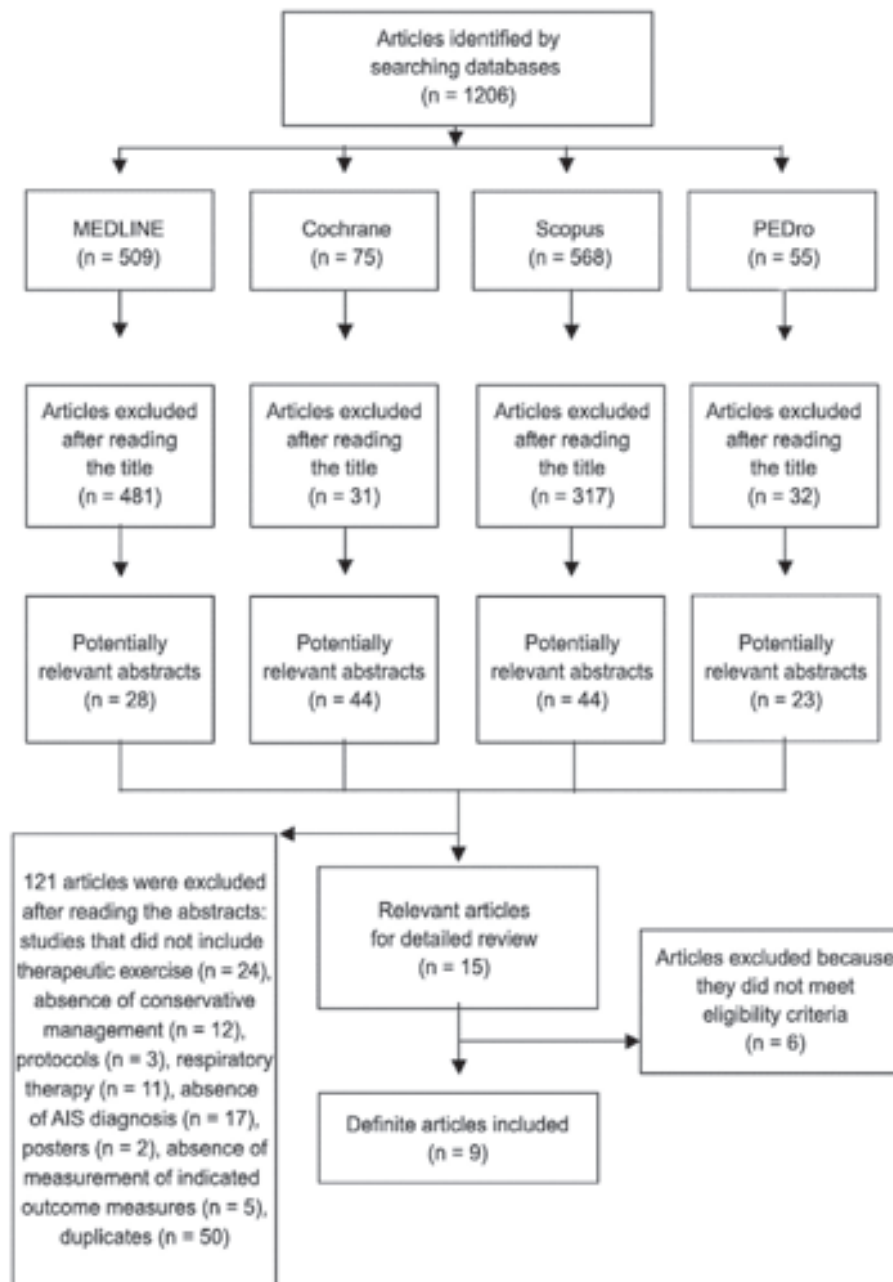
Six studies assessed the functional capacity of included subjects using the following questionnaires: SRS-22,^{28,34} SRS-23,²⁷ Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (OSW), Patient-Specific Functional Scale (PSFS),^{32,33} and FRI.³⁵

In relation to muscle endurance, 2 studies

assessed back extensor muscle endurance using the Prone-Double-Leg-Raise Test (PDLRT)³² and the Biering-Sorensen test (BME, back muscle endurance).²⁸

Two studies assessed the overall perception following the intervention using the Global Rating of Change (GROC).^{32,33}

FIGURE 1. Flow chart: Article selection process



AIS: adolescent idiopathic scoliosis.

correction and postural control over time. Previous studies have supported the benefits of therapeutic exercise by demonstrating that corrective exercises may prevent progression of the curvature¹⁴ and may even avoid bracing¹¹ and surgery.⁴⁴

The improvements in functional capacity and quality of life observed after therapeutic exercise in patients with AIS may be attributed to a reduction in symptoms which, together with better postural parameters, may have influenced

patients' self-image and personal satisfaction.

In relation to the number of weekly sessions, a controversial aspect in other research studies,⁴⁵ there is no uniform criterion regarding the number or duration of sessions; in addition, some studies considered both in-person and remote sessions. It is worth noting that the learning and control abilities vary from one subject to another; therefore, it is difficult to estimate the intensity and duration of interventions.

This study does not assess the combined

TABLE 4. Summary of results

Author	N	Age (years) Mean ± SD	Intervention	Outcome measures	Results
Diab et al., 2012	G1: 38	13.2 ± 1.2	G1: control group	Craniovertebral angle, trunk inclination, lordosis, kyphosis, imbalance, lateral deviation, pelvic torsion and rotation FRI	G1-G2: $p < 0.05$; improvement in G2 after 10 weeks and 3 months
	G2: 38	14.5 ± 1.3	G2: postural self-correction group		G1-G2: $p < 0.05$; improvement in G2 after 3 months
Monticone et al., 2014	G1: 55	12.5 ± 1.1	G1: control group	Cobb's angle, TRA, SRS-22	G1-G2: $p < 0.001$; improvement in G2 after treatment and after 12 months
	G2: 55	12.4 ± 1.1	G2: stabilization group		
Zapata et al., 2015	G1: 17	15.7 ± 2.0	G1: stabilization group	NPRS, PSFS	G1-G2: $p < 0.05$; improvement in G1 after 8 weeks G1: $p = 0.001$ / G2: $p = 0.001$ G1: $p = 0.001$ / G2: $p = 0.001$
	G2: 17	14.1 ± 2.0	G2: uncontrolled stabilization group	OSW, PDLRT	
Schreiber et al., 2015	G1: 25	12.7 ± 1.5	G1: control group	BME test	G1-G2: $p = 0.04$; improvement in G2 after 3 months G1-G2: $p < 0.05$; improvement in symptoms and function of G2 after 3 months
	G2: 25	12.7 ± 1.2	G2: Schroth exercise group	SRS-22	
Kuru et al., 2016	G1: 15	12.9 ± 1.4	G1: Schroth exercise group	Cobb's angle	G1-G2-G3: $p = 0.003$; improvement in G1 after 24 weeks G1-G2-G3: $p < 0.01$; improvement in G1 after 6 and 24 weeks
	G2: 15	13.1 ± 1.7	G2: uncontrolled Schroth exercise group	Rotation angle, hump height, waist asymmetry	
	G3: 15	12.8 ± 1.2	G3: control		
Schreiber et al., 2016	G1: 25	13.5 (12.7-14.2)	G1: Schroth exercise group	Major curve	G1-G2: $p = 0.006$; improvement in G1 after 6 months G1-G2: $p = 0.048$; improvement in G1 after 6 months
	G2: 25	13.3 (12.7-13.9)	G2: control group	Sum of curves	
Kim et al., 2016	G1: 12	15.3 ± 0.8	G1: Schroth exercise group	Cobb's angle, weight distribution between the concave and convex sides	G1-G2: $p < 0.05$; improvement in G1 after 12 weeks
	G2: 12	15.6 ± 1.1	G2: Pilates group		
Zapata et al., 2017	G1: 17	15.5 ± 2.2	G1: stabilization group	NPRS and GROC	G1-G2: $p < 0.05$; improvement in G1 after 6 months G1: $p < 0.001$ / G2: $p < 0.001$
	G2: 17	14.0 ± 2.0	G2: uncontrolled stabilization group	OSW and PSFS	
Kumar et al., 2017	G1: 18	12.1 ± 1.7	G1: control group	Cobb's angle, FVC, FEV1, VC	G1-G2: $p < 0.001$; improvement in G2 after 1 year G1: $p < 0.05$ / G2: $p < 0.05$
	G2: 18	11.5 ± 1.4	G2: postural self-correction group	PEF	

G: group; p: statistical value; TRA: trunk rotation angle; BME: back muscle endurance; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FRI: Functional Rating Index; FVC: forced vital capacity; GROC: Global Rating of Change; NPRS: Numeric Pain Rating Scale; OSW: Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (revised); PDLRT: Prone-Double-Leg-Raise Test; PEF: peak expiratory flow; PSFS: Patient-Specific Functional Scale; SRS-22r: Scoliosis Research Society Patient Outcomes questionnaire 22r; SRS-23: Scoliosis Research Society Patient Outcomes questionnaire 23; VC: vital capacity.

effects of bracing and therapeutic exercise; it is considered that, in clinical practice, not only one isolated technique is used, and the latter works as an adjuvant measure for the management of AIS.

LIMITATIONS

One of the main limitations was the small number of articles included, which indicates that there is little evidence on the use of therapeutic exercise for the management of this disease.

In addition, some articles failed to describe the methodology appropriately, thus hindering the assessment of methodological quality. All articles left room for improvement in terms of methodological aspects, and it is worth noting the lack of patient and observer blinding and the failure to submit results for all study subjects.

As recommended in the 2014 consensus between the SOSORT and the SRS,¹⁸ the different tools used to measure dependent outcome measures hamper study comparison.

In addition, the low methodological quality of some studies prevented us from including certain exercise techniques, such as global postural reeducation and the Klapp method, which, in clinical practice, are used in these patients.

CONCLUSION

The results of this review appear to point out the positive effects of AIS management with therapeutic exercise based on the Schroth method or stabilization exercises. Therapeutic exercise reduces symptoms and improves function, vertebral angles, and trunk asymmetries. It is not possible to describe the ideal moment for the intervention or the number of weekly sessions and the duration of each session. Therefore, further studies are necessary with a better methodological quality on therapeutic exercise that measure clinical and imaging outcome measures to obtain conclusive results. ■

REFERENCES

- Gacitúa MV, González MC, Sanz C, et al. Consenso de escoliosis idiopática del adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(6):585-94.
- Chin KR, Price JS, Zimble S. A guide to early detection of scoliosis. *Contemp Pediatr* 2001; 18(9):77-103.
- Schlösser TP, van der Heijden GJ, Versteeg AL, et al. How "idiopathic" is adolescent idiopathic scoliosis? A systematic review on associated abnormalities. *PLoS One* 2014; 9(5):e97561.
- Reamy BV, Slakey J. Adolescent Idiopathic Scoliosis: Review and Current Concepts. *Am Fam Physician* 2001; 64(1):111-6.
- Sato T, Hirano T, Ito T, et al. Back pain in adolescents with idiopathic scoliosis: epidemiological study for 43,630 pupils in Niigata City, Japan. *Eur Spine J* 2011; 20(2):274-9.
- Gotfryd AO, Franzin FJ, Poletto PR, et al. Pain assessment in patients with adolescent idiopathic scoliosis at different stages of disease evolution. *Medical Express (São Paulo. Online)* 2014; 1(4):170-3.
- Theroux J, Le May S, Fortin C, et al. Prevalence and management of back pain in adolescent idiopathic scoliosis patients: A retrospective study. *Pain Res Manag* 2015; 20(3):153-7.
- Martínez-Llorens J, Ramírez M, Colomina MJ, et al. Muscle dysfunction and exercise limitation in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Respir J* 2010; 36(2):393-400.
- Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic scoliosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(49):875-83.
- Berdishevsky H, Lebel VA, Bettany-Saltikov J, et al. Physiotherapy scoliosis-specific exercises - a comprehensive review of seven major schools. *Scoliosis Spinal Disord* 2016; 11:20.
- Negrini S, Zaina F, Romano M, et al. Specific exercises reduce brace prescription in adolescent idiopathic scoliosis: A prospective controlled cohort study with worst-case analysis. *J Rehabil Med* 2008; 40(6):451-5.
- Fusco C, Zaina F, Atanasio S, et al. Physical exercises in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: an updated systematic review. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(1):80-114.
- Yang JM, Lee JH, Lee DH. Effects of consecutive application of stretching, Schroth, and strengthening exercises on Cobb's angle and the rib hump in an adult with idiopathic scoliosis. *J Phys Ther Sci* 2015; 27(8):2667-9.
- Negrini S, Fusco C, Minozzi S, et al. Exercises reduce the progression rate of adolescent idiopathic scoliosis: results of a comprehensive systematic review of the literature. *Disabil Rehabil* 2008; 30(10):772-85.
- Weiss HR, Moramarco MM, Borysov M, et al. Postural rehabilitation for adolescent idiopathic scoliosis during growth. *Asian Spine J* 2016; 10(3):570-81.
- Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis* 2012; 7(1):3.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1):1.
- Negrini S, Hresko TM, O'Brien JP, et al. Recommendations for research studies on treatment of idiopathic scoliosis: Consensus 2014 between SOSORT and SRS non-operative management committee. *Scoliosis* 2015; 10(1):8.
- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Pediatría en Europa: organización y formación. [Accessed on: February 20th, 2018]. Available at: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-relaciones-con-pediatria-europea/pediatria-en-europa>.
- Ajimsha MS, Al-Mudahka NR, Al-Madzhar JA. Effectiveness of myofascial release: Systematic review of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther* 2015; 19(1):102-12.
- Dantas DS, De Assis S, Baroni M, et al. Klapp method effect on idiopathic scoliosis in adolescents: blind randomized controlled clinical trial. *J Phys Ther Sci* 2017; 29(1):1-7.
- Gür G, Ayhan C, Yakut Y. The effectiveness of core stabilization exercise in adolescent idiopathic scoliosis: A randomized controlled trial. *Prosthet Orthot Int* 2017; 41(3):303-10.
- Plewka B, Sibinski M, Synder M, et al. Clinical assessment of the efficacy of SpineCor brace in the correction of postural deformities in the course of idiopathic scoliosis. *Pol Orthop Traumatol* 2013; 78:85-9.
- Weiss H-R, Hollaender M, Klein R. ADL based scoliosis rehabilitation--the key to an improvement of time-

- efficiency? *Stud Health Technol Inform* 2006; 123:594-8.
25. Lapuente JP, Sastre S, Barrios C. Idiopathic scoliosis under 30 degrees in growing patients. A comparative study of the F.E.D. method and other conservative treatments. *Stud Health Technol Inform* 2002; 88:258-69.
 26. Rigo M, Quera-Salvá G, Villagrasa M, et al. Scoliosis intensive out-patient rehabilitation based on Schroth method. *Stud Health Technol Inform* 2008; 135:208-27.
 27. Kuru T, Yeldan I, Dereli EE, et al. The efficacy of three-dimensional Schroth exercises in adolescent idiopathic scoliosis: a randomised controlled clinical trial. *Clin Rehabil* 2016; 30(2):181-90.
 28. Schreiber S, Parent EC, Moez EK, et al. The effect of Schroth exercises added to the standard of care on the quality of life and muscle endurance in adolescents with idiopathic scoliosis—an assessor and statistician blinded randomized controlled trial: “SOSORT 2015 Award Winner.” *Scoliosis* 2015; 10(1):24.
 29. Schreiber S, Parent EC, Moez EK, et al. Schroth Physiotherapeutic Scoliosis-Specific Exercises Added to the Standard of Care Lead to Better Cobb Angle Outcomes in Adolescents with Idiopathic Scoliosis – an Assessor and Statistician Blinded Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168746.
 30. Kim G, Hwang Bo P. Effects of Schroth and Pilates exercises on the Cobb angle and weight distribution of patients with scoliosis. *J Phys Ther Sci* 2016; 28(3):1012-5.
 31. Kumar A, Kumar S, Sharma V, et al. Efficacy of Task Oriented Exercise Program Based on Ergonomics on Cobb’s Angle and Pulmonary Function Improvement in Adolescent Idiopathic Scoliosis- A Randomized Control Trial. *J Clin Diagnostic Res* 2017; 11(8):1-4.
 32. Zapata KA, Wang-Price SS, Sucato DJ, et al. Spinal Stabilization Exercise Effectiveness for Low Back Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Phys Ther* 2015; 27(4):396-402.
 33. Zapata KA, Wang-Price SS, Sucato DJ. Six-Month Follow-up of Supervised Spinal Stabilization Exercises for Low Back Pain in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Phys Ther* 2017; 29(1):62-6.
 34. Monticone M, Ambrosini E, Cazzaniga D, et al. Active self-correction and task-oriented exercises reduce spinal deformity and improve quality of life in subjects with mild adolescent idiopathic scoliosis. Results of a randomized controlled trial. *Eur Spine J* 2014; 23(6):1204-14.
 35. Diab AA. The role of forward head correction in management of adolescent idiopathic scoliotic patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2012; 26(12):1123-32.
 36. Marzo-Castillejo M, Viana-Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. *Guías Clínicas* 2007; 7(Supl 1):6.
 37. Danielsson AJ, Romberg K, Nachemson AL. Spinal Range of Motion, Muscle Endurance, and Back Pain and Function at Least 20 Years After Fusion or Brace Treatment for Adolescent Idiopathic Scoliosis: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31(3):275-83.
 38. Bunnell WP. The natural history of idiopathic scoliosis before skeletal maturity. *Spine (Phila Pa 1976)* 1986; 11(8):773-6.
 39. Smorgick Y, Mirovsky Y, Baker KC, et al. Predictors of back pain in adolescent idiopathic scoliosis surgical candidates. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(3):289-92.
 40. Louw A, Diener I, Butler DS, et al. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2011; 92(12):2041-56.
 41. Dos Santos Alves VL, Stirbulov R, Avanzi O. Impact of a physical rehabilitation program on the respiratory function of adolescents with idiopathic scoliosis. *Chest* 2006; 130(2):500-5.
 42. Koumantakis GA, Watson PJ, Oldham JA. Trunk muscle stabilization training plus general exercise versus general exercise only: randomized controlled trial of patients with recurrent low back pain. *Phys Ther* 2005; 85(3):209-25.
 43. Koumantakis GA, Watson PJ, Oldham JA. Supplementation of general endurance exercise with stabilisation training versus general exercise only. Physiological and functional outcomes of a randomised controlled trial of patients with recurrent low back pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2005; 20(5):474-82.
 44. Hawes MC. The use of exercises in the treatment of scoliosis: An evidence-based critical review of the literature. *Pediatr Rehabil* 2003; 6(3-4):171-82.
 45. Negrini A, Verzini N, Parzini S, et al. Role of physical exercise in the treatment of mild idiopathic adolescent scoliosis. *Eur Med Phys* 2001; 37(3):181-90.

Mycoplasma pneumoniae: manifestaciones neurológicas y controversias diagnósticas. A propósito de un caso

Mycoplasma pneumoniae: neurologic manifestations and diagnostic controversies. A case report

Dra. Paula Arighi^a, Dra. María I. Deregibus^a, Dr. Jorge Agrimbau Vázquez^a, Dr. Diego Amoedo^a, Dra. Ana Buchovsky^b, Dra. Marina Costa^b, Dra. Stella Carchio^b y Dra. Mariana S. Nastro^a

RESUMEN

Mycoplasma pneumoniae (*Mp*) es el agente causal de un 30% de las manifestaciones respiratorias de la población general. La neumonía ocupa el primer lugar dentro de este grupo. Las manifestaciones neurológicas representan las formas más frecuentes de presentación clínica extrapulmonar (40%). Las encefalitis y meningoencefalitis son las formas más habituales de sintomatología neurológica asociada a infección por *Mp*. La presentación de más de una variante clínica en un mismo paciente asociada a primoinfección por *Mp* es posible. El diagnóstico serológico plantea, habitualmente, controversias en su interpretación.

A partir del caso de una niña de 7 años con inyección conjuntival, adenopatía cervical, *rash* descamativo y fotofobia con "pseudoedema de papila bilateral", que desarrolla durante su evolución parálisis facial periférica y meningitis aséptica, se analizarán las controversias que se plantean en relación con la interpretación diagnóstica asociada al compromiso neurológico por *Mp*.

Palabras clave: infecciones por *Mycoplasma*, meningitis aséptica, parálisis facial, pediatría.

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae (*Mp*) is responsible for 30% of the respiratory manifestations of the general population. Pneumonia occupies the first place within this group. Among the extra-respiratory forms (40%), the neurological ones are the most frequent. Meningoencephalitis and aseptic meningitis are the most common. The presentation of more than one clinical variant in the same patient associated with primoinfection by *Mp* is possible. In relation to the serological diagnosis, controversies in interpretation sometimes occur.

This is a 7-year-old girl with conjunctival injection, cervical adenopathy, photophobia with bilateral papilla pseudoedema, and scaly rash that develops peripheral facial paralysis and aseptic meningitis. We will discuss diagnostic controversies.

Key words: *Mycoplasma* infections, aseptic meningitis, facial paralysis, pediatrics.

a. Sector de Bajo Riesgo. Servicio de Clínica..

b. Sector Serología. Laboratorio Central. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:

Dra. Paula Arighi: paulaarighi@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-1-2017

Aceptado: 01-2-2018

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e590>

Cómo citar: Arighi P, Deregibus MI, Agrimbau Vázquez J, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: manifestaciones neurológicas y controversias diagnósticas. A propósito de un caso. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e590-e593.

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma pneumoniae (*Mp*) es uno de los microorganismos más pequeños capaces de sobrevivir en medios acelulares. Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza.¹ Es un agente causal importante de infecciones del tracto respiratorio en niños y adultos. Produce entre el 10% y el 30% de las neumonías atípicas en la comunidad.²⁻⁶ Puede persistir por períodos variables en el tracto respiratorio luego de la resolución clínica, aun con tratamiento antibiótico adecuado. *Mp* se desliza por deslizamiento, lo que le permite avanzar a lo largo del epitelio respiratorio, para luego alcanzar el resto del organismo.

Las manifestaciones neurológicas se presentan dentro de los 21 días del inicio de los síntomas respiratorios, aunque, en algunos pacientes, puede no existir patología respiratoria previa. Las variantes neurológicas de presentación más habitual incluyen meningoencefalitis y meningitis aséptica.^{1,5,7} Otras menos frecuentes son parálisis facial periférica, mielitis transversa, neuropatía, ataxia cerebelosa y síndrome de Guillain-Barré.

El compromiso neurológico puede revertir o dejar secuelas, en ocasiones, graves.^{2,7}

A partir del caso de una niña de 7 años que desarrolla en su evolución parálisis facial periférica y meningitis aséptica, se analizarán las controversias que se plantean en relación con el diagnóstico asociado a compromiso neurológico por *Mp*.

CASO CLÍNICO

Paciente de 7 años que consultó en el Sector de Bajo Riesgo del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" por presentar inyección conjuntival, astenia y fotofobia. Al momento del examen físico, se constató parálisis facial periférica izquierda y *rash* eritematopapuloso descamativo en el tronco y las axilas asociado a descamación periungueal de las palmas y las plantas.

Como antecedentes de importancia, presentó una internación 20 días antes de la consulta por fiebre de 5 días de duración asociada a un pródromo de infección respiratoria leve. Se otorgó el alta médica con sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta sin tratamiento específico.

Al momento de la consulta, se realizó un hemograma, que informó recuento leucocitario: $11,1 \times 10^3/\text{mm}^3$ (71% de neutrófilos, 15% de linfocitos, 10% de monocitos); hemoglobina: 10,7 g/dl; ancho de distribución eritrocitaria (ADE): 12; plaquetas: 403×10^3 ; hematocrito: 31%; velocidad de sedimentación globular (VSG) > 120 mm/h; proteína C reactiva (PCR): 108. Se solicitaron serologías para virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus y *Mp*.

Debido a la fotofobia intensa, se solicitó una evaluación oftalmológica con fondo de ojo, que informó lo siguiente: "edema bilateral de papila, quemosis leve y tortuosidad vascular con agudeza visual normal". Se decidió internar a la paciente para completar los estudios diagnósticos.

Ante la sospecha de compromiso del sistema nervioso central (SNC), se realizaron una tomografía computada (TC) de cerebro y una resonancia magnética (RMN) de cerebro con angiorresonancia, ambas con informe normal.

Por persistencia de la sintomatología neurológica, se solicitó estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) que fue límpido, incoloro, con 51 células mononucleares; proteinorraquia: 62 mg/dl; glucorraquia: 60 mg/dl (glucemia: 100 mg/dl/dl). Se enviaron las muestras de LCR a cultivo para gérmenes comunes, látex, tinta china, enterovirus, herpes simple, tuberculosis y *Mp*, informadas negativas.

Se recibieron resultados positivos de serologías para *Mp*, inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) (1/1280) a títulos altos y PCR para *Mp* negativa en el LCR.

Por la fotofobia persistente, se realizó una nueva interconsulta con el Servicio de Oftalmología, quienes reevaluaron a la paciente y diagnosticaron drusas de papila (anomalía

congénita de la papila caracterizada por depósitos de cuerpos hialinos de la cabeza del nervio óptico responsable del "pseudoedema de papila") y descartaron una patología estructural del SNC (Figura 1).

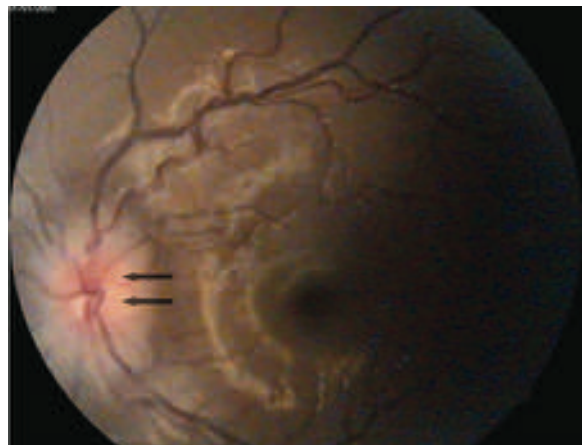
Se consideró el cuadro clínico como meningitis aséptica secundaria a infección por *Mp* con parálisis facial periférica como variante de presentación neurológica asociada. Se inició el tratamiento con claritromicina y evolucionó favorablemente con recuperación clínica completa hasta la fecha.

DISCUSIÓN

Múltiples mecanismos fisiopatogénicos pueden coexistir en un mismo paciente con infección por *Mp*.⁸ En relación con las manifestaciones extrapulmonares, se postulan diferentes mecanismos fisiopatológicos: 1) Directo: por infección en relación con la producción local de citoquinas; 2) Indirecto: mediado por fenómenos autoinmunes; 3) Relacionado con fenómenos vasculíticos locales y trombóticos.

Se conoce que la membrana celular del *Mp* contiene lipoproteínas que funcionan como potentes inductoras en la síntesis de citoquinas.⁹ Además, los glicolípidos citoplasmáticos de la bacteria son responsables del mecanismo autoinmune que ocurre en el sistema nervioso. Las interleuquinas 6 y 8 juegan un rol importante en el desarrollo de síntomas neurológicos y existe evidencia de su producción intratecal. Es probable que el mecanismo patogénico interviniente en la

FIGURA 1. Fondo de ojo: drusas de papila



meningitis aséptica se vincule a la producción de autoanticuerpos y en forma directa a través de un mecanismo vasculítico que involucra inflamación y/o fenómenos vasooclusivos con producción local de citoquinas. La parálisis facial periférica podría estar vinculada a vasculopatía local con producción de autoanticuerpos responsables del daño.¹⁰

Existen varios métodos diagnósticos. La prueba de diagnóstico patrón es el cultivo; sin embargo, debido a su laboriosidad técnica y lento crecimiento, se utilizan las técnicas indirectas de detección serológica con rastreo de IgM e IgG específicas.

Los métodos diagnósticos más difundidos describen las técnicas de enzimoimmunoensayo (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) e inmunofluorescencia indirecta (*indirect immunofluorescence*; IFI, por sus siglas en inglés), que han demostrado buena sensibilidad y especificidad en pacientes pediátricos, por lo que se las considera de validez diagnóstica durante la infancia.

Existen, además, técnicas de detección directa, como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) en el aspirado de secreciones o en el LCR. La edad promedio de primoinfección se observa entre los 5 y los 9 años de edad.²

La metodología de diagnóstico serológico plantea serias controversias en la bibliografía.¹⁴

Habitualmente, los anticuerpos IgM específicos aparecen durante la primera semana de infección y preceden por 2 semanas a los anticuerpos IgG. Las técnicas de detección de IgM tienen buena especificidad y sensibilidad en pacientes pediátricos y adultos jóvenes.

La detección de IgM positiva en suero en correlación con la clínica compatible sería suficiente para definir la primoinfección por *Mp*.²

En los adultos jóvenes, en cambio, solo la cuadruplicación de títulos de IgG en muestras pareadas tendría utilidad diagnóstica debido a las reinfecciones frecuentes, la escasa respuesta a IgM y la persistencia a títulos bajos de anticuerpos.^{2,3}

Otros autores consideran que, para definir la infección del SNC por *Mp*, se requiere, además de la clínica, la detección de IgM positiva en suero y el aumento significativo de títulos de IgG analizados en muestras pareadas o bien por detección de PCR positiva en el LCR en forma aislada, en cuyo caso sería suficiente para arribar al diagnóstico, aunque es infrecuente su hallazgo.^{3,8,10-12}

La detección de PCR positiva en el LCR suele ser diagnóstica en pacientes con ausencia de síntomas respiratorios y pródromo de breve duración.^{7,11,13,14}

Sin embargo, una PCR negativa en el LCR no excluye la infección, dado que la patogenia puede ser inmunomediada. Esto podría justificar el resultado negativo de la paciente expuesta y en formas tardías de presentación de síntomas neurológicos.⁷

El uso de estos métodos diagnósticos en forma combinada permitiría un mayor rendimiento en fases tempranas de infección.⁴

Podría justificarse la ausencia de rescate antigénico en secreciones nasofaríngeas en nuestra paciente si se considera que el cuadro respiratorio precede por 20 días el período de estado. Debido a que existe el estado de portador asintomático, no siempre una PCR positiva en secreciones nasofaríngeas representa valor diagnóstico. En el caso expuesto, la meningitis aséptica, asociada a parálisis facial, refleja dos formas diferentes de mecanismos etiopatogénicos involucrados.

La presentación de más de una variante clínica en un mismo paciente asociada a la primoinfección por *Mp* es posible.¹

Las manifestaciones extrapulmonares por *Mp* constituyen un desafío diagnóstico de relativa frecuencia por la diversidad de signos y síntomas que pueden ocasionar.

Para concluir que un cuadro clínico tiene como agente etiológico el *Mp*, es necesaria la presunción clínica, las pruebas bioquímicas y el planteo de probables mecanismos y diagnósticos alternativos involucrados.

La solicitud de serologías pareadas y el trabajo conjunto con el bioquímico a cargo es fundamental para la interpretación diagnóstica. ■

Agradecimiento

Al Servicio de Oftalmología del Hospital, que nos facilitó las imágenes.

REFERENCIAS

1. Ferrero F. *Mycoplasma pneumoniae* en Pediatría. [Internet]. Córdoba: Cátedra de Clínica Pediátrica; 2014. [Acceso: 23 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/biblioteca/revisiones_monografias/revisiones/revision%20-%20Mycoplasma%20pneumoniae%20en%20pediatria%20-%20Ferrero%20Fern.pdf.
2. Urtasun C, López L, Carchio S. *Mycoplasma pneumoniae*: evaluación de la población hospitalaria. *Med Infant*. 2009; 16(3):280-4.

3. Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, et al. Diagnosis, Treatment and Prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* Childhood Encephalitis: Systematic Review of 58 cases. *J Child Neurol* 2004; 19(11):865-71.
4. Bologna R. *Mycoplasma pneumoniae*: lo que nos queda por conocer. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(1):3-5.
5. Garnier JM, Noël G, Retornaz K, et al. L'infection extrapulmonaire à *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2005; 12(Suppl 1):S2-6.
6. Grunfeld de Viu J, Scapini J, Alarcón M. Infección Respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(5):412-5.
7. Yiş U, Kurul SH, Cakmakçi H, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008; 167(9):973-8.
8. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al. Pediatric Encephalitis: What is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? *Pediatrics* 2007;120(2):305-13.
9. Narita M. Pathogenesis of neurological manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol* 2009;41(3):159-66.
10. Narita M. *Mycoplasma pneumoniae* as an Under-recognized Agent of Vasculitis disorders. In: Amezcua -Guerra. *Advances in the etiology, Pathogenesis and Pathology of Vasculitis*. Rijeka: Intech; 2011. págs.37-49.
11. Bitnun A, Ford-Jones EL, Petrich M, et al. Acute Childhood Encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 32(12):1674-84.
12. Meyer Sauteur PM, Streuli JC, Iff T, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated Encephalitis in Childhood-Nervous System Disorder During or After a Respiratory Tract Infection. *Klin Pediatr* 2011; 223(4):209-13.
13. Al-Zaidy S, MacGregor D, Mahant S, et al. Neurological Complications of PCR-Proven *Mycoplasma pneumoniae* Infections in children: Prodromal Illness Duration may reflect Pathogenesis Mechanism. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1092-8.
14. 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.

Sinusitis aguda invasiva por *Exserohilum rostratum* en una paciente pediátrica con recaída medular de leucemia linfoblástica aguda

Invasive acute sinusitis by Exserohilum rostratum in a patient with medullary relapse of acute lymphoblastic leukemia

Dra. Ma. Florencia Astolfo^a, Dra. Patricia Cañazares^a, Dra. Elena Majek^b, Dra. Virginia Burgess^c, Dr. Martín Caruso^d, Dr. José Basco^e, Dr. César Alvarado^e y Dra. Susana Carnovale^f

RESUMEN

La infección fúngica invasora ha aumentado en frecuencia a lo largo de la última década, y la sinusitis fúngica es cada vez más habitual.

Los hongos del género *Exserohilum* (familia *Pleosporaceae*, orden *Pleosporales*) son filamentosos y dematiáceos, de localización ubicua. Se trata de patógenos emergentes, que producen, en la mayoría de los casos, infecciones sistémicas que afectan, principalmente, a los senos paranasales y los pulmones. Son más frecuentes en pacientes inmunosuprimidos, aunque pueden presentarse en pacientes inmunocompetentes. El tratamiento de estas infecciones comprende el tratamiento antifúngico, resección quirúrgica y restitución de la inmunidad.

Se presenta el caso de una paciente con recaída medular de leucemia linfoblástica aguda con sinusitis fúngica invasiva por *Exserohilum rostratum*.

Palabras clave: *Exserohilum rostratum*, sinusitis, infecciones fúngicas invasoras, leucemia, inmunosupresión.

ABSTRACT

Invasive fungal infection has increased in frequency over the last decade, with fungal sinusitis becoming more frequent.

The fungi of the genus *Exserohilum* (family *Pleosporaceae*, order *Pleosporales*) are filamentous and dematiaceous of ubiquitous location. It is an emerging pathogen, which in most cases produces a systemic infection that mainly affects the paranasal sinuses and lungs. It is more common in immunosuppressed patients, although it may occur in immunocompetent patients. The treatment is based on three pillars: antifungal treatment, surgical debridement and restitution of immunity.

- Departamento de Medicina.
- Unidad de Oncohematología.
- Servicio de Anatomía Patológica.
- Servicio de Infectología.
- Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Materno Infantil "Dr. Héctor Quintana", San Salvador de Jujuy, Argentina.
- Servicio de Micología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Ma. Florencia Astolfo: florencia.astolfo@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-8-2017

Aceptado: 14-2-2018

We present the case of a patient with medullary relapse of acute lymphoblastic leukemia with invasive fungal sinusitis by *Exserohilum rostratum*.

Key words: *Exserohilum rostratum*, sinusitis, invasive fungal infections, leukemia, immunosuppression.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e594>

Cómo citar: Astolfo MF, Cañazares P, Majek E. Sinusitis aguda invasiva por *Exserohilum rostratum* en una paciente pediátrica con recaída medular de leucemia linfoblástica aguda. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e594-e598.

INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasora (IFI) ha aumentado en frecuencia a lo largo de la última década. Este incremento se debe, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores o a terapias invasivas y, por otra, a los nuevos métodos diagnósticos, microbiológicos y no microbiológicos utilizados. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*.¹

La sinusitis fúngica, antes considerada un trastorno infrecuente, en la actualidad, es relativamente común y se informa con mayor frecuencia en todo el mundo, aunque, a menudo, se diagnostica de manera errónea.²

Los hongos del género *Exserohilum* (familia *Pleosporaceae*, orden *Pleosporales*) son filamentosos y dematiáceos, de localización ubicua, que se encuentran en los suelos y vegetales. Generan enfermedad invasiva y no invasiva tanto en inmunocompetentes como en inmunosuprimidos.³

Durante las últimas décadas, aumentó el número de casos reportados de infección por *Exserohilum*³ spp.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con recaída medular de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con sinusitis fúngica invasiva por *Exserohilum rostratum*.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 3 años y 8 meses de edad, a quien, a los 18 meses de vida, se le diagnosticó LLA precursor B de alto riesgo (por *MLL* positivo).

Durante la fase de mantenimiento (6-mercaptopurina y metotrexato por vía oral), consultó por fiebre de 38 °C de 24 h de evolución y tos productiva. Examen físico con regular estado general, hipoventilación en la base pulmonar derecha. Se realizó un hemograma, y el recuento de leucocitos fue 1200/mm³ (blastos: 30%); hemoglobina: 8 g/dl; hematocrito: 23%; recuento de plaquetas: 13 000/mm³; radiografía de tórax con infiltrado en la base pulmonar derecha. Se consideró neutropenia febril y, luego de realizar los cultivos correspondientes, se medicó con cefotaxima-amikacina, que cubrió el foco respiratorio. Cumplió 10 días con buena evolución clínica.

Se realizó una punción-aspiración de médula ósea (PAMO) y se confirmó la recaída medular aislada temprana los 22 meses de la remisión completa (RC), por lo que comenzó con quimioterapia según el protocolo GATLA REC 2011. A los 14 días de internación, presentó un edema en la hemicara izquierda y congestión nasal; en el paladar duro, se observó una placa negruzca erosiva de 2 cm aproximadamente. Se realizó una tomografía axial computada (TAC) de los senos paranasales, con engrosamiento de los senos maxilar y etmoidal izquierdos (*Figura 1*). Dada la alta presunción de rinosinusitis micótica, comenzó con anfotericina B liposomal a razón de 3 mg/kg/día. A las 24 h, se realizó

una biopsia, que se envió a Anatomía Patológica y a estudio microbiológico al Laboratorio de Micología del Instituto Carlos G. Malbrán. En el examen microscópico directo del material, se informó la presencia de hongos filamentosos. Al mes, se recibió el informe final y se identificó el hongo como *Exserohilum* sp. Dado que la muestra se encontraba contaminada con ácaros ambientales, no se descartó que el aislamiento pudiera corresponder a una contaminación.

Anatomía Patológica informó extensa angioinvasión por hongos filamentosos y necrosis de la mucosa nasal (*Figura 2*).

FIGURA 2. Microscopía, angioinvasión: luz vascular ocupada por múltiples estructuras micóticas en forma de esporos e hifas gruesas, tabicadas. Tinción de PAS, 10X

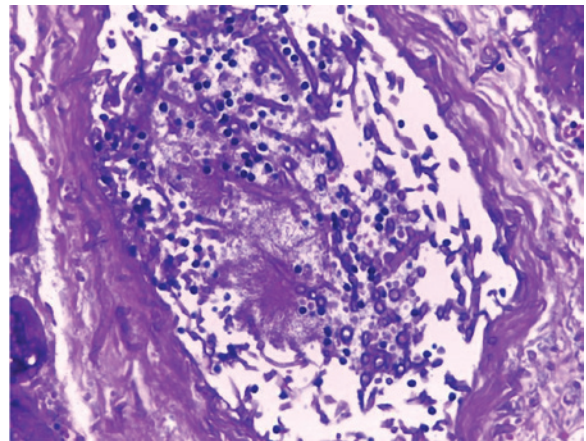
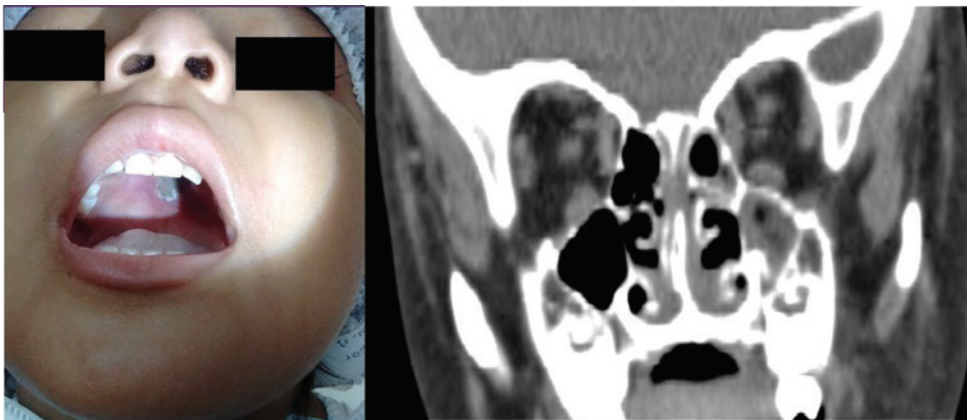


FIGURA 1. Fotografía de la paciente, en la que se observa una placa negruzca erosiva en el paladar duro, y corte coronal de la tomografía axial computada de los senos paranasales, donde se evidencia un engrosamiento de los senos etmoidal y maxilar izquierdos



La paciente presentó mejoría clínica y sinusal, persistió con neutropenia prolongada y profunda por tres semanas, con episodios intermitentes de fiebre, y recibió, además del tratamiento antifúngico, múltiples esquemas antibióticos de amplio espectro. Se realizó la búsqueda de focos profundos, incluida la TAC de pulmón, con informe normal. Se aumentó la anfotericina a 5 mg/kg/día.

Se constató una segunda RC de la recaída de LLA luego de recibir quimioterapia de inducción, por lo cual recibió 4 días de factor estimulante de colonias, lo que logró la recuperación hematológica.

Se realizó una videoconferencia con el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan (Clínica, Oncología, Infectología y Otorrinolaringología) y se concluyó aumentar la dosis de anfotericina a 7,5 mg/kg/día, *toilette* quirúrgica y un nuevo envío de muestras para biopsia, cultivo y biología molecular para el diagnóstico. Se recibió el informe del Laboratorio de Micología del Hospital Garrahan. Se confirmó la observación de gran cantidad de filamentos fúngicos dematiáceos en el material remitido. Esto habría descartado la posibilidad de que el aislamiento del hongo correspondiese a una contaminación. El hongo fue identificado por su aspecto macroscópico y su micromorfología característica en los cultivos (Figura 3). Estos estudios y la confirmación por estudios moleculares permitieron identificar el hongo como *Exserohilum rostratum* (Figura 3).

Recibió en total 8 semanas de anfotericina B liposomal sin presentar toxicidad renal.

Por presentar leucocitosis, se realizó una PAMO, que evidenció una segunda recaída medular, por lo que ingresó a Cuidados Paliativos Terminales y falleció por progresión de la enfermedad de base.

DISCUSIÓN

La sinusitis se define como la inflamación de la mucosa del seno paranasal. La rinosinusitis fúngica ocurre en formas agudas y crónicas, invasivas y no invasivas. La rinosinusitis invasiva ocurre de modo casi exclusivo en pacientes inmunosuprimidos,² pero, en ocasiones, se presenta en personas previamente sanas.⁴

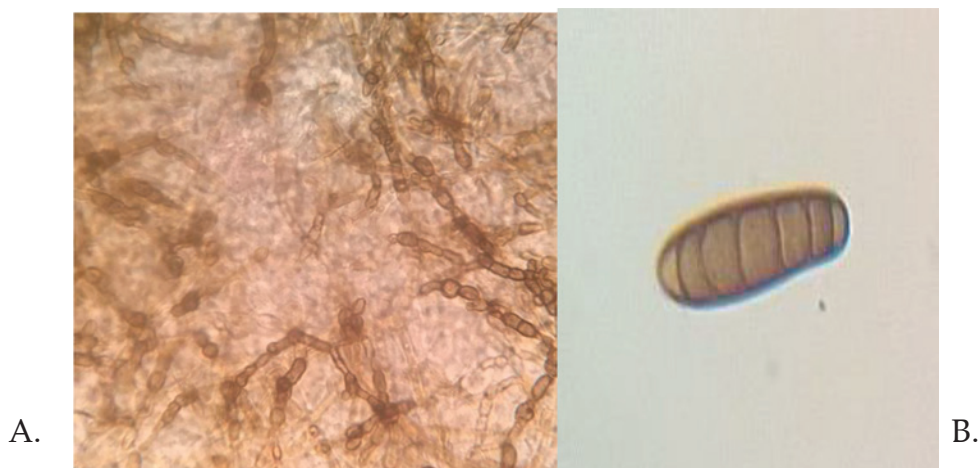
A menudo, comienza como una úlcera o escara negra indolora en el septo nasal o paladar y se extiende a través de la mucosa de los tejidos blandos y huesos yuxtapuestos. Clínicamente, el paciente se presenta con fiebre, tos, costras de mucosa nasal, epistaxis y cefalea.⁴

La diseminación hematogena y la angioinvasión son frecuentes. La destrucción ósea agresiva de las paredes del seno se produce rápidamente, y la diseminación intraorbitaria, intracraneal y maxilofacial es común.²

Los estudios histopatológicos muestran invasión de las hifas a los vasos sanguíneos, vasculitis con trombosis, hemorragia e infartos de tejidos, inflamación aguda neutrofilica² (Figura 2).

La TAC sin contraste demuestra el compromiso del seno paranasal y la cavidad nasal implicados. La resonancia magnética es excelente para evaluar la extensión intracraneal e intraorbitaria de la enfermedad.²

FIGURA 3. **A.** Microscopía. Se observan filamentos tabicados y dematiáceos en el material extraído del paciente. **B.** Cultivo con macroconidia de *Exserohilum rostratum*. 400X



Los hongos saprofitos, especialmente los del orden *Mucorales*, son agentes etiológicos habituales.⁴

El tratamiento implica un desbridamiento quirúrgico amplio y agresivo, anfotericina B intravenosa o preparación lipídica de anfotericina B y la corrección de la inmunosupresión subyacente,² y se indica, cuando sea posible y en acuerdo con el hematooncólogo, el uso de factores de estimulación de colonias de granulocitos o trasfusión de granulocitos.

Los pacientes que no se recuperan de su neutropenia tienen mal pronóstico independientemente de las medidas terapéuticas adyuvantes.²

Es la forma más letal de sinusitis fúngica, con una tasa de mortalidad de 50% a 80%.² El género *Exserohilum* (familia *Pleosporaceae*, orden *Pleosporales*) son hongos filamentosos y dematiáceos caracterizados por conidios largos, multiseptados con hilio sobresaliente y la formación de colonias de color negro. Solo tres especies, *E. rostratum*, *E. longirostratum* y *E. mcginnisii*, son patógenos para los seres humanos.³ Son hongos ambientales comunes en la hierba y el suelo.³

La infección por estos agentes fúngicos es, en la mayoría de los casos, sistémica y afecta, principalmente, a los senos paranasales y los pulmones. Es más frecuente en pacientes inmunosuprimidos, aunque puede presentarse en pacientes inmunocompetentes. *Exserohilum rostratum* es el más frecuentemente aislado.³ La infección es confirmada por análisis de laboratorio mediante cultivo e histopatología de biopsia y se basa en hallazgos morfológicos. El ensayo de

reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) puede ser útil en la identificación del patógeno.³

En la literatura internacional, han sido publicados 19 casos de enfermedad por *Exserohilum* spp. en pacientes menores de 20 años,³ de los cuales solo 9 eran pacientes inmunocomprometidos (Tabla 1).⁵⁻¹²

En los pacientes inmunocomprometidos, la localización más frecuente fue la rinosinusal sola o acompañada por compromiso de otros órganos,⁶⁻¹⁰ pero también se puede presentar como lesiones aisladas en la piel.^{5,11,12} El germen más frecuentemente aislado fue *E. rostratum*.^{5-7,9,11,12}

Los factores predisponentes, en su mayoría, fueron leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda.^{5,8,10,11} En cuanto al tratamiento antifúngico de elección, fue anfotericina B (desoxicolato o liposomal);⁵⁻¹¹ en algunos casos, asociada a otros antifúngicos.^{5,6,8-10} En casi la mitad de los casos, además, se realizó el tratamiento quirúrgico.⁹⁻¹¹ En cuanto al pronóstico, 5 de los 9 pacientes reportados en la literatura fallecieron;^{6-9,12} en la mayoría de los casos, se trató de enfermedad fúngica invasiva.

CONCLUSIÓN

Las infecciones fúngicas son cada vez más frecuentes en pacientes inmunosuprimidos, y los hongos pertenecientes al género *Exserohilum* son patógenos emergentes. Es importante sospechar la etiología fúngica en este tipo de pacientes para poder realizar un tratamiento precoz y adecuado, que implica la remoción quirúrgica del foco infeccioso, el tratamiento antifúngico y la resolución de la neutropenia. ■

TABLA 1. Casos de enfermedad invasiva por *Exserohilum* en pacientes pediátricos inmunosuprimidos publicados en la literatura

N.º de ref.	Autor	Año de publicación	Agente etiológico	Edad/sexo	Patología de base	Localización	Tto.	Evolución
5	Money-maker et al.	1986	<i>E. rostratum</i>	3 años/M	LLA	Piel	AMB, 5FC	Curación
6	Sharkey et al.	1990	<i>E. rostratum</i>	5 años/F	Aplasia	SPN, tej. blandos	AMB, ITR	Muerte
7	Aquino et al.	1994	<i>E. rostratum</i>	7 años/F	Aplasia	SPN, pulmón	AMB y GM-CSF	Muerte
8	Levy et al.	2003	<i>Exserohilum</i> spp.	8 años/M	LMA	Piel, SPN, pulmón	AMB, ITR	Muerte
9	Lasala et al.	2005	<i>E. rostratum</i>	18 años/F	Aplasia	SPN	Qx, AMB, vori, GM-CSF	Muerte
10	Adler et al.	2006	<i>Exserohilum</i> spp.	8 años/F	LLA	SPN, pulmón	Qx, AMB, vori	Curación
10	Adler et al.	2006	<i>Exserohilum</i> spp.	3 años/F	LLA	SPN	Qx, AMB, ITR	Curación
11	Saint-Jean et al.	2007	<i>E. rostratum</i>	3 años /M	LLA	Piel	Qx, AMB	Curación
12	Juhas, E. et al.	2012	<i>E. rostratum</i>	7 días/M	SAM	Piel	No	Muerte

N.º de ref.: número de referencia; Tto.: tratamiento; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SAM: síndrome de activación macrofágica; SPN: senos paranasales; AMB: anfotericina B liposomal; 5FC: 5 fluorocitosina; ITR: itraconazol; vori: voriconazol; Qx: cirugía; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

REFERENCIAS

1. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(9):572-9.
2. Apuhan T, Küçükbayrak A, Hakyemez I. Fungal sinusitis in immunocompromised hosts. *Afr J Microbiol Res* 2011; 5(13):1577-80.
3. Katragkou A, Pana ZD, Kontoyiannis DP, et al. *Exserohilum* infections: Review of 48 cases before the 2012 United States outbreak. *Med Mycol* 2014; 52(4):376-86.
4. Chakrabarti A, Das A, Panda N. Overview of fungal rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 56(4):251-8.
5. Moneymaker CS, Shenep JL, Pearson TA, et al. Primary cutaneous phaeohyphomycosis due to *Exserohilum rostratum* (*Drechslera rostrata*) in a child with leukemia. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5(3):380-2.
6. Sharkey PK, Graybill JR, Rinaldi MG, et al. Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(3 Pt 2):577-86.
7. Aquino VM, Norvell JM, Krisher K, et al. Fatal disseminated infection due to *Exserohilum rostratum* in a patient with aplastic anemia: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20(1):176-8.
8. Levy I, Stein J, Ashkenazi S, et al. Ecthyma gangrenosum caused by disseminated *Exserohilum* in a child with leukemia: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20(6):495-7.
9. Lasala PR, Smith MB, McGinnis MR, et al. Invasive *Exserohilum* sinusitis in a patient with aplastic anemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(10):939-41.
10. Adler A, Yaniv I, Samra Z, et al. *Exserohilum*: an emerging human pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(4):247-53.
11. Saint-Jean M, St-Germain G, Laferrière C, et al. Hospital acquired phaeohyphomycosis due to *Exserohilum rostratum* in a child with leukemia. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007; 18(3):200-2.
12. Juhas E, Reyes-Mugica M, Michaels MG, et al. *Exserohilum* infection in an immunocompromised neonate. *Pediatr Dermatol* 2012; 30(6):e232-3.

Colitis ulcerosa en un niño de 20 meses: a propósito de un caso

Ulcerative colitis in an infant aged 20 months. A case report

Dra. Dominika Wilczyńska^a, Dra. Kamila Mielniczuk^a, Prof. Dra. Anna Szaflarska-Popławska^a, PhD^b y Dra. Aneta Krogulska, PhD^a

RESUMEN

La disentería es un problema frecuente en la primera infancia y, normalmente, es causada por fisuras anales, enteritis infecciosa, proctocolitis alérgica, ingestión de sangre materna e invaginación intestinal. En ocasiones muy poco frecuentes, también puede ser provocada por un vólvulo, por coagulopatías, enterocolitis necrosante, pólipos, diverticulitis de Meckel o enfermedades intestinales inflamatorias (EII).

La incidencia de EII en los niños está aumentando y afecta, incluso, a los lactantes. Los subtipos más comunes son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Si bien el máximo de ocurrencia de EII se produce entre la segunda y la tercera décadas de vida, la EII pediátrica representa entre el 7% y el 20% de todos los casos. Dentro de este grupo etario, las tasas más elevadas se observan en la adolescencia; sin embargo, hay casos de inicio muy temprano de la EII, incluso antes de los seis años de edad. Los síntomas característicos de la EC incluyen dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, mientras que la CU en general se asocia con diarrea hemorrágica.

El informe describe el caso de un niño de 20 meses con disentería, al que finalmente se le diagnosticó CU.

Palabras clave: Diarrea, lactante, sangre, enfermedades intestinales inflamatorias, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e599>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e599>

Cómo citar: Wilczyńska D, Mielniczuka K, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Colitis ulcerosa en un niño de 20 meses: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e599-e602.

- a. Departamento de Pediatría, Alergología y Gastroenterología.
b. Departamento de Endoscopia pediátrica y Exploración de la función gastrointestinal.
CM Bydgoszcz, NCU Torun, Polonia.

Correspondencia:

Dra. Aneta Krogulska: anetkrog@poczta.onet.pl

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-8-2017

Aceptado: 14-2-2018

INTRODUCCIÓN

En los niños, la diarrea hemorrágica representa un problema de difícil diagnóstico. Se la ha atribuido a una amplia variedad de causas posibles, incluida la fisura anal, la enteritis infecciosa, la proctocolitis alérgica, los pólipos juveniles, los divertículos de Meckel, la invaginación intestinal, los vólvulos, las coagulopatías, la enterocolitis necrosante, la enfermedad de Hirschsprung y la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Los subtipos más frecuentes de EII son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Los síntomas característicos de la EC son dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso, mientras que la CU en general se presenta con diarrea hemorrágica. Aunque el posible diagnóstico varía en función de la edad, las infecciones intestinales desempeñan un papel importante en todos los casos. No obstante, la causa más probable en los lactantes es la colitis alérgica.

Las EII pueden presentarse a cualquier edad, pero son más frecuentes en los niños mayores.¹ La clasificación de París para la EII estratifica la EII pediátrica en función de la edad: una categoría más joven en la que se incluyen los niños a quienes se diagnosticó la enfermedad antes de los 10 años de edad, y una categoría mayor, de niños entre 10 y 18 años de edad.² Alrededor del 1% de la EII pediátrica se diagnosticó en niños menores de un año, y alrededor del 15%, en niños menores de 6 años de edad.^{3,4} La incidencia de EII pediátrica va en aumento, en especial en los niños más pequeños.^{5,7}

Si bien no se conoce con certeza la etiología exacta de la EII, se cree que puede deberse a una compleja interacción entre muchos factores. Además de los factores ambientales, parece ser que los defectos en el sistema inmunitario innato y el adaptativo, la disbiosis microbiana y la predisposición genética tienen un papel importante.⁸

A PROPÓSITO DE UN CASO

Un niño de 20 meses fue derivado al Departamento de Pediatría, Alergología y

Gastroenterología por una diarrea hemorrágica. Según la historia clínica, no había habido anomalías en el embarazo ni en el desarrollo posnatal. El niño no había sido hospitalizado antes. En las cuatro semanas que habían precedido a la hospitalización, el niño había tenido siete deposiciones diarias y sus heces eran blandas, con moco y sangre, aunque no presentaba ningún otro motivo de queja.

Se le hicieron análisis de laboratorio como paciente ambulatorio: los resultados del hemograma completo, la proteína C-reactiva, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el cultivo de heces correspondían a valores normales. El tratamiento como paciente ambulatorio incluyó nifuroxazida y probióticos, y se agregó una dieta de eliminación (fórmula de caseína ampliamente hidrolizada). Dado que no hubo mejoría, el niño fue derivado al Departamento. Cuando ingresó, su estado general de salud era bueno, sin anomalías obvias. Mientras estuvo hospitalizado, el paciente tuvo de cinco a siete deposiciones diarias, con heces con sangre. Seis días después, el niño perdió el apetito y levantó fiebre; también tuvo entre seis y ocho deposiciones pastosas por día, con un volumen de sangre < 50% del volumen de las heces. Algunas de las deposiciones ocurrieron durante la noche. No se observó dolor abdominal y el niño no mostraba limitaciones en su actividad. Se observó que había perdido 600 g de peso corporal en una semana.

Con el fin de generar un diagnóstico diferencial, se hicieron exámenes microbiológicos. El cultivo de heces no mostró la presencia de virus (norovirus, adenovirus ni rotavirus) ni de bacterias (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*). También se descartó la infestación por parásitos. Se hicieron, además, pruebas de alergia, pero las pruebas de concentración de IgE específica con alérgenos alimentarios resultaron negativas. A los fines de hacer un diagnóstico, se implementó una dieta elemental.

Los resultados de los análisis de laboratorio se presentan en la *Tabla 1*. La ecografía abdominal fue normal. Se hizo una endoscopia del tubo digestivo superior e inferior. Sobre la base de los resultados obtenidos, se confirmó la colitis y se sospechó de CU. La ileocolonoscopy mostró una inflamación en la mucosa contigua desde el recto y extendiéndose en forma proximal al ángulo hepático del colon, sin lesiones macroscópicas observables en el íleon terminal, el ciego o el colon

ascendente. Se observó eritema difuso y también hemorragia submucosa, friabilidad, granularidad, pérdida de patrones de vascularidad y ulceraciones superficiales (*Figuras 1a y 1b*). En la evaluación histopatológica se observó criptitis, abscesos crípticos e infiltrados linfoplasmocitarios y neutrofílicos graves en la *lamina propria* del recto y el colon sigmoide, descendente y transversal, y solo infiltrados leves en el íleon terminal, el ciego y el colon ascendente (*Figura 2*). No se observaron lesiones macroscópicas durante la endoscopia del tubo superior, que no presentó particularidades, sino solo una gastritis leve observada por histopatología. La actividad de la enfermedad se evaluó en 45 puntos según el PUCAI (índice de la actividad de la colitis ulcerosa pediátrica). El diagnóstico definitivo fue CU.

El tratamiento incluyó metilprednisolona I.V., ceftriaxona y metronidazol, además de una dieta de eliminación, y se recetaron fórmulas de hierro intravenoso debido a la anemia progresiva (HGB 8,6 g/dl). A partir de la semana 2 de tratamiento se observó una mejoría clínica gradual: la cantidad de deposiciones disminuyó, las heces ya no contenían sangre y la temperatura corporal recuperó el valor normal.

TABLA 1. Los resultados de laboratorio

Parámetro	Valores iniciales	Valores del seguimiento
Hemoglobina (g/dl)	10,4	9,2
Hemograma (10 ⁶ /ul)	3,66	3,36
VCM (fl)	82,5	84,2
Hemograma completo (10 ⁶ /ul)	14,13	17,61
Recuento de plaquetas (10 ⁹ /L)	394	279
Albumina (g/dl)	3,1	3,8
Globulina alfa 1 (g/dl)	0,7	-
Gammaglobulina (g/dl)	0,4	-
Proteína C-reactiva (mg/dl)	3,85	0,63
VSG (mm/1.º h)	32	20
Dímero D (ng/ml)	2477	905
IgA (g/L)	0,5	-
IgM (g/L)	0,94	-
IgG (g/L)	6,2	-
Na (mmol/L)	139,9	137,3
K (mmol/L)	3,7	4,3
AST (U/L)	26	-
ALT (U/L)	11	-
Amilasa (U/L)	51	-
TSH (µUI/ml)	0,889	-
FT4 (ng/dl)	1,03	-

Se agregó mesalazina. El día del alta, la actividad de la enfermedad se evaluó en 30 puntos según la escala del PUCAI (cuatro deposiciones diarias, aún con deposiciones nocturnas, consistencia blanda).

El estado general de salud del paciente era bueno y se le dio el alta con la recomendación de continuar el tratamiento oral con glucocorticoesteroides y mesalazina, y una dieta de eliminación. Dos semanas después del alta, durante una visita de seguimiento en consultorios externos, la evaluación según la el PUCAI fue de 10 puntos, debido a que el paciente aún tenía deposiciones nocturnas. El niño se sentía bien y la fiebre había cedido, había recuperado el apetito y aumentado de peso. Tenía dos deposiciones diarias, con heces de consistencia normal, sin sangre ni moco. Un hemograma completo de seguimiento también mostró mejorías en los parámetros eritrocitarios.

Se recomendó reducir gradualmente la dosis de glucocorticoesteroides, continuar con la mesalazina, ir ampliando la dieta poco a poco, y asistir de manera periódica a las visitas de seguimiento en los consultorios externos. Ocho semanas después del alta, el paciente comía sin ningún tipo de restricciones y continuaba con el tratamiento con mesalazina. Al día de hoy, el niño está en remisión clínica y solo recibe mesalazina.

DISCUSIÓN

El motivo principal de la hospitalización del paciente descrito en este estudio fue la diarrea hemorrágica que, en la mayoría de los casos, es consecuencia de la presencia de factores infecciosos. Sin embargo, se descartaron tanto la infección gastrointestinal como la infestación por parásitos. Otro motivo posible y frecuente es la colitis alérgica. No obstante, la alergia a los alimentos también se descartó debido a la falta de mejoría observada después de iniciar la dieta de eliminación, el resultado negativo para la IgE específica, la falta de antecedentes de alergia (no había otros síntomas alérgicos, excepto la diarrea hemorrágica, ni antecedentes familiares, y el inicio ocurrió cuando el niño tenía alrededor de 1,5 años), los resultados negativos de la endoscopia y las biopsias, la ausencia de infiltrado eosinofílico en la mucosa colónica y el no empeoramiento tras la introducción de una dieta normal.

FIGURA 1A Y FIGURA 1B. Características endoscópicas de CU: eritema difuso, hemorragia submucosa, friabilidad, granularidad, pérdida de patrón de vascularización y úlceras superficiales

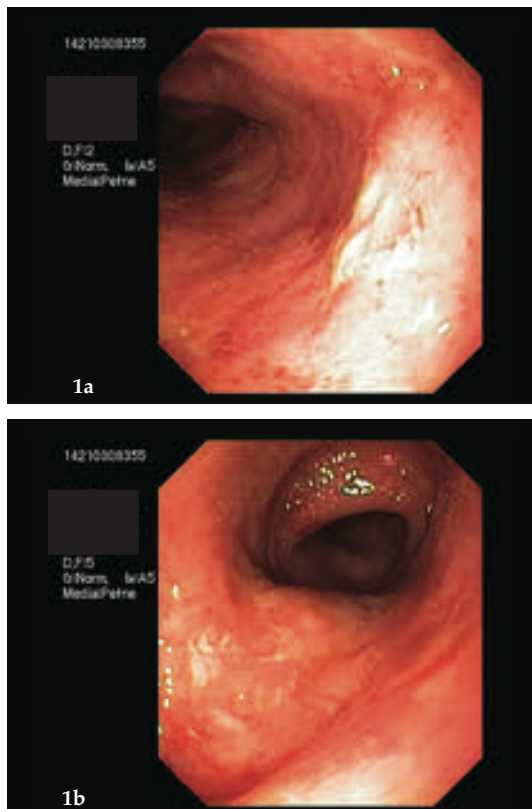
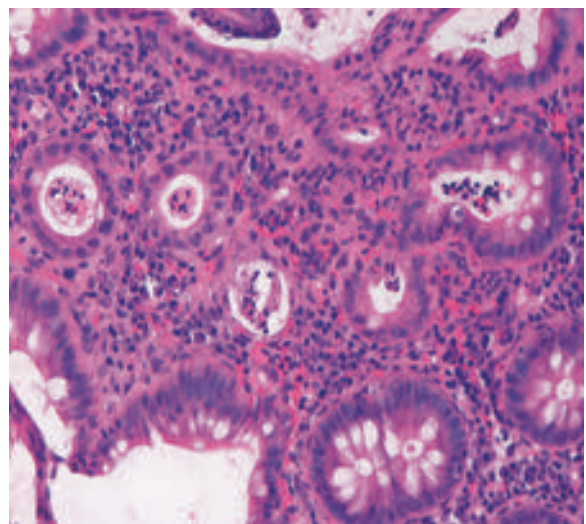


FIGURA 2. Muestras para histología de mucosa colónica del intestino grueso con infiltrado de linfocitos, plasmocitos y granulocitos en la lamina propria, criptitis y destrucción de las criptas individuales. Movilidad visible de granulocitos en los vasos. Aumento de 20x con la lente.



En los lactantes y niños pequeños, el diagnóstico de EII incluye, casi siempre, afecciones asociadas con inmunodeficiencias como enfermedades granulomatosas crónicas, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome IPEX, inmunodeficiencia variable común y deficiencia de IL-10.⁹⁻¹² En el caso que presentamos aquí, se hicieron análisis de sangre para identificar las concentraciones de inmunoglobulina y no se observó linfopenia ni granulopenia. Estos resultados, sumados a los antecedentes del paciente, permitieron descartar las inmunodeficiencias como causa posible. Se excluyeron también otros motivos, mucho menos frecuentes, de diarrea hemorrágica mencionados arriba.

Dado que la pancolitis es una manifestación extremadamente frecuente de la EII en los niños, identificada en más del 80% de los casos, es difícil diferenciar entre CU y EC.⁷ La CU se caracteriza por episodios recurrentes de inflamación de la mucosa del intestino grueso, que siempre compromete al recto y puede extenderse de forma proximal y continua. El diagnóstico de CU se apoya en los resultados de los antecedentes médicos, la exploración física, los análisis de laboratorio, los estudios por imágenes del intestino delgado, la endoscopia superior e inferior y los resultados del examen histológico. Con el objeto de descartar la EC, también se lleva a cabo una endoscopia de la parte superior del tubo digestivo.^{1,13}

En este paciente, el diagnóstico de CU se fundamentó en las lesiones inflamatorias típicas, desde el recto y avanzando de forma proximal, contigua y circunferencial. Dado que ni la imagen macroscópica ni la microscópica de las endoscopias del tubo digestivo superior e inferior mostraron signos de EC, a nuestro paciente se le diagnosticó CU. Los anticuerpos ANCA desempeñan un papel importante en la patogénesis de la CU, pero no se detectaron.

La gastroenterología pediátrica utiliza una clasificación aparte para los pacientes que sufren el inicio de la EII antes de los cinco años de edad, dado que es una población que está atravesando un desarrollo y crecimiento intensos.¹⁴ Estos niños requieren consultas médicas, hospitalizaciones o cirugías a causa de su enfermedad subyacente con mucha menos frecuencia que los niños de más de 10 años.⁶ Por el contrario, Ledder et al. encontraron, en niños con CU menores de seis años, que la enfermedad era más agresiva y que los niños perdían mucho peso, necesitaban

mayores dosis de inmunosupresores y requerían intervenciones quirúrgicas con más frecuencia que los pacientes más grandes.¹⁵

El diagnóstico diferencial de diarrea hemorrágica en los niños más pequeños debería incluir motivos típicos de la edad, como infecciones gastrointestinales o alergias a los alimentos, pero también debería tenerse en cuenta la EII. ■

REFERENCIAS

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82(1):46-84.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6):1314-21.
3. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S. The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143(2):285-8.
4. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):423-39.
5. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):999-1005.
6. Benchimol E, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147(4):803-13.e7.
7. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric IBD- causes and consequences. *J Intern Med* 2016; 279(3):241-58.
8. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42(12):1118-25.
9. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr* 2009; 168(2):194-55.
10. Uhlig H, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2014; 147(5):990-1007.
11. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2015; 6:185.
12. Moran C, Walters TD, Guo CH, et al. IL-10R polymorphism are associated with very- early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(1):115-23.
13. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidenced-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(3):340-61.
14. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, et al. Clinical presentation and five year therapeutic management of very-early onset inflammatory bowel disease in a large north American Cohort. *J Pediatr* 2015; 167(3):527-32.e1-3.
15. Ledder O, Catto-Smith A, Oliver M, et al. W. Clinical Patterns and Outcome of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(5):562-4.

Ulcerative colitis in an infant aged 20 months. A case report

Dominika Wilczyńska M.D.^a, Kamila Mielniczuk M.D.^a, Anna Szaflarska-Popławska Prof. M.D. Ph.D.^b and Aneta Krogulska, M.D. Ph.D.^a

ABSTRACT

Bloody diarrhea is a common problem in early childhood, typically caused by anal fissures, infectious enteritis, allergic proctocolitis, swallowed maternal blood and intussusception. More rarely, it can also be caused by volvulus, coagulopathies, necrotizing enterocolitis, polyps, Meckel diverticulitis and inflammatory bowel disease (IBD).

The incidence of IBD is on the rise in children, even affecting infants. The most common subtypes are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). While IBD occurrence peaks in the second to third decades of life, paediatric IBD accounts for 7-20% of all cases. Within this age group, the highest rates are seen in the teenage years; however, very early onset IBD can be seen before six years of age. The classic symptoms of CD include abdominal pain, diarrhea and weight loss, while UC is typically associated with bloody diarrhea.

The report describes the case of a 20-month-old boy with bloody diarrhea who was ultimately diagnosed with UC.

Key words: diarrhea infant, blood, inflammatory bowel diseases, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e599>

To cite: Wilczyńska D, Mielniczuk K, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Ulcerative colitis in an infant aged 20 months. A case report. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e599-e602.

INTRODUCTION

Bloody diarrhea represents a challenging diagnostic problem in children. It has been attributed to a broad range of possible causes, including anal fissure, infectious enteritis, allergic proctocolitis, juvenile polyps, Meckel's diverticulum, intussusception, volvulus, coagulopathies, necrotizing enterocolitis,

Hirschsprung's disease and inflammatory bowel disease (IBD). The most common subtypes of IBD are Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The classic symptoms of CD are abdominal pain, diarrhea and weight loss, while UC typically presents with bloody diarrhea. Although the potential diagnosis varies depending on age, intestinal infections play a significant role in all cases. However, in infants, the most likely cause is allergic colitis.

IBD may occur at any age, but is more commonly observed in older children.¹ The Paris classification for IBD stratifies pediatric IBD according to age: a younger category of children diagnosed younger than 10 years of age, and an older category - between 10 and 18 years of age.² Approximately 1% of pediatric IBD have been diagnosed in children younger than one year of age, and approximately 15% before six years of age.^{3,4} The incidence of pediatric IBD is increasing, particularly in young children.⁵⁻⁷

Although the exact etiology of IBD remains unclear, it is thought to be due to a complex interaction between many factors. Apart from environmental factors, defects in the innate and adaptive immune system, microbial dysbiosis and genetic predisposition are all believed to play roles.⁸

CASE REPORT

A 20-month-old boy was referred to the Department of Paediatrics, Allergology and Gastroenterology for bloody diarrhoea. The medical history indicated that pregnancy and post-natal development had proceeded without any abnormalities. The boy had not been hospitalised previously. Within the four weeks preceding hospitalisation, he had experienced as many as seven bowel movements a day, and had loose stools with blood and mucus; otherwise, he reported no other complaints.

Laboratory tests were performed in an outpatient setting: CBC (complete blood count), CRP (C-reactive protein), ESR (erythrocyte sedimentation rate) and stool culture results were all within norms. Outpatient treatment included nifuroxazide and probiotics, and an elimination diet (extensively hydrolyzed casein formula)

- a. Department of Pediatrics, Allergology and Gastroenterology CM Bydgoszcz, NCU Torun, Poland.
b. Department of Pediatric Endoscopy and Gastrointestinal Function Testing CM Bydgoszcz, NCU Torun, Poland.

E-mail address:

Aneta Krogulska, M.D.: anetkrog@poczta.onet.pl

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-29-2017

Accepted: 2-14-2018

was introduced. Due to lack of improvement, the child was referred to the Department. On admission, the general condition of the patient was good, with no apparent abnormalities. During hospitalisation, the patient performed five to seven bowel movements a day, with bloody stools. Six days later, the boy lost his appetite and had developed a fever; he also passed six to eight mushy stools each day, with < 50%

of the stool volume being blood. Some bowel movements occurred at night. No abdominal pain was observed and the child did not demonstrate limited activity. A 600 g loss of body weight was observed within one week.

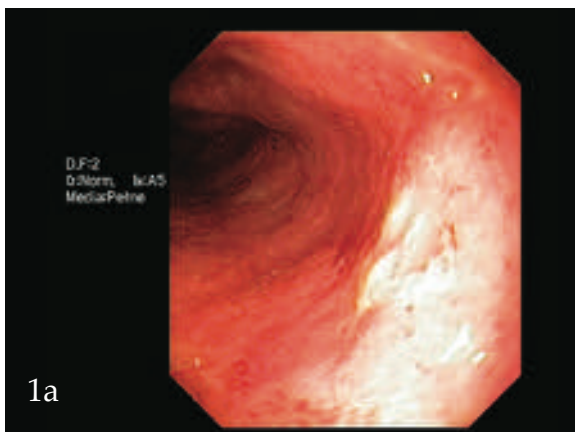
In order to perform a differential diagnosis, microbiological testing was performed. Stool culture did not demonstrate the presence of any viruses (norovirus, adenovirus or rotavirus) or bacteria (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*). Parasitic infestation was also excluded. Allergy testing was also carried out; however, tests for levels of specific IgE with food allergens were negative. An elemental diet was applied for diagnostic purposes.

The results of laboratory tests are shown in *Table 1*. The abdominal ultrasound was normal. Endoscopy of the upper and lower gastrointestinal tract was performed. Based on its findings, colitis was confirmed and UC was suspected. Ileocolonoscopy found the patient to have contiguous mucosal inflammation beginning at the rectum and extending proximally to the hepatic flexure, with no macroscopic lesions observable in the terminal ileum, cecum or ascending colon. Diffuse erythema was observed, as were submucosal haemorrhage, friability, granularity, loss of vascular pattern and superficial ulcerations (*Figure 1a, 1b*). Histopathological examination revealed cryptitis, crypt abscesses and severe lymphoplasmatic and neutrophilic infiltrations in the lamina propria of the rectum, sigmoid, descending and transverse colon, and only mild infiltrations in the terminal

TABLE 1. Laboratory results

Parameter	Initial values	Follow-up values
Hemoglobin g/dL	10.4	9.2
RBC (10 ⁶ /uL)	3.66	3.36
MCV (fL)	82.5	84.2
CBC (10 ⁶ /uL)	14,13	17,61
Platelet (10 ⁹ /L)	394	279
Albumin (g/dL)	3.1	3,8
Alpha-1-globulins (g/dL)	0.7	-
Gamma-globulins (g/dL)	0.4	-
CRP mg/dL	3,85	0,63
ESR (mm/1 st h)	32	20
D-dimer (ng/mL)	2477	905
IgA (g/L)	0,5	-
IgM (g/L)	0,94	-
IgG (g/L)	6,2	-
Na (mmol/L)	139,9	137,3
K (mmol/L)	3,7	4,3
Aspat (U/L)	26	-
Alat (U/L)	11	-
Amylase (U/L)	51	-
TSH (uIU/mL)	0,889	-
FT4 (ng/dL)	1,03	-

FIGURE 1a and FIGURE 1b. Endoscopic features of UC: diffuse erythema, submucosal haemorrhage, friability, granularity, loss of vascular pattern and superficial ulcerations



ileum, cecum and ascending colon (*Figure 2*). No macroscopic lesions were seen during upper endoscopy, which was unremarkable, with only mild gastritis observed at histopathology. Disease activity was assessed as 45 points on the PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index). The final diagnosis was set as UC.

Treatment included IV methylprednisolone; in addition, ceftriaxone and metronidazole were administered, together with an elimination diet, and intravenous iron formulas were prescribed due to progressive anaemia (HGB 8.6 g/dL). Gradual clinical improvement was observed from week 2 of treatment: the number of bowel movements decreased, the stools no longer contained blood and the body temperature returned to normal. Mesalazine was added. On the day of discharge, the disease activity was assessed to be 30 points on the PUCAI scale (four stools a day, night bowel movement still present, mushy consistency).

The patient's general condition was good and he was discharged home with a recommendation to continue oral treatment with glucocorticosteroids, mesalazine and to use an elimination diet. Two weeks after discharge, during a follow-up visit at the Outpatient Clinic, the PUCAI scale was assessed to be 10 points, due

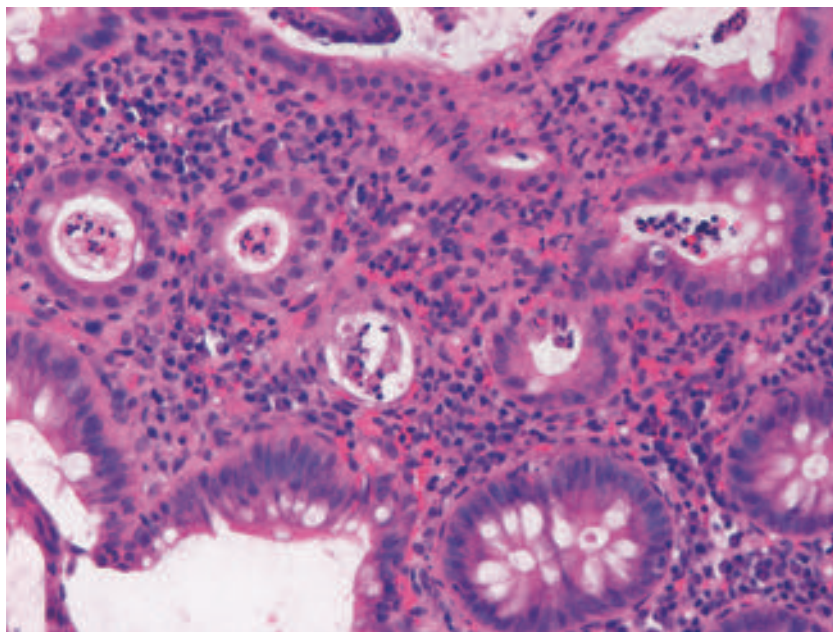
to bowel movements still occurring at night. The boy felt good, his fever had subsided, his appetite was good, and his body weight had increased. He was passing two bowel movements a day, and the stools had of a normal consistency, with no blood or mucus. A follow-up complete blood count also revealed improvements in red blood cell parameters.

It was recommended to reduce the glucocorticosteroid dose gradually, to continue mesalazine, to expand the range of the diet slowly and attend regular follow-up visits at the Outpatient Clinic. Eight weeks after discharge, the patient was eating without any restrictions and was continuing mesalazine treatment. Currently the child is in clinical remission and is receiving only mesalazine.

DISCUSSION

The main reason for hospitalisation of the patient described in the present study was bloody diarrhoea, which is most commonly caused by the presence of infectious factors. However, both gastrointestinal infection and parasitic infestation were excluded. Another possible common reason is allergic colitis. However, food allergy was also excluded based on the lack of improvement observed following the elimination diet, the

FIGURE 2. Histology specimens of colon mucosa of the large intestine



Infiltration of lymphocytes, plasmacytes and granulocytes in the lamina propria, cryptitis and the destruction of individual crypts. Visible mobilization of granulocytes in the vessels. Zoom with the lens 20x.

negative sIgE, no history of allergy (no other allergic symptoms, except bloody diarrhoea; no family history; onset at about 1.5 years old), the negative results of endoscopy with biopsies, the absence of eosinophilic infiltrate in colonic mucosa, and the lack of any apparent worsening after the introduction of a normal diet.

A diagnosis of IBD in infants and young children most commonly includes conditions associated with immunodeficiencies such as chronic granulomatous diseases, Wiskott-Aldrich syndrome, IPEX syndrome, common variable immunodeficiency and IL-10 deficiency.⁹⁻¹² In the present case, blood tests were performed to identify immunoglobulin levels, and no lymphopenia or granulopenia was observed; these findings, combined with the patient history, allowed immunodeficiencies to be excluded as a cause. Other, rarer reasons for bloody diarrhoea mentioned above, were excluded.

As pancolitis is an extremely frequent manifestation of IBD in children, being identified in more than 80% of cases, it is difficult to differentiate between UC and CD.⁷ UC is characterized by recurring episodes of inflammation of the mucosal layer of the large bowel which always involves the rectum and can extend proximally in a continuous fashion. The diagnosis of UC is based on the results of medical history, physical examination, laboratory tests, imaging studies of the small bowel, upper and lower endoscopy, as well as histological findings. In order to exclude CD, endoscopy of the upper gastrointestinal tract is also performed.^{1,13}

In this patient, the diagnosis of UC was supported by typical inflammatory lesions beginning in the rectum and progressing proximally in a contiguous and circumferential fashion. As neither the macroscopic nor microscopic picture of the upper and lower gastrointestinal endoscopies revealed any signs typical of CD, UC was diagnosed in our patient. ANCA play an important role in the pathogenesis of UC, but they were not detected.

Pediatric gastroenterology uses a separate classification for patients experiencing the onset of IBD while below the age of five years: this being a population undergoing intensive development and growth.¹⁴ These children required medical consultations, hospitalisations or surgeries for their underlying disease more rarely than children over 10 years.⁶ In contrast, Ledder et al., in children with UC below six years, found that the disease was more aggressive and the children

demonstrated significant body weight loss, required a higher supply of immunosuppressive agents and a more frequent need for surgical interventions than older patients.¹⁵

A differential diagnosis of bloody diarrhoea in the youngest children should include age-typical reasons such as gastrointestinal infections or food allergies, but IBD should also be considered. ■

REFERENCES

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82(1):46-84.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6):1314-21.
3. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S. The age of gene discovery in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012; 143(2):285-8.
4. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(1):423-39.
5. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(6):999-1005.
6. Benchimol E, Mack DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147(4):803-13.e7.
7. Malmborg P, Hildebrand H. The emerging global epidemic of paediatric IBD- causes and consequences. *J Intern Med* 2016; 279(3):241-58.
8. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42(12):1118-25.
9. Cannioto Z, Berti I, Martellosi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr* 2009; 168(2):194-55.
10. Uhlig H, Schwerdt T, Koletzko S, et al. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2014; 147(5):990-1007.
11. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2015; 6:185.
12. Moran C, Walters TD, Guo CH, et al. IL-10R polymorphism are associated with very-early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(1):115-23.
13. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidenced-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(3):340-61.
14. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, et al. Clinical presentation and five year therapeutic management of very-early onset inflammatory bowel disease in a large north American Cohort. *J Pediatr* 2015; 167(3):527-32.e1-3.
15. Ledder O, Catto-Smith A, Oliver M, et al. W. Clinical Patterns and Outcome of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(5):562-4.

Monosomía 9p24 secundaria a translocación (2;9) en dos pacientes no relacionadas

Monosomy 9p24 in two non-related patients as result of a translocation (2;9)

Dra. Nayla Y. León-Carlos^a, Dra. Constanza García-Delgado^a, Biol. Ariadna B. Morales-Jiménez^a,
Dr. Carlos Serrano-Bello^b, M. en C. Alicia Cervantes^c y Dra. Verónica F. Morán Barroso^a

RESUMEN

En pacientes con malformaciones congénitas y retraso del desarrollo psicomotor, deben descartarse cromosopatías. Las más frecuentes son las translocaciones recíprocas balanceadas, presentes en 1:500 recién nacidos vivos. Por lo general, los portadores tienen fenotipo normal, aunque, ocasionalmente, presentan infertilidad, abortos o hijos con malformaciones. La translocación balanceada entre los cromosomas 2 y 9 puede originar descendencia con monosomías y trisomías de estos cromosomas. La monosomía del brazo corto del cromosoma 9 puede presentarse con trigonocefalia, dismorfias faciales, anomalías genitales y retraso del desarrollo psicomotor. En este trabajo, se revisaron las alteraciones de los cromosomas 2 y/o 9 en los cariotipos realizados en nuestra Institución en 2005-2014. Se presentan dos pacientes con monosomía 9p asociada a translocación (2;9). Las pacientes comparten datos de monosomía 9p24-pter; la correlación genotipo-fenotipo es compleja por el tamaño de los segmentos involucrados. Se resalta la importancia del diagnóstico cromosómico para el asesoramiento genético.

Palabras clave: monosomía 9p, translocación (2;9), trisomía 2q, anomalías congénitas, bandeado cromosómico.

ABSTRACT

In patients with malformations and delayed psychomotor development it is important to discard chromosopathies. Balanced reciprocal translocations are the most frequent chromosopathies present in 1:500 live newborns. In general, carriers have normal phenotype, but they may have infertility, abortions or children with congenital malformations. The reciprocal translocation between chromosomes 2 and 9 can lead to offspring with monosomies and trisomies of these chromosomes. Short arm monosomy of chromosome 9 may

present delayed psychomotor development, trigonocephaly, facial dysmorphism and genital abnormalities. We reviewed GTG karyotype records from our Institution to identify cases with chromosomes 2 and/or 9 alterations from 2005 to 2014. We describe two cases with monosomy 9p secondary to a translocation between chromosomes 2 and 9. The patients share features of monosomy 9p24-pter, however the genotype-phenotype correlation is complex due to the extension of the involved segments. We emphasize the importance of chromosomal diagnosis to offer genetic assessment.

Key words: monosomy 9p, translocation (2;9), trisomy 2q, congenital abnormalities, chromosome banding.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e603>

Cómo citar: León-Carlos NY, García-Delgado C, Morales-Jiménez AB, et al. Monosomía 9p24 secundaria a translocación (2;9) en dos pacientes no relacionadas. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e603-e608.

INTRODUCCIÓN

En la consulta pediátrica, se evalúan pacientes con malformaciones congénitas y retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM), alteraciones que pueden deberse a cromosopatías.¹ Las translocaciones recíprocas balanceadas, sin pérdida ni ganancia de material genético, son las aberraciones cromosómicas más frecuentes, presentes en 1:500 recién nacidos vivos.² Por lo general, los portadores balanceados tienen fenotipo normal; sin embargo, pueden presentar infertilidad, abortos o descendencia con malformaciones congénitas por la formación de gametos desbalanceados. En ocasiones, los portadores tienen un fenotipo anormal, debido a un defecto monogénico por disrupción de un gen.³ La monosomía del brazo corto del cromosoma 9 (9p) es poco frecuente; se caracteriza por RDPM, trigonocefalia, dismorfias faciales y anomalías genitales.^{4,5} En el diagnóstico de las cromosopatías, se utilizan diversos estudios, como el cariotipo con bandas G por tripsina y tinción con giemsa (GTG) o la hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescent in situ hybridization*; FISH, por sus siglas en inglés), que detecta aberraciones en regiones específicas.

- Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga/Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Dra. Verónica F. Morán Barroso: vf Moran@himfg.edu.mx

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-9-2017

Aceptado: 21-2-2018

En este trabajo, se revisaron los resultados de cariotipos con bandas GTG de enero de 2005 a diciembre de 2014 para conocer la frecuencia de aberraciones estructurales de los cromosomas 2 y/o 9 en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se reportaron 5762 cariotipos, con 22 resultados que involucraban los cromosomas 2 y/o 9 (0,38%). De ellos, tres tuvieron alteraciones del cromosoma 2 (una duplicación parcial del brazo largo -2q31-q33- y dos derivados de translocaciones); 16 mostraron alteración del cromosoma 9 y correspondieron a 8 derivados de una translocación, 5 deleciones, 3 de ellas de 9p; un anillo, una duplicación de brazo largo (9q) y uno con material adicional. Se identificó un caso que implicaba el cromosoma 2 y una inversión

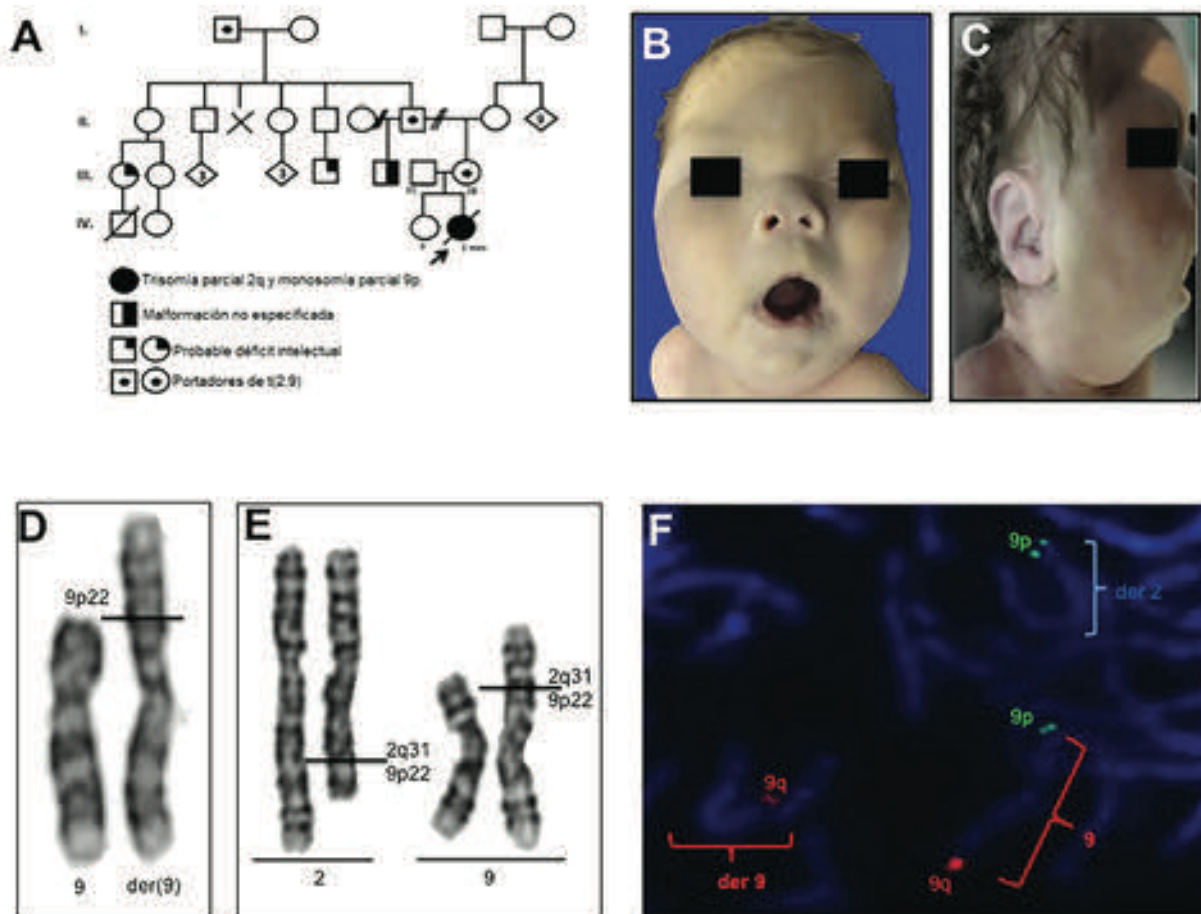
pericéntrica del cromosoma 9, y se expusieron dos casos con monosomía 9p secundaria a una translocación entre los cromosomas 2 y 9; se realizó un estudio clínico interdisciplinario y citogenético molecular.

DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Recién nacida de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos (Figura 1.A). Embarazo con esquema de maduración pulmonar con corticoesteroides por amenaza de parto pretérmino. Obtenida por cesárea a las 38 semanas de gestación con peso de 2550 g (percentil 3), talla de 45 cm (percentil 3) y puntaje de Apgar 6/8. Fue referida a los 6 días de vida por una cardiopatía congénita. Al momento de la exploración física,

FIGURA 1. Caso 1.



A: Árbol genealógico de la propósita. B, C: Fenotipo, nótese frontal prominente y puente nasal deprimido. Cariotipos parciales con bandas GTG: D, de la paciente, que muestra material adicional en el cromosoma 9, y E, de la madre, que muestra la translocación balanceada entre los cromosomas 2 y 9. F. Análisis por FISH de una metafase parcial del abuelo materno. Se indican los cromosomas derivativos y el cromosoma 9 normal con las sondas subtelo méricas de 9p (verde) y de 9q (roja) (ToTelVysion™, Vysis Abbott Laboratories, Abbott Park, ILL, USA).

presentó braquicefalia, región frontal prominente, microftalmia y enoftalmos bilaterales, puente nasal deprimido, narinas antevertidas y cortas, paladar hendido central, pabellones auriculares dismórficos con hélix hipoplásico, soplo holosistólico y genitales externos femeninos (Figuras 1.B y 1.C). Se diagnosticó catarata congénita bilateral y coartación de aorta. Falleció a los 36 días de edad por complicaciones cardíacas.

El estudio post mórtem demostró agenesia del cuerpo calloso, comunicación interventricular y doble arteria renal bilateral (Tabla 1). El cariotipo mostró material adicional de origen desconocido en 9p, que fue 46,XX,add(9)(p22) (Figura 1.D). El cariotipo del padre fue normal y el de la madre fue 46,XX,t(2;9)(q31;p22), por lo que era portadora de una translocación balanceada entre los cromosomas 2 y 9 (Figura 1.E). El cariotipo

TABLA 1. Características clínicas de la monosomía 9p24.3 reportadas y comparación con nuestras pacientes

Características clínicas	Veitia et al. ¹²	Vinci et al. ¹³	Hauge et al. ¹¹	Onesimo et al. ⁸	Caso 1	Caso 2
Segmento de monosomía	9p24.2-pter	9p24.1-pter	9pter	9p24.1-pter	9p22-pter	9p24-pter
Extensión de la delección	NR	6.7-7.1Mb	1Mb	6.5		
Sexo cromosómico	XY	XY	XY	XY	XX	XX
Género	NR	Masculino	Masculino	Reasignación Masculino	Femenino	Femenino
Edad	10 años	11 años	NR	8 meses	36 días	5 años y 11 meses
Origen	Paterno	De novo	NR	NR	Materno	De novo
Técnica de análisis cromosómico	Cariotipo	aCGH	FISH/aCGH	aCGH/FISH	Cariotipo con bandas GTG	Cariotipo con bandas GTG/FISH
Plagiocefalia	NR	NR	NR	NR	-	+
Frente prominente	-	-	+	+	+	-
Depresión bitemporal	-	-	-	+	+	-
Hipoplasia mediofacial	-	-	+	+	-	-
Cejas arqueadas	-	-	+	+	-	+
Fisuras palpebrales cortas/epicanto	-	-	+	+	-	-
Fisuras palpebrales ascendentes	NR	NR	NR	NR	-	+
Estrabismo	-	-	-	-	-	+
Narinas antevertidas	-	-	+	-	+	+
Punta nasal bulbosa	-	-	+	+	-	+
Anomalía de pabellones auriculares	-	-	+	+	+	+
Filtrum largo	-	-	+	+	+	+
Labio superior delgado	-	-	+	+	+	+
Microrretrognatia	-	-	+	+	+	-
Cuello corto	-	-	NR	+	-	-
Teletelia	NR	NR	NR	NR	-	+
Clinobraquidactilia	-	-	+	-	-	-
Dedos largos	NR	NR	NR	NR	-	+
Trastorno de conducta	+	+	+	+	NV	-
Malformación del SNC	NR	NR	NR	NR	+	+
RDPM	-	+	+	+	NV	+
Hipotonía	-	-	+	-	-	-
Convulsiones	-	-	-	+	-	-
Anomalía cardíaca	-	-	-	+	+	-
Genitales externos ambiguos	+	+	NR	+	-	-
Disgenesia gonadal	+	+	NR	+	-	-
Otros datos					Catarata, PH	Talla baja

NR: no reportado; NV: no valorable; PH: paladar hendido; aCGH: hibridación genómica comparativa por microarreglos; FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; GTG: bandas G por tripsina y tinción con giemsa; SNC: sistema nervioso central; RDPM: retraso en el desarrollo psicomotor.

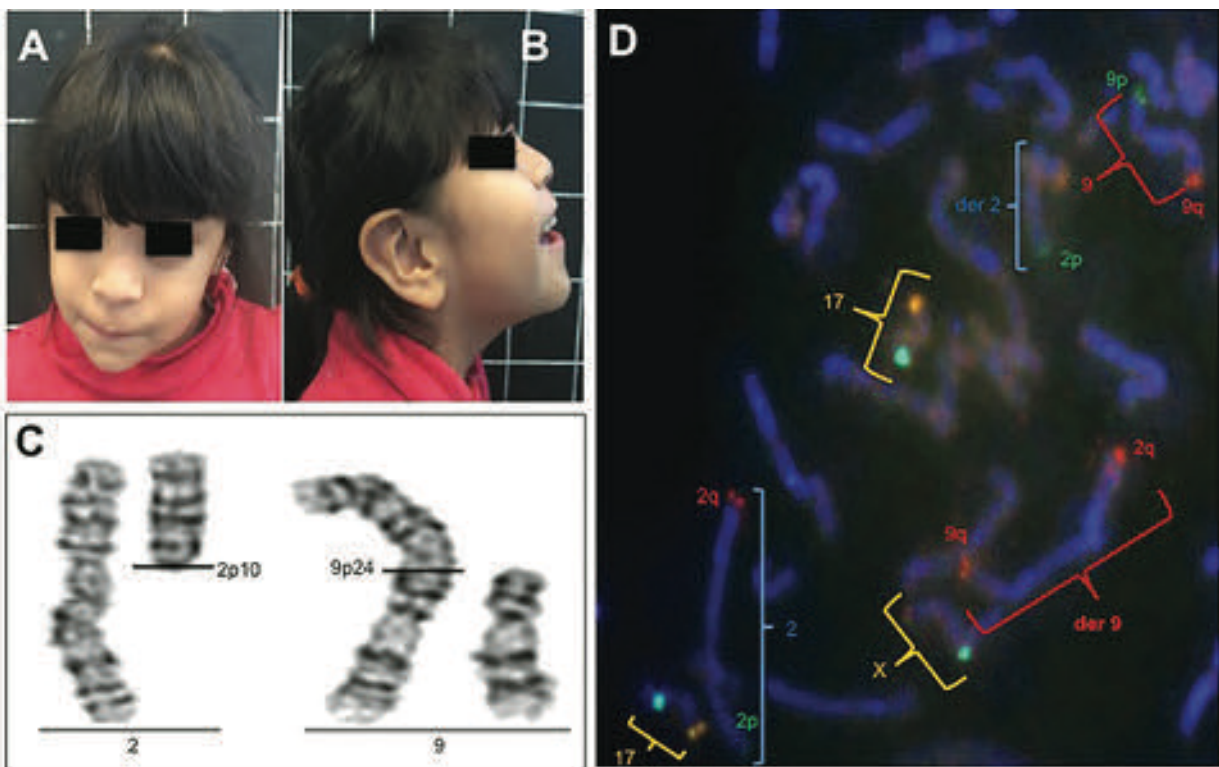
final de la paciente fue 46,XX,der(9)t(2;9)(q31;p22) mat. El abuelo y el bisabuelo maternos resultaron portadores de la translocación y, en ellos, se realizó un análisis con FISH (ToTelVysion, Vysis, Abbott Park, ILL, USA) (Figura 1.F).

Caso 2

Niña de 5 años y 11 meses de edad, tercera gestación de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos; hermana de 11 años de edad con parálisis cerebral infantil. Embarazo con amenaza de aborto a los tres meses, infección de vías urinarias en el quinto mes y circular de cordón al cuello diagnosticada por ecografía obstétrica. Obtenida por cesárea a las 35 semanas de gestación con un peso de 2780 g (percentil 10), talla de 46 cm (percentil 10) y puntaje de Apgar 8/9. Referida por retraso de lenguaje afásico y moderado del desarrollo, atrofia cortical diagnosticada por resonancia magnética de encéfalo, talla baja y endotropía

bilateral. Al momento de la exploración física, se encontró peso de 18,5 kg (percentil 10), talla de 107 cm (percentil 3), edad aparente menor que la cronológica, cráneo tendiente a la plagiocefalia, cejas pobladas y arqueadas, fisuras palpebrales ascendentes, punta nasal bulbosa, narinas antevertidas, hoyuelos retroauriculares izquierdos, *filtrum* largo, labios delgados, teletelia y genitales externos femeninos (Figuras 2.A y 2.B) (Tabla 1). El cariotipo reportó una translocación aparentemente balanceada entre los brazos cortos de los cromosomas 2 y 9: 46,XX,t(2;9)(p10;p24) (Figura 2.C). El cariotipo de ambos padres fue normal, por lo que la alteración se consideró *de novo*. El análisis por FISH con sondas subtelméricas de los cromosomas 2 y 9 en metafases de la propósa demostró la ausencia de la región subtelmérica 9p con cariotipo 46,XX,t(2;9)(p10;p24)del(9)(p24) (Figura 2.D), que correspondió a un rearrreglo no balanceado: la región q31-qter del brazo largo del cromosoma 2

FIGURA 2. Caso 2.



A, B: Fenotipo de la propósa; nótese las fisuras palpebrales ascendentes, punta nasal bulbosa, narinas antevertidas, *filtrum* largo y labios delgados. C: Cariotipo parcial con técnica de bandas GTG de la propósa. Se muestran la translocación t(2;9) y los puntos de ruptura. D: Análisis por FISH con sondas subtelméricas de los cromosomas 2 y 9 (ToTelVysion™, Vysis Abbott Laboratories, Abbott Park, ILL, USA). Se señalan los cromosomas 2 y 9 normales y los derivados que corresponden a la t(2;9) con señales verdes para 2p y 9p y, en rojo, para 2q y 9q, que demuestran la pérdida de la región 9p24-pter.

se translocó a la región distal del brazo corto del cromosoma 9 con delección de la región p24-pter de este último.

DISCUSIÓN

La frecuencia de alteraciones de los cromosomas 2 y 9 en el período analizado fue baja, con más alteraciones del 9 en una relación 4:1. La monosomía 9p presenta RDPM, trigonocefalia, puente nasal deprimido, *filtrum* largo, cuello corto y alado, y anomalías genitales. Las alteraciones genitales y/o de gónadas se han observado en individuos masculinos con la delección de 9p24.3-pter, que incluye los genes *DMRT*.⁶ Establecer la correlación genotipo-fenotipo para la monosomía 9p es compleja por la variación en los puntos de ruptura y la participación de regiones trisómicas derivadas de otros cromosomas.^{7,8} La paciente 1 presentó malformaciones congénitas por ganancia de material genético en 2q31-2qter y pérdida en 9p22-9pter, alteraciones secundarias a la formación de un ovocito desbalanceado por segregación adyacente 1 de la translocación materna. La trisomía 2q presenta anomalías craneofaciales (braquicefalia, región frontal prominente, hipertelorismo, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, *filtrum* largo, pabellones auriculares de implantación baja, comisuras labiales descendentes, micrognatia) y alteraciones sistémicas, como RDPM, hipotonía, malformaciones cardíacas, urinarias y del tracto gastrointestinal.⁹ El fenotipo de la paciente correspondió a la trisomía 2q, con braquicefalia, región frontal prominente, comisuras labiales descendentes y alteraciones cardíacas y urinarias, que resultó letal por la extensión del material trisómico del cromosoma 2. La paciente también presentó fenotipo compatible con la monosomía 9p; sin embargo, no tuvo trigonocefalia, hipertelorismo, epicanto, cuello corto y alado, hipotonía ni alteraciones genitales.

En el segundo caso, la paciente tuvo una monosomía 9p24 pura. Las características en la paciente y en los casos ya reportados^{7,10-12} fueron RDPM, cejas arqueadas, narinas antevertidas, punta nasal bulbosa, anomalía de pabellones auriculares, *filtrum* largo y labio superior delgado. La paciente también presentó talla baja, plagiocefalia, fisuras palpebrales ascendentes, estrabismo, teletelia, dedos largos y malformación del sistema nervioso central.

En los dos casos aquí descritos, hubo pérdida de 9p24, región relacionada con alteraciones del desarrollo sexual por genes sensibles a dosis,

como *DMRT*, necesarios para la formación de testículos en individuos XY y para la función ovárica en individuos XX.¹² *DMTR* tiene expresión gonadal sexual específica; el desarrollo testicular alterado y la feminización XY ocurren cuando este gen se encuentra en estado hemicigoto.¹³ En las pacientes expuestas, no hubo alteraciones genitales y/o gonadales, lo que podría deberse a que estas son más frecuentes en individuos masculinos.^{6,14}

No se ha encontrado alguna característica clínica presente en todos los casos de monosomía 9p24.^{7,10-12} Las pacientes expuestas compartían la malformación del sistema nervioso central, narinas antevertidas, anomalías en pabellones auriculares y *filtrum* largo. Su comparación es complicada, ya que, en el primer caso, la región perdida de 9p era más extensa y su fenotipo se debía en forma predominante a la trisomía 2q31-qter. Es interesante que, en esta revisión, se hayan identificado dos casos de monosomía 9p secundarias a una translocación con el cromosoma 2, pues son poco frecuentes.^{6,7,10-12,15}

El asesoramiento genético del caso 1 con madre portadora balanceada de t(2;9) incluyó el riesgo teórico por embarazo de presentar abortos (33%), hijos con malformaciones por monosomías o trisomías relacionadas con la translocación (33%), portadores balanceados de la translocación sanos en fenotipo (16%) o sanos en genotipo y fenotipo (16%). El riesgo de recurrencia para el caso 2 fue similar al de la población general por ser *de novo*.

CONCLUSIONES

Las alteraciones estructurales de los cromosomas 2 y/o 9 en nuestra Institución fueron pocas, con mayor frecuencia en el cromosoma 9 y derivados de translocaciones recíprocas. El análisis de nuestros casos amplía la correlación genotipo-fenotipo de la monosomía 9p con nuevos datos clínicos, como talla baja, plagiocefalia, fisuras palpebrales ascendentes, estrabismo, teletelia, dedos largos y malformación del sistema nervioso central. Se resalta la importancia del diagnóstico cromosómico para el manejo y asesoramiento genético de estos casos. ■

REFERENCIAS

1. Martin CL, Ledbetter D. Chromosomal Microarray Testing for Children with Unexplained Neurodevelopmental Disorders. *JAMA* 2017; 317(24):2545.
2. Kaiser-Rogers K, Rao KW. Structural chromosome rearrangements. En: Gersen S, Keagle M (eds.). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. 3th ed. New York: Springer; 2013. Págs.159-61.

3. Midro AT, Zollino M, Wiland E, et al. Meiotic and pedigree segregation analyses in carriers of t(4;8)(p16;p23.1) differing in localization of breakpoint positions at 4p subband 4p16.3 and 4p16.1. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(2):189-97.
4. Swinkels ME, Simons A, Smeets DF, et al. Clinical and cytogenetic characterization of 13 Dutch patients with deletion 9p syndrome: Delineation of the critical region for a consensus phenotype. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(11):1430-8.
5. Durmaz CD, Yazarbaş K, Kutlay NY, et al. Unusual Chromosomal Rearrangement Resulted in Interstitial Monosomy 9p: Case Report. *Cytogenet Genome Res* 2016; 148(1):19-24.
6. Barbaro M, Balsamo A, Anderlid BM, et al. Characterization of deletions at 9p affecting candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MLPA. *Eur J Med Genet* 2009; 17(11):1439-47.
7. Onesimo R, Orteschi D, Scalzone M, et al. Chromosome 9p deletion syndrome and sex reversal: Novel findings and redefinition of the critically deleted regions. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(9):2266-71.
8. Sirisena ND, Wijetunge UK, de Silva R, et al. Child with deletion 9p syndrome presenting with craniofacial dysmorphism, developmental delay, and multiple congenital malformations. *Case Rep Genet* 2013; 2013:785830.
9. Angle B, Hersh JH, Yen F, et al. Case of partial duplication 2q3 with characteristic phenotype: rare occurrence of an unbalanced offspring resulting from a parental pericentric inversion. *Am J Med Genet* 2000; 91(2):126-30.
10. Hauge X, Raca G, Cooper S, et al. Detailed characterization and clinical correlations in 10 patients with distal deletions of chromosome 9p. *Genet Med* 2008; 10(8):599-611.
11. Veitia RA, Nunes M, Quintana-Murci L, et al. Swyer syndrome and 46,XY partial gonadal dysgenesis associated with 9p deletions in the absence of monosomy-9p syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63(3):901-5.
12. Vinci G, Chantot-Bastarud S, El Houate B, et al. Association of deletion 9p, 46, XY gonadal dysgenesis and autistic spectrum disorder. *Mol Hum Reprod* 2007; 13(9):685-9.
13. Smith CA, McClive PJ, Western PS, et al. Conservation of a sex-determining gene. *Nature* 1999; 402(6762):601-2.
14. Abreu LS, Brassesco MS, Moreira ML, et al. Case report. Familial balanced translocation leading to an offspring with phenotypic manifestations of 9p syndrome. *Genet Mol Res* 2014; 13(2):4302-10.
15. Ledig S, Hiort O, Scherer G, et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: Evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 2010; 25(10): 2637-46.

Síndrome de Netherton: el caso de un recién nacido con insuficiencia respiratoria

Netherton syndrome: A neonatal case with respiratory insufficiency

Dra. Emel Okulu^a, Dr. Gaffari Tunc^a, Prof. Dr. Omer Erdeve^a, Dra. Yelda Mumcu^b, Prof. Dra. Begum Atasay^a, Prof. Dr. Erdal Ince^c y Prof. Dra. Saadet Arsan^a

RESUMEN

El síndrome de Netherton (SN) es una enfermedad autosómica recesiva, muy poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de eritrodermia ictiosiforme congénita, anomalías capilares y manifestaciones atópicas. Este síndrome es consecuencia de una mutación recesiva en el gen *SPINK5*. Las manifestaciones del síndrome de SN varían considerablemente entre las personas que lo padecen. Aquí informamos el caso de un recién nacido que presentaba insuficiencia respiratoria grave, hipotermia y eritrodermia, al que se le diagnosticó SN, confirmado mediante pruebas genéticas moleculares.

Palabras clave: recién nacido, síndrome de Netherton, insuficiencia respiratoria.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e609>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e609>

Cómo citar: Okulu E, Tunc G, Erdeve O, et al. Síndrome de Netherton: el caso de un recién nacido con insuficiencia respiratoria. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e609-e611.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Netherton es una enfermedad autosómica recesiva grave, muy poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de eritrodermia ictiosiforme congénita, una anomalía capilar conocida como "tricoloris invaginata" y manifestaciones atópicas. Algunos informes recientes muestran que el gen *SPINK5* codifica el inhibidor linfocitario tipo Kazal (LEKTI),

una proteína localizada en la capa granular y la capa espinosa más externa de la epidermis, y también en las capas más diferenciadas de todos los epitelios estratificados.^{1,2}

En el presente documento informamos sobre el caso de un paciente recién nacido con SN, que presentó eritrodermia generalizada e hipotermia, y requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés).

A propósito de un caso

Un varón de 3300 g nació con 39 semanas de gestación por cesárea repetida, con puntajes de Apgar de 6 y 8 al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. Este bebé fue el segundo hijo de padres no consanguíneos, tras un embarazo sin complicaciones. Recibió asistencia respiratoria con presión positiva en la sala de partos. No se observó meconio en el momento del parto. El lactante desarrolló dificultad respiratoria que empeoró en los minutos siguientes, y se lo intubó. Se administró surfactante en dos ocasiones a fin de mejorar la oxigenación debido al aspecto de vidrio esmerilado de la radiografía de tórax. El análisis en serie de los gases en sangre mostró hipoxemia persistente, y el lactante fue derivado a nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para que se evaluara si necesitaba ECMO.

Al ingresar a nuestra UCIN, el lactante presentaba hipotermia grave (temperatura corporal: 32 °C) y bradicardia, además de insuficiencia respiratoria. Se registraron cabello, cejas y pestañas finos y frágiles, y eritrodermia de tipo psoriasiforme generalizada en todo el cuerpo (*Figura 1*). Excepto para la hipoxemia, los resultados de laboratorio no eran específicos al momento del ingreso. La ecocardiografía mostraba hipertensión pulmonar leve, sin anomalías estructurales. El examen del cabello mediante microscopía óptica fue notable para la característica de "tricoloris invaginata", coincidente con el diagnóstico clínico de SN (*Figura 2*), y las pruebas genéticas moleculares mostraron una mutación homocigota IVS17-1G>A (c.1608-1G>A) del gen *SPINK5*.

- Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Ankara, Turquía.
- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Ankara TOBB ETU Hospital, Ankara, Turquía.
- Departamento de Pediatría, División de Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina de Ankara Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia: Dra. Emel Okulu: emelokulu@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-9-2017

Aceptado: 31-1-2018

Fue posible mantener la normotermia del lactante, y al quinto día de vida se lo extubó. El segundo día desarrolló hipernatremia (165 mEq/L, N:133-145 mEq/L), que se resolvió con tratamiento con líquidos intravenosos. El eritroderma exfoliativo mejoró con el uso continuo de aquaphor tópico. Durante el seguimiento, recibió tratamiento con broncodilatadores debido a que presentó síntomas de bronquiolitis, y fue dado de alta a los 25 días de vida con tratamiento tópico de la piel.

En este momento, el bebé tiene cinco meses. Ingresó al hospital con infección vírica de las vías respiratorias bajas y fue tratado con broncodilatadores. Aún presenta eritrodermia generalizada con descamación, para la que recibe tratamiento tópico. Está en el programa de seguimiento del Departamento de Inmunología Pediátrica. Con miras a un próximo embarazo, la familia recibió asesoramiento genético y se les sugirió pedir un diagnóstico genético prenatal.

FIGURA 1. Paciente con cabello fino y eritrodermia



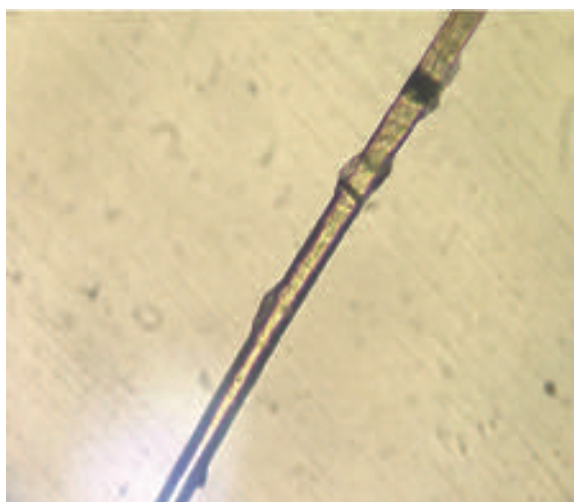
DISCUSIÓN

El síndrome de Netherton es una enfermedad autosómica recesiva, muy poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de anomalías capilares y cutáneas. Se ha calculado su incidencia en 1 cada 200 000, y podría ser la causa del 18% de los casos de eritrodermia congénita.³ El paciente que describimos aquí presentaba las características típicas del síndrome de Netherton: eritrodermia, cabello de bambú, síntomas respiratorios e hipernatremia con mutación del gen *SPINK5*.

Macknet et al., informaron sobre el caso de un lactante con SN que fue tratado con ECMO por una hipertensión pulmonar persistente que se supuso secundaria a una bronconeumonía debido al líquido amniótico espeso, que contenía células epidérmicas exfoliadas.⁴ Nuestro paciente fue intubado, recibió surfactante enseguida después de nacer y fue derivado a nuestra unidad para recibir tratamiento con ECMO. Dada la hipertensión pulmonar leve, el lactante fue tratado con terapias convencionales. En nuestra opinión, la aspiración de líquido amniótico con células epidérmicas descamadas fue lo que provocó la neumonía y la insuficiencia respiratoria.

El gen causante del síndrome de Netherton se identificó en el cromosoma 5q32; se denomina *SPINK5* (inhibidor de una serina proteasa, tipo Kazal-5), y codifica para un inhibidor de las proteasas serinas llamadas LEKTI.^{2,5} Chavanas et al. informaron la primera mutación del *SPINK5*⁵

FIGURA 2. Tricorrexis invaginada del cabello del paciente visto a través de microscopía óptica



y, hasta hoy, se han registrado 80 mutaciones distintas en regiones exónicas e intrónicas.⁶ Nuestro paciente era homocigoto para la mutación en el sitio de corte y empalme del intrón 17 (1608-1G→A). Esta mutación había sido identificada previamente en un paciente francés de 8 años que presentó eritrodermia al nacer, tricorrexis invaginada, manifestaciones atópicas, retraso del crecimiento, infecciones recurrentes y enteropatía.⁷

En la actualidad, no hay tratamientos comprobados ni consensuados. El tratamiento de las lesiones cutáneas consiste en emolientes, antihistamínicos, antibióticos y corticoesteroides locales.⁶ Se han informado casos de éxito cuando se administró tratamiento con anticuerpos monoclonales a pacientes adultos con SN.^{8,9} Nuestro paciente ha recibido tratamiento solo con emolientes y antibacterianos tópicos.

En conclusión, nuestro paciente es uno de los casos muy poco frecuentes que presentan insuficiencia respiratoria al nacer y cuyas características denotan SN, como las anomalías cutáneas y capilares confirmadas con mutación del gen *SPINK5*. En los recién nacidos, el diagnóstico de síndrome de Netherton es todo un desafío. La enfermedad muestra una amplia variedad de fenotipos clínicos. El diagnóstico precoz es fundamental, dado que esta enfermedad está asociada con complicaciones potencialmente mortales. El diagnóstico prenatal es especialmente importante cuando existen antecedentes familiares de SN y consanguinidad. ■

REFERENCIAS

1. Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12(19):2417-30.
2. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in *SPINK5*, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25(2):141-2.
3. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, et al. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000;136(7):875-80.
4. Macknet CA, Morkos A, Job L, et al. An infant with Netherton syndrome and persistent pulmonary hypertension requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Dermatol* 2008;25(3):368-72.
5. Chavanas S, Garner C, Bodemer C, et al. Localization of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32, by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):914-21.
6. Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton syndrome: a genotype-phenotype review. *Mol Diagn Ther* 2017;21(2):137-52.
7. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of *SPINK5* mutations in 21 families. *J Invest Dermatol* 2002;118(2):352-61.
8. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2016;38(2):162-6.
9. Roda A, Mendonça-Senches M, Travassos AR, et al. Infliximab therapy for Netherton syndrome. A case report. *JAAD Case Rep* 2017;3(6):550-2.

Netherton syndrome: a neonatal case with respiratory insufficiency

Emel Okulu, M.D.^a, Gaffari Tunc, M.D.^a, Omer Erdeve, Prof^a, Yelda Mumcu, M.D.^b, Begum Atasay, Prof^a, Erdal Ince, Prof^c and Saadet Arsan, Prof^a

ABSTRACT

Netherton syndrome (NS) is a rare, autosomal recessive disease characterized with congenital ichthyosiform erythroderma, hair abnormality and atopic manifestations. This syndrome is caused by recessive mutation in the *SPINK5* gene. Disease manifestations vary considerably among NS individuals. We report a newborn presented with severe respiratory insufficiency, hypothermia and erythroderma, was diagnosed as having NS and confirmed with molecular genetic testing.

Key words: Infant newborn, Netherton syndrome, respiratory insufficiency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e609>

To cite: Okulu E, Tunc G, Erdeve O, et al. Netherton syndrome: a neonatal case with respiratory insufficiency. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e609-e611.

INTRODUCTION

Netherton syndrome (NS) is a rare, severe, autosomal recessive disease characterized with congenital ichthyosiform erythroderma, hair abnormality known as 'trichorrhexis invaginata', and atopic manifestations. Recent reports have shown that the gene *SPINK5* encodes lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI), a protein localized in the granular and uppermost spinous layers of epidermis as well as in the most differentiated layers of all stratified epithelia.^{1,2}

- Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.
- Neonatal Intensive Care Unit, Ankara TOBB ETU Hospital, Ankara, Turkey.
- Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Ankara University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Emel Okulu, M.D.: emelokulu@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-21-2017

Accepted: 1-31-2018

We herein report a newborn NS patient with generalized erythroderma and hypothermia who required invasive respiratory support and was referred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

CASE REPORT

A 3300 g male newborn was born at 39 weeks' gestation by repeat cesarean section with Apgar scores 6 and 8 at 1' and 5' minutes, respectively. He was the second child of nonconsanguineous parents after an uncomplicated pregnancy. He received positive pressure ventilation at delivery room. No meconium was noted at the time of delivery. The infant developed respiratory distress which worsened in following minutes and was intubated. Surfactant was administered twice for the ground-glass appearance at chest radiograph to improve oxygenation. The serial blood gas analysis demonstrated persistent hypoxemia and the infant was referred to our neonatal intensive care unit (NICU) to be evaluated for ECMO support.

On admission to our NICU, the infant had severe hypothermia (body temperature: 32 °C) and bradycardia in addition to respiratory failure. Fine and fragile scalp hair, eyebrows and eyelashes, generalized psoriasiform type erythroderma on whole body were recorded (Figure 1). Laboratory findings except hypoxemia were not specific on admission. Echocardiography demonstrated mild pulmonary hypertension without structural abnormality. Light microscopic examination of scalp hair was remarkable for the characteristic 'trichorrhexis invaginata' consistent with the clinical diagnosis of NS (Figure 2), and molecular genetic testing resulted in a homozygous mutation IVS17-1G>A (c.1608-1G>A) of the *SPINK5* gene.

The infant could be kept normothermic and was extubated on postnatal 5th day. He developed hypernatremia (165 mEq/L, N:133-145 mEq/L) on the 2nd day which resolved with intravenous fluid therapy. The exfoliative erythroderma has improved with continued use of topical aquaphor. He was treated with bronchodilators

due to bronchiolitis symptoms on follow-up and was discharged on postnatal 25th day with only topical skin care.

The infant is 5-months age at the present. He was admitted to hospital with lower respiratory tract viral infection and treated with bronchodilators. He still has generalized erythroderma with desquamation managed with topical care. He is in the follow-up program of the Department of Pediatric Immunology. Genetic counseling was given and prenatal genetic diagnosis was suggested to family for next pregnancy.

DISCUSSION

Netherton syndrome, is a rare autosomal recessive disease with skin and hair abnormalities. Incidence has been estimated at 1 in 200,000, and it could account up to 18% of congenital erythrodermas.³ The patient we report here manifested the typical features of NS as erythroderma, bamboo hair, respiratory symptoms and hypernatremia with *SPINK5* gene mutation.

FIGURE 1. The patient with fine scalp hair and erythroderma

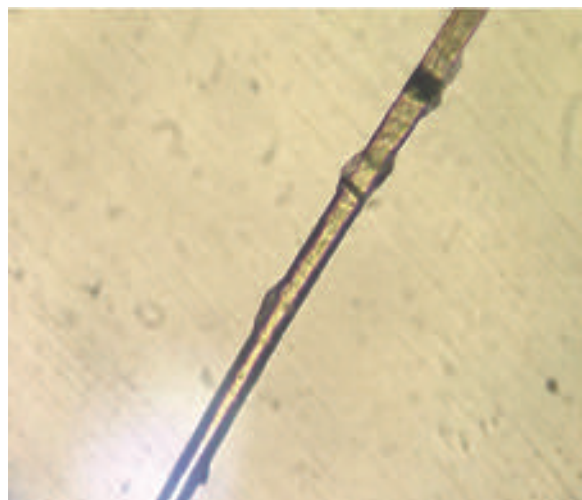


Macknet et al. reported an infant with NS who received ECMO treatment for persistent pulmonary hypertension that was speculated to be secondary to bronchopneumonia due to thick amniotic fluid containing exfoliated epidermal cells.⁴ Our patient was intubated, received surfactant shortly after birth, and referred to our unit for ECMO treatment. Due to mild pulmonary hypertension the infant was treated with conventional therapies. We thought that aspiration of the amniotic fluid containing desquamated epidermal cells caused pneumonia and respiratory insufficiency.

The gene for Netherton syndrome has been identified on chromosome 5q32, named *SPINK5* (serine protease inhibitor, Kazal type-5), and encodes an inhibitor of serine proteases called LEKTI.^{2,5} Chavanas et al. have reported the first mutation of *SPINK5*,⁵ and today 80 different mutations in exonic and intronic regions were reported.⁶ Our patient was homozygous for the intron 17 splice site mutation (1608-1G→A). This mutation was previously defined in an 8-years old French patient with erythroderma at birth, trichorrhexis invaginata, atopic manifestations, failure to thrive, recurrent infections and enteropathy.⁷

Currently, there is no proven cure or consensus on treatments. Treatment of the skin lesions consists of emollients, antihistamines, antibiotics and topical corticosteroids.⁶ The successful treatment with monoclonal antibody therapies of adult patients with NS have been reported.^{8,9} Our patient has been treated only with emollients and topical antibacterial.

FIGURE 2. Trichorrhexis invaginata at light microscopy of the patient's scalp hair



In conclusion, our patient is one of the rare cases presented with respiratory failure at birth and exhibited characteristic findings of NS as skin and hair abnormalities confirmed with *SPINK5* gene mutation. Making the diagnosis of Netherton syndrome is challenging in a neonate. The disease has a wide variety of clinical phenotypes. Early diagnosis is essential because of the association of the disease with life threatening complications. It is crucial for prenatal diagnosis in cases of a family history of NS and when consanguinity is implied. ■

REFERENCES

1. Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet.* 2003;12(19):2417-30.
2. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in *SPINK5*, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(2):141-2.
3. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, et al. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol.* 2000;136(7):875-80.
4. Macknet CA, Morkos A, Job L, et al. An infant with Netherton syndrome and persistent pulmonary hypertension requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(3):368-72.
5. Chavanas S, Garner C, Bodemer C, et al. Localization of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32, by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet.* 2000;66(3):914-21.
6. Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton syndrome: a genotype-phenotype review. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(2):137-52.
7. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of *SPINK5* mutations in 21 families. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):352-61.
8. Yalcin AD. A case of netherton syndrome: successful treatment with omalizumab and pulse prednisolone and its effects on cytokines and immunoglobulin levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016;38(2):162-6.
9. Roda A, Mendonça-Senches M, Travassos AR, et al. Infliximab therapy for Netherton syndrome. A case report. *JAAD Case Rep.* 2017;3(6):550-2.

Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico

Methemoglobinemia due to Dapsone: a pediatric case report

Dra. Ayelén Paccor^a, Dra. Mariana Matsuda^a, Dra. Cintia Capurso^a, Dra. Elizabeth Rizzo^a y
Dra. M. Celeste Larroca^a

RESUMEN

La metahemoglobinemia es una patología caracterizada por la presencia de altas concentraciones de metahemoglobina en sangre. Esta es una forma oxidada de la hemoglobina, muy afín al oxígeno, que es incapaz de cederlo a los tejidos. Es una entidad poco frecuente, con baja sospecha diagnóstica. Aunque puede ser congénita en recién nacidos con cianosis, es más frecuente la adquirida por fármacos y tóxicos. En la Argentina, no se conoce la incidencia real de esta patología. El objetivo es comunicar un caso de metahemoglobinemia en una paciente pediátrica que ingresó al Hospital Magdalena V. de Martínez con cianosis en la cara y las extremidades, en mal estado general, con el antecedente de ingesta de varios comprimidos de dapsona, y se constató concentración sérica de metahemoglobina del 35%. El tratamiento consistió en la administración endovenosa de azul de metileno. Su evolución fue favorable.

Palabras clave: metahemoglobinemia, pediatría.

ABSTRACT

Methemoglobinemia is a condition characterized by a high blood concentration of methemoglobin. Methemoglobinemia is a disorder that occurs when hemoglobin in the blood is oxidized to form methemoglobin, rendering it unable to transport oxygen. Although it can be congenital in cyanotic newborn, it is more often an adverse medication effect. The aim is to report a pediatric methemoglobinemia case, assisted in Magdalena V. de Martínez Hospital, with cyanosis in face and limb, in poor condition, that consumed dapsone accidentally. Her methemoglobin concentration was 35%. Intravenous methylene blue was administered with favorable outcome.

Key words: methemoglobinemia, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e612>

Cómo citar: Paccor A, Matsuda M, Capurso C, et al. Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e612-e615.

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia es una patología caracterizada por la presencia de altas concentraciones de metahemoglobina en sangre. Esta es una forma oxidada de la hemoglobina, muy afín al oxígeno, que es incapaz de cederlo a los tejidos.¹ Es una entidad poco frecuente, con baja sospecha diagnóstica.² Aunque puede ser congénita en recién nacidos con cianosis, es más frecuente la adquirida por fármacos y tóxicos.³ En la Argentina, no se conoce la incidencia real de esta patología.

Se describe el caso de una paciente pediátrica internada en nuestro Hospital con diagnóstico de metahemoglobinemia.

REPORTE DEL CASO

Paciente de 7 años de edad, previamente sana, que ingresó a la Guardia por presentar un episodio de vómito, cianosis peribucal y acrocianosis con desaturación periférica (Figuras 1 y 2). Al momento del examen físico, se encontraba en mal estado general, febril, despierta, reactiva y conectada, sin dificultad respiratoria. Signos vitales: saturación periférica (SatO₂) de 79%, frecuencia cardíaca (FC) de 110 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria (FR) de 24 respiraciones por minuto (rpm), tensión arterial (TA) de 140/90 mmHg. Como primer diagnóstico, se planteó un cuadro de sepsis, por lo que se realizó la expansión con solución fisiológica, administración de oxígeno al 100% y se medicó con ceftriaxona a razón de 80 mg/kg/día, con la toma previa de análisis de laboratorio, hemocultivos y urocultivo.

Frente a la persistencia de la cianosis sin mejoría de la SatO₂ a pesar de la administración de oxígeno suplementario, con un análisis de laboratorio de bajo riesgo, se planteó la posibilidad de una causa cardíaca, por lo que se realizó

a. Hospital Zonal de Agudos "Magdalena V. de Martínez",
Pacheco, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Ayelén Paccor: ayelenpaccor@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-10-2017
Aceptado: 19-2-2018

un electrocardiograma y un ecocardiograma que resultaron normales, con pulsos centrales y periféricos presentes y simétricos. Habiendo descartado la causa infecciosa y cardíaca de la cianosis, se realizó una interconsulta al Servicio de Toxicología, quienes sugirieron el dosaje de metahemoglobina en sangre.

Ante la posibilidad de intoxicación, se realizó una anamnesis dirigida a los familiares de la niña, quienes negaron la existencia de medicamentos en su domicilio, pero, con la sospecha de que la niña había ingerido algún fármaco, se realizó una interconsulta con el Servicio de Salud Mental y Servicio Social.

Se obtuvo una metahemoglobinemia de 35% con presión arterial de oxígeno (PaO_2) de 94%, por lo que se inició el tratamiento con azul de metileno endovenoso, con controles de laboratorio posadministración (Tabla 1).

Una vez confirmada la causa de la metahemoglobinemia, se suspendió el tratamiento antibiótico. En conjunto con el Servicio de Salud Mental, se habló con la niña, quien admitió haber ingerido varios comprimidos de dapsona. El fármaco había sido indicado a su madre, positiva para virus de la inmunodeficiencia humana, como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

Luego de la primera infusión de azul de metileno, disminuyó la cianosis y se obtuvo una saturación periférica de 93%, con control de gas arterial con SatO_2 de 96%, metahemoglobina de 12,5%. Se realizaron dos nuevas infusiones de azul de metileno y se obtuvo un valor de metahemoglobina de 8,2%. A las 48 h de su ingreso, la cianosis se acentuó nuevamente, con marcada desaturación periférica. Se realizó un

nuevo dosaje de metahemoglobina con un valor de 14,7%. Por ello, se consultó nuevamente al Servicio de Toxicología, quienes indicaron carbón activado seriado y leche de magnesia, debido a que la dapsona poseía circulación enterohepática, y una nueva dosis de azul de metileno (Figura 3).

Luego de 7 días de internación, la niña evolucionó favorablemente, sin cianosis ni desaturación, con dosaje de metahemoglobina de 1,2%. Se dieron pautas de alarma, pautas de prevención de accidentes y se otorgó su egreso hospitalario, con seguimiento por los servicios de Pediatría, Salud Mental, Servicio Social y Toxicología.

DISCUSIÓN

La metahemoglobinemia por dapsona es el resultado de una intoxicación aguda secundaria a la ingesta accidental o al intento de suicidio. En varios estudios multicéntricos, la dapsona ha sido la primera causa de metahemoglobina inducida por drogas.¹

La dapsona (4,4'-diamino-difenil sulfona) es un antibiótico de la familia de las sulfas y un potente antiinflamatorio que inhibe la síntesis de folatos.⁴ Es metabolizada en el hígado por la vía del citocromo P450 a un potente oxidante que es responsable de su efecto adverso hematológico (anemia hemolítica y metahemoglobinemia).⁵

El valor fisiológico de la metahemoglobina en sangre es de 0-2%.⁶ Los niños pequeños con metahemoglobinemia se presentan con cianosis que no responde al aporte de oxígeno suplementario. Otros síntomas son disnea,

FIGURA 1. Palidez facial y cianosis peribucal y de mucosas

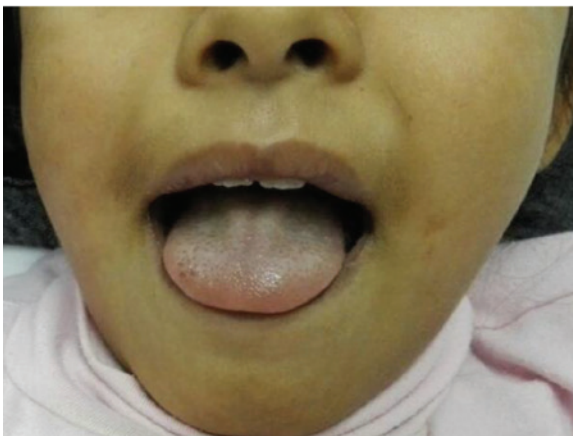


FIGURA 2. Cianosis acral



náuseas y taquicardia cuando los niveles de metahemoglobina son iguales a 30% o mayores. Letargia, estupor y deterioro de conciencia ocurren cuando los niveles alcanzan el 55%. Los niveles mayores pueden causar arritmias y falla circulatoria. La anemia hemolítica y

la metahemoglobinemia puede ser inducida por drogas, especialmente, por la exposición a dapsona, sulfasalazina o fenacetina.⁷

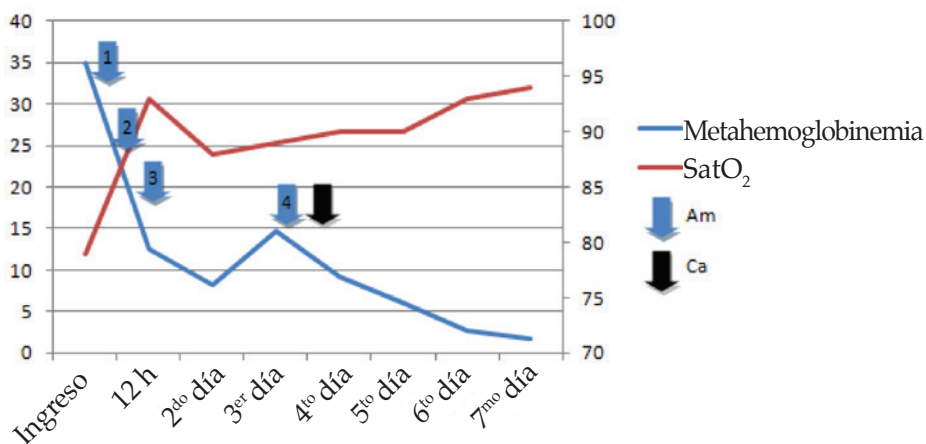
Altas concentraciones de metahemoglobina le dan un aspecto marrón achocolatado a la sangre. Los pacientes con metahemoglobinemia pueden

TABLA 1. Hallazgos de laboratorio durante la internación. Presión parcial de oxígeno (PO₂), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), saturación periférica de oxígeno (SatO₂), azul de metileno (Am)

Estudio	Inicial	A las 8 h	A las 12 h	2 ^{do} día	3 ^{er} día	4 ^{to} día	5 ^o día	6 ^{to} día	7 ^{mo} día
Recuento de GB	11 600				113 000				
Hemoglobina (mg/dl)	14,2				13,8				
Hematocrito (%)	43				42				
Plaquetas (por mm ³)	286 000				304 000				
Glucemia (mg/dl)	81	99			82				
Urea (mg/dl)	28				36				
Creatinina (mg/dl)	0,56				0,59				
pH	7,41	7,44	7,41	7,4	7,41	7,4	7,43		
PO ₂ (mmHg)	20	78	36	93	128	85	136		
PCO ₂ (mmHg)	37	33	38	37	39	46	34		
Bicarbonato (mmol/L)	23,5	22,4	24,1	22,9	24,7	28,5	22,6		
Exceso de bases (mmol/L)	-0,8	-1,2	-0,4	-1,6	0,1	3,3	-1,3		
Saturación de oxígeno (%)	33	96	70	97	99	96	99		
Sodio (mEq/L)	136	136	138	136	132	134	135		
Potasio (mEq/L)	3,9	3,8	3,7	4,1	4,4	4,4	3,9		
Cloro (mEq/L)	105	104	105	106	102				
PCR (mg/dl)	1,6								
Metahemoglobina (%)	35	12,5	8,2		14,7	9,2	6	2,8	1,2
SatO ₂ (%)	76	93	88	88	90	90	87	93	94
Infusión de Am	x	x	x		x				

GB: glóbulos blancos; PCR: proteína C reactiva.

FIGURA 3. Comparación entre valores de metahemoglobinemia y saturación periférica de oxígeno



Se comparan los valores de metahemoglobinemia y SatO₂ en relación con la administración de azul de metileno (Am) y carbón activado (Ca). Se evidencia una marcada respuesta después de la primera dosis y luego el efecto rebote a las 12 h de la 3.^{era} dosis.

tener la presión parcial de oxígeno normal. La saturación medida por oxímetro de pulso es falsamente elevada.⁸

El tratamiento de primera línea para la metahemoglobinemia inducida por drogas es la infusión de azul de metileno al 1% a razón de 1-2 mg/kg/dosis endovenoso, cuya acción depende de la reducción de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*; NADPH, por sus siglas en inglés) en los glóbulos rojos. Luego de la exposición al agente oxidante, el tratamiento debe ser considerado cuando la metahemoglobinemia es de 30% en pacientes asintomáticos y 20% en sintomáticos. Los pacientes con anemia o trastornos cardiorrespiratorios deben ser tratados con valores bajos de metahemoglobina.⁹ Otras opciones de tratamiento son la administración de ácido ascórbico y el uso de cámara hiperbárica, pero este último es controvertido.¹⁰

Algunas drogas, como dapsona, benzocaína, anilina, producen un efecto rebote en el cual la metahemoglobina aumenta los valores después de 4 a 12 horas del tratamiento con azul de metileno.¹¹ ■

REFERENCIAS

1. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(5):265-73.
2. Rishi M, Chaudhry S. Case 1: a blue infant with chocolate-coloured blood. *Paediatr Child Health* 2011; 16(6):332-4.
3. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34(5):646-56.
4. Ashurst JV, Wasson MN, Hauger W, et al. Pathophysiologic mechanisms, diagnosis, and management of dapsone-induced methemoglobinemia. *J Am Osteopath Assoc* 2010; 110(1):16-20.
5. Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia Case of the blue lady. *Can Fam Physician* 2013; 59(9):958-61.
6. Yawata Y, Ding L, Tanishima K, et al. New variant of cytochrome b5 reductase deficiency (b5Rkurashiki) in red cells, platelets, lymphocytes, and cultured fibroblasts with congenital methemoglobinemia, mental and neurological retardation, and skeletal anomalies. *Am J Hematol* 1992; 40(4):299-305.
7. Nelson KA, Hostetler MA. An infant with methemoglobinemia. *Hosp Physician* 2003; 39(2):31-8.
8. Rehman HU. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001; 175(3):193-6.
9. Price D. Methemoglobinemia. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (eds.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th ed. Old Tappan, NJ: Appleton & Lange; 1998. p.1507-23.
10. Eugeni L, Talamoni M. Dapsona. Sobredosis intencional. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(5):342.
11. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med* 1991; 324(3):169-74.

Embolismo arterial agudo como forma de presentación clínica inicial de una hidatidosis diseminada: reporte de un caso

Acute arterial embolism as the clinical presentation of a disseminated hydatidosis: case report

Dra. Estefanía Rossetti^a, Dra. Anabella Boto^b, Dr. Carlos González Cambaceres^c, Dra. Silvina Ruvinsky^d y Dr. Ezequiel Sagray^e

Colaboradores: Dra. María Centeno y Dra. Jessica López Marti, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

RESUMEN

La hidatidosis es una zoonosis producida por el parásito *Echinococcus granulosus*. En el ciclo zoonótico del parásito, el hombre es un huésped intermediario y sufre la enfermedad tras la ingesta de alimentos y agua contaminados por la materia fecal de animales infectados. En Argentina, la enfermedad constituye un problema importante de salud pública. Suele manifestarse con compromiso hepático y pulmonar. La afectación de otros órganos, que incluyen el corazón, es infrecuente.

Se presenta un caso de embolia arterial aguda como manifestación clínica inicial de una hidatidosis diseminada en un paciente pediátrico, a partir de la ruptura de un quiste hidatídico cardíaco.

Palabras clave: embolia y trombosis, equinococosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e616>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e616>

Cómo citar: Rossetti E, Boto A, González Cambaceres C, et al. Embolismo arterial agudo como forma de presentación clínica inicial de una hidatidosis diseminada: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e616-e620.

INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una infección parasitaria producida por las larvas del *Echinococcus granulosus*, que se transmite por la ingestión de alimentos infectados y que se caracteriza por formar quistes en órganos, como el hígado, el pulmón, etc.

La infección por *Echinococcus granulosus* tiene una distribución geográfica universal con descripción de casos en todos los continentes. En América del Sur, existe en la mayoría de los países, pero, en Argentina, Bolivia, Brasil, Perú y Uruguay, es prevalente y constituye un importante problema para la salud pública.¹

En Argentina, los casos de hidatidosis se distribuyen a lo largo de todo el territorio nacional, con mayor prevalencia en las zonas rurales, especialmente, en áreas de cría de ganado ovino y caprino. Se estima que el 30% del territorio nacional es asiento del ciclo zoonótico. Según el *Boletín integrado de vigilancia* 2017, en Argentina, durante los años 2016-2017, hubo 234 casos notificados y 116 confirmados. Las provincias con más casos notificados fueron Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos y Santa Fe.²

En los humanos, el compromiso es hepático en 67-89% de los casos y pulmonar en el 10-15% de los casos. La afectación de otros órganos, en conjunto, representa menos del 10% de los casos reportados. La afectación cardíaca es poco frecuente (0,05-2%) y la ruptura de un quiste hidatídico cardíaco con posterior siembra en diferentes órganos ha sido raramente reportada.¹

En el presente trabajo, se describe el caso de un paciente pediátrico con hidatidosis diseminada, que presentó un embolismo arterial agudo como manifestación clínica inicial de esta enfermedad.

REPORTE DEL CASO

Paciente de 15 años de edad, sexo masculino, oriundo de la localidad de Carmen de Areco,

a. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

b. Clínica Servicio de Emergencias.

c. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) 44.

d. Servicio de Epidemiología e Infectología. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Estefanía Rossetti: estefania.rossetti86@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-10-2017

Aceptado: 19-2-2018

provincia de Buenos Aires, que habitaba en una zona rural. Junto con su familia, faenaban sus propios animales y alimentaban con los restos a los perros del campo. Ingresó por dolor epigástrico, seguido de parestesias en el miembro inferior derecho de menos de 24 horas de evolución. El dolor fue aumentando de intensidad con las horas, y se agregó un cambio de coloración de todo el miembro inferior afectado con la presencia de palidez marmórea. Asociado a esto, el paciente refería cefalea intensa. Consultaron en el hospital zonal, donde se sospechó trombosis arterial aguda del miembro inferior derecho. Se administró una dosis de heparina endovenosa, hidrocortisona endovenosa y se realizó la derivación a un centro de mayor complejidad.

Al ingresar al Servicio de Emergencias del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", el paciente se encontraba en regular estado general, somnoliento, hemodinámicamente estable, eupneico y normotenso. Al momento del examen físico, presentaba ruidos cardíacos normofonéticos, sin soplos. Auscultación respiratoria sin particularidades. Abdomen blando, depresible, sin visceromegalias. Miembro inferior derecho doloroso, frío, pálido, con ausencia de pulsos femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio.

El diagnóstico inicial sugerido fue el de trombosis arterial aguda. Se solicitaron los siguientes exámenes complementarios:

- Ecografía doppler vascular; se observó una imagen ecogénica endoluminal en la arteria femoral común y femoral profunda derecha hasta el extremo proximal.
- Ecografía abdominal; se observó una imagen quística a nivel del polo superior del bazo, con diámetro de 11 * 10 * 10 cm. Hígado sin particularidades. Flujo aórtico conservado. (Figura N° 1).
- Tomografía de cerebro sin contraste: sistema ventricular sin dilatación, sin desviación de la línea media y sin masa visible.
- Análisis de laboratorio, que informaba leucocitosis (glóbulos blancos -GB-: 14 050/mm³) de predominio neutrofílico (neutrófilos: 13 340/mm³), con linfopenia (linfocitos: 453/mm³); el resto de las series eran normales; hepatograma, función renal y coagulograma dentro de los rangos normales. Serología para virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) negativa.
- Ecocardiograma; se observó una imagen quística de 3 cm de diámetro dentro del ventrículo izquierdo (VI). Impresionaba haber comunicación entre el interior del quiste y la cavidad del VI. Función del VI conservada. Sin defectos estructurales congénitos. Sin derrame pericárdico (Figura N° 2).

Considerando la epidemiología y las imágenes quísticas observadas, se sospechó como diagnóstico diferencial hidatidosis diseminada. Se

FIGURA 1. Ecografía abdominal y renal bilateral

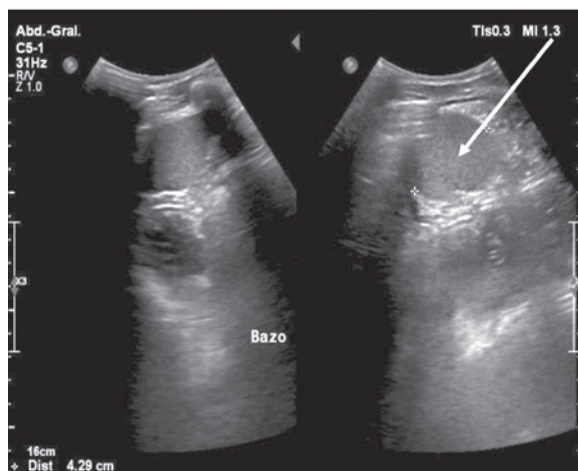


Imagen quística a nivel del polo superior del bazo (flecha).

FIGURA 2. Ecocardiograma doppler

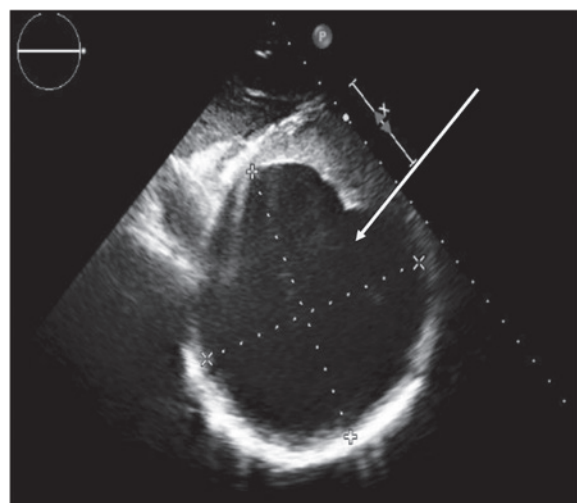


Imagen quística de 3 cm de diámetro dentro del ventrículo izquierdo (flecha).

completaron los estudios con radiografía de tórax de frente, la cual no mostró imágenes patológicas.

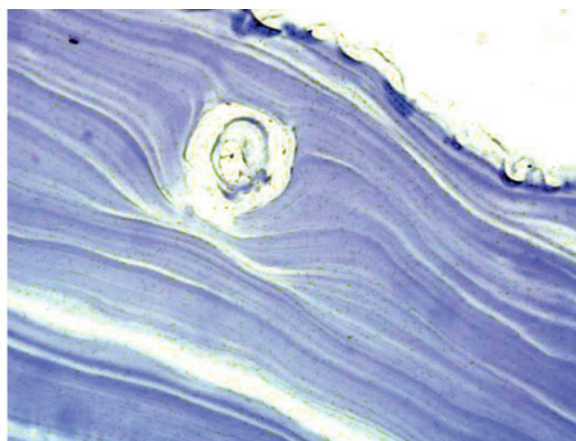
Dentro de la clasificación ecográfica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para quistes hidatídicos, se catalogaron como tipo de quistes CL (por las siglas en inglés de *cystic lesion*): quiste de características inespecíficas, unilocular, de pared no visible y contenido líquido homogéneo anecogénico. Es indistinguible del quiste simple; considerado como un quiste hidatídico de muy temprano diagnóstico y fértil.¹

Ingresaron muestras de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) para hidatidosis en el Hospital, que fueron negativas. Al cabo de 24 horas del ingreso, se desarrolló una arteriotomía longitudinal de arteria femoral común y se realizó, según el parte quirúrgico, la extracción de material compatible con hidatidosis de 10 cm de longitud. (Figura N° 3). Se comenzó, en dicha oportunidad, el tratamiento con albendazol para evitar mayor siembra hidatídica.

Al no presentar compromiso hemodinámico, el Servicio de Cirugía Cardiovascular decidió no realizar exéresis del quiste cardíaco al ingreso.

Se confirmó el diagnóstico de hidatidosis con la anatomía patológica de las muestras de la arteriotomía.

FIGURE 3. Muestra de material extraído del interior de la arteria femoral derecha en la primera cirugía (arteriotomía femoral)



En la sección histológica, se observa una pared correspondiente al quiste hidatídico, constituido por una membrana laminar que, en la superficie, exhibe parcialmente la capa germinativa y, en su interior, se reconoce un escólice. (H&E 10X).

Debido a la gravedad del cuadro, el Servicio de Infectología decidió comenzar el tratamiento antibiótico combinado y agregó praziquantel (realizó la carga de cinco días y mantuvo luego el tratamiento semanal). A los 21 días, con buena evolución clínica, se decidió el ingreso al quirófano para la extracción de quiste cardíaco y esplénico.

Dicho procedimiento tardó seis horas y treinta minutos, y requirió una hora de circulación extracorpórea. Se realizó una ventriculotomía del VI y se resecó el quiste, el cual se encontraba adherido a la valva posterior de la válvula mitral. Presentó, durante la cirugía, fibrilación ventricular de cinco minutos de duración, que requirió desfibrilación y goteo de lidocaína. Se completó la cirugía con hemiesplenectomía. Ingresaron muestras para anatomía patológica y cultivo, y se corroboró la presencia de la membrana cuticular del quiste hidatídico. (Figura N° 4).

Se repitió el ecocardiograma posquirúrgico, y se evidenció disfunción moderada del VI. Comenzó el tratamiento con carvedilol, espironolactona y enalapril. Se le aplicó un *holter* trece días tras la cirugía, que informó ritmo sinusal permanente que alternaba con ritmo auricular en horas del sueño, con rango cronotrópico en el límite superior. Extrasístoles supraventriculares aisladas, extrasístoles ventriculares aisladas. No se reportaron síntomas durante el estudio. El Servicio de Cardiología decidió no realizar el tratamiento antiarrítmico.

FIGURE 4. Resección de quiste hidatídico esplénico



Por buena evolución clínica, se decidió otorgar el egreso hospitalario tras haber permanecido internado por treinta y ocho días.

Continúa el seguimiento por el Servicio de Clínica Pediátrica, Infectología y Cardiología. Mantiene el tratamiento cardiológico con carvedilol, espirolactona y enalapril. Cumplió el tratamiento antibiótico con praziquantel semanal por un período de quince meses y albendazol diario por un período de dieciocho meses. Tras dos años de seguimiento hospitalario, por el momento, no presentó recidivas de la enfermedad, con buena respuesta al tratamiento instaurado. La última ecografía abdominal mostró bazo residual y no se evidenciaron imágenes quísticas.

DISCUSIÓN

La hidatidosis cardíaca es una presentación infrecuente de la enfermedad, pero con alta morbimortalidad asociada.

E. granulosus accede al corazón a través de la circulación coronaria habitualmente, pero también un foramen oval permeable, la circulación pulmonar, los linfáticos intestinales, el conducto torácico, las venas cavas y las venas hemorroidales pueden ser otros lugares de acceso.³

La localización más frecuente de afectación cardíaca es el VI (55-60%); la afectación del ventrículo derecho y el septum interventricular es menos habitual (10-15% y 4%, respectivamente).³

Generalmente, se presenta como único quiste intramiocárdico izquierdo y, en la mayoría de los casos, hay afectación extracardíaca. En el trabajo de Miralles et al., existe hasta un 55% de afectación extracardíaca asociada, y la más frecuente es la hepática. La mayoría de los quistes son asintomáticos, pero de alto riesgo de ruptura espontánea y, por ello, de complicaciones, desde embólicas hasta cuadros de anafilaxia grave.⁴

Los quistes del corazón izquierdo tienden a crecer hacia el epicardio y romperse en el espacio epicárdico. Los quistes en el corazón derecho tienden a expandirse en forma intracavitaria y subendocárdica, y los del ventrículo derecho tienden más frecuentemente a romperse y, por ende, a desarrollar embolias pulmonares, anafilaxia o muerte súbita.⁵

Cuando está afectado el septum interventricular, lo característico son las arritmias. Los bloqueos en la conducción son posibles, como así también la obstrucción del tracto de salida de los ventrículos derecho o izquierdo.⁶

Aunque se han descrito casos de compromiso arterial por fistulas cistovasculares, el compromiso arterial se desarrolla, generalmente, *a posteriori* de la ruptura de un quiste cardíaco y su embolización secundaria. Sin embargo, la embolización arterial secundaria a un quiste hidatídico cardíaco, como en este caso, es una extrema rareza. En la bibliografía, han sido reportados pocos casos en los que se describe la presentación de hidatidosis en forma de embolia arterial periférica secundaria a quistes intracardíacos.⁷⁻¹⁴ De estos, la mayoría se presentan en adultos.

CONCLUSIÓN

A pesar de ser la embolia arterial aguda una forma de presentación atípica infrecuente de la hidatidosis diseminada, en nuestro país, zona endémica de hidatidosis, deberá considerarse como diagnóstico diferencial ante tromboembolismo arterial o masa cardíaca en los pacientes con imágenes y epidemiología compatible. ■

Agradecimientos

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Servicio de Cirugía General y Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Dr. Tomás Orduna, médico infectólogo. Jefe del Servicio de Patologías Regionales y Medicina Tropical. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

REFERENCIAS

1. Enfermedades infecciosas. Hidatidosis. Guía para el Equipo de Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2012. [Acceso: 21 de febrero de 2018]. Disponible en: www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-medica-hidatidosis.pdf.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín integrado de Vigilancia. 2017;(356)SE16. [Acceso: 21 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N356-SE16.pdf.
3. Ipek G, Omeroglu S, Goksedef D, et al. Large cardiac hydatid cyst in the interventricular septum. *Tex Heart Inst J* 2011; 38(6):719-22.
4. Miralles A, Bracamonte L, et al. Cardiac echinococcosis. Surgical treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1):184-90.
5. Dursun M, Terzibasoglu E, Yilmaz R, et al. Cardiac hydatid disease: CT and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1):226-32.
6. Muthu SK, Thiagarajan A, Govindarajan S, et al. Hydatid cyst of the cardiac interventricular septum: report of two cases. *Br J Radiol* 2007; 80(959):e278-82.
7. Ceyran H, Tasdemir K, Tezcaner T, et al. A rare cause of peripheral arterial embolism: ruptured cardiac hydatid cyst. *Vasa* 2002; 31(2):129-31.
8. Kardaras F, Kardara D, Tselikost A, et al. Fifteen year surveillance of echinococcal heart disease from a referral hospital in Greece. *Eur Heart J* 1996;17(8):1265-70.

9. Papacharalambous G, Panoussis P, Andrikopoulos V, et al. Chronic Arterial Occlusion Produced by Hydatid Cyst Development in the Lumen of the Femoral Artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15(6):544-6.
10. Rosenberg T, Panayiotopoulos YP, Bastounis E, et al. Acute abdominal aorta embolism caused by primary cardiac echinococcus cyst. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7(5):582-5.
11. Shields DA. Multiple emboli in hydatid disease. *BMJ* 1990; 301(6745):213-4.
12. Zandi B, Fard MM, Farzad Nia M, et al. Interventricular septum hydatid cyst causing ileofemoral artery embolism and ischemic syndrome of the lower limb. *ARYA Atheroscler* 2007; 3(1):38-41.
13. Tacyildiz IH. Acute Abdominal Aortic Embolism Caused by Primary Cardiac Echinococcus Cyst: A Case Report. *Vasc Endovascular Surg* 1999; 33(1):119-22.
14. Öztürk M, Sığircı A, Dağlı AF. A rare cause of embolism in the popliteal artery of an adolescent: ruptured cardiac hydatid cyst. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(6):E20.
15. Melonari P, Bellone L. Hidatidosis. En: Comité Nacional de Infectología. Consenso Sobre Enfermedades Infecciosas Regionales en la Argentina. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría. 2012-2013:8-38. [Acceso: 21 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_patologia_regional.pdf.

Acute arterial embolism as the clinical presentation of a disseminated hydatidosis: case report

Estefania Rossetti, M.D.^a, Anabella Boto, M.D.^b, Carlos González Cambaceres, M.D.^c, Silvina Ruvinisky, M.D.^d and Ezequiel Sagray, M.D.^a

Collaborators: Dr. María Centeno and Dr. Jessica López Marti, Pathology Department, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

ABSTRACT

Hydatidosis is a parasitic infection caused by the *Echinococcus granulosus* larvae, transmitted by the ingestion of infected food, characterized by the formation of cysts in vital organs. In Argentina, the disease is spread throughout the territory, constituting an important public health issue.

The disease usually affects the liver and lungs. The affection of other organs is rare, and even more uncommon the affection of the heart.

We present the case of a disseminated hydatidosis in a pediatric patient, whose initial clinical manifestation was an acute arterial embolism of the right limb caused by the rupture of a hydatidic cardiac cyst.

Key words: Thrombosis and embolism, echinococcosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e616>

To cite: Rossetti E, Boto A, González Cambaceres C, et al. Acute arterial embolism as the clinical presentation of a disseminated hydatidosis: case report. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e616-e620.

INTRODUCTION

Hydatidosis is a parasitic infection caused by the *Echinococcus granulosus* larvae, transmitted by the ingestion of infected food, and it is characterized by the formation of cysts in different organs, such as liver, lungs, etc.

Echinococcus granulosus infection shows a universal geographic distribution, with

description of cases in every continent. In South America, it exists in most countries, but in Argentina, Bolivia, Brazil, Peru and Uruguay, it is prevalent and constitutes an important public health issue.¹

In Argentina, cases are spread all along the national territory, with its highest prevalence in rural areas, especially in areas of sheep and goat breeding. This parasite can be found in approximately 30% of the national territory. According to the 2017 integrated epidemiologic bulletin of surveillance, in Argentina, during the 2016-2017 period there were 234 notified cases and 116 confirmed cases. Provinces with the highest number of confirmed cases were Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos and Santa Fe.²

In humans, hepatic involvement happens in 67-89% of cases, and pulmonary involvement in 10-15% of cases. Localization in other organs accounts for less than 10% of reported cases. Cardiac compromise is infrequent (0.05-2%) and the rupture of a cardiac hydatid cyst, with subsequent dissemination in different organs, has been rarely reported. In the present report, a pediatric patient with disseminated hydatidosis with acute arterial embolism is described.¹

CASE REPORT

A 15-year-old male patient, native of the Carmen de Areco locality, Province of Buenos Aires, whose family lived in a rural area, was admitted to the hospital for epigastric pain, followed by paresthesia in the right lower limb with less than 24 hours of evolution. Pain had been increasing and a change in color of the entire right lower limb was added, also associated with severe headache. He consulted at a zonal hospital, where an acute arterial thrombosis was suspected. Single dose of intravenous heparin and hydrocortisone were administered, and referral to a center with greater complexity was made.

The family lived in a field in their locality, where they raised and ate their own animals, giving the remains to the dogs of the field.

a. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

b. Emergency Department.

c. Intensive Care Unit N° 44.

d. Epidemiology and Infectology Department.

Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Estefania Rossetti, M.D.: estefania.rossetti86@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-24-2017

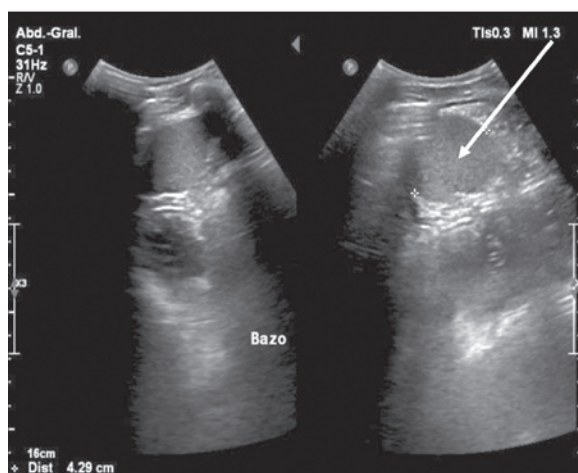
Accepted: 2-19-2018

At his admission in the Emergency Department of "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" Hospital, the patient was somnolent, hemodynamically stable and eupneic. At physical examination, he had normal heart sounds, no murmurs or gallops. He had normal respiratory auscultation, soft nonpainful abdomen, and no hepatosplenomegaly. His right lower limb was cold and pale, and presented absent femoral, popliteal, posterior tibial and dorsal pedal pulses.

Diagnosis of acute arterial embolism was suspected. The next complementary exams were performed:

- Vascular doppler ultrasonography: an echogenic endoluminal image was observed in right common femoral artery and deep femoral artery through its proximal end.
- Abdominal ultrasonography: cystic image in the superior spleen pole, with an 11*10*10 cm. diameter. Normal liver. Preserved aortic flow. (Figure 1).
- Brain scan: without abnormalities.
- Blood tests: neutrophilic leukocytosis (WBC 14050/mm³) (neutrophils = 13340/mm³), lymphopenia (lymphocytes= 453/mm³), and normal liver and renal function. Negative HIV serologic testing.
- Echocardiogram: a 3-cm cystic image was observed inside the left ventricle (LV). There seems to be a communication between the interior of the cyst and the LV cavity. Preserved LV function, no structural congenital defects and no pericardial effusion (Figure 2).

FIGURE 1. Abdominal and renal ultrasonography



Cystic image at the level of the upper pole of the spleen (arrow).

With such image and report compatible with cardiac hydatidosis, complementary studying was completed with a chest x-ray, with no abnormalities. ELISA for hydatidosis disease was performed, with negative results.

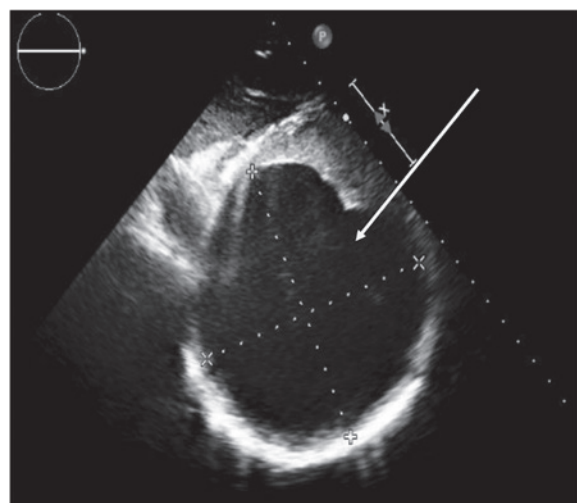
Twenty four hours after admission, longitudinal arteriotomy of the common femoral artery was performed and, according to the operation note, a 10 cm long material compatible with hydatidosis was extracted (Figure 3). At this opportunity, albendazol administration was initiated to prevent further hydatid dissemination.

Since there were no hemodynamic compromise, cardiovascular surgery staff decided not to perform cardiac exeresis at admission.

With the compatible pathology sample, hydatidosis diagnosis was confirmed. Because of the severity of the case, praziquantel was added to the antibiotic regimen (load dose for 5 days, then weekly administration). At 21 days of treatment, with good clinical evolution, surgery to extract cardiac and spleen cysts was performed.

Procedure lasted six and a half hours, requiring an hour of extracorporeal circulation. Left ventriculotomy and cyst extraction, which was attached to the posterior leaflet of the mitral valve, was done. During surgery patient suffered ventricular fibrillation for 5 minutes, which required defibrillation and lidocaine drip. Superior hemisplenectomy was also performed. Samples for pathology and cultures were sent. Samples showed the presence of the cuticular wall of a hydatid cyst (Figure 4).

FIGURE 2. Doppler echocardiogram

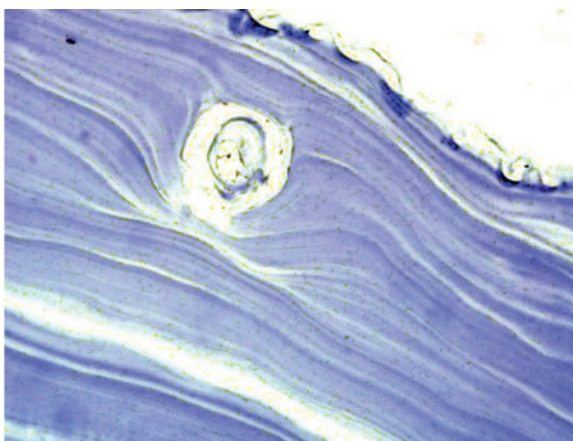


Cystic image of 3 cm in diameter inside de left ventricle (arrow).

Postoperative echocardiogram was later made, showing moderate left ventricular dysfunction, for what he was started on carvedilol, spironolactone and enalapril. Holter monitor was done 13 days after surgery, presenting permanent sinus rhythm alternating with ectopic atrial rhythm during sleep hours with chronotropic range in its superior limit, isolated premature ventricular complexes and no symptoms were reported in diary. Cardiology didn't initiate any antiarrhythmics drugs.

Due to good clinical evolution, he was discharged from the hospital 38 days after admission. He continues follow-up by pediatric clinic service, infectology and cardiology. He maintains cardiological treatment with carvedilol, spironolactone and enalapril. He completed antibiotic treatment with praziquantel weekly for a period of fifteen months, and daily albendazole for a period of eighteen months. After two years of hospital follow-up, at the moment there are no recurrences of the disease, with good response to the treatment established. The last abdominal ultrasound shows residual spleen, and no cystic images are evident.

FIGURE 3. Sample of material removed from inside the right femoral artery in the first surgery (femoral arteriotomy)



In the histological section, a wall corresponding to a hydatid cyst is observed, constituted by the laminated membrane that partially exhibits the germinal layer and in the interior, a scolex is recognized. (H & E 10X).

DISCUSSION

Cardiac hydatidosis with peripheral embolism is an infrequent presentation of the disease but it has high morbimortality. *E. granulosus* accesses the heart mainly through the coronary circulation, but a patent foramen ovale, the pulmonary circulation, intestinal lymphatics, the thoracic duct, rectal and cava veins may be other places of access.³

Every part of the heart may be affected, but the most common site is the left ventricle (50-77%), being the right ventricle and the interventricular septum (IVS) places of less frequency, 18% and 7% respectively.³

Generally, it presents as a single intramyocardial left cyst and, in the majority of cases, extracardiac involvement is present. Miralles et al., indicated that in up to 55% of cases, extracardiac involvement is associated, being the liver the most frequent site. Most of them are asymptomatic but carry a high risk of spontaneous rupture and complications, from embolic to severe anaphylaxis.⁴

Left heart cysts tend to grow to the epicardium and break in the epicardiac space. Right heart cysts tend to expand in the cavity beneath the subendocardium, and tend more frequently to break, thus, developing pulmonary embolism, anaphylaxis or sudden death.⁵

When the IVS is involved, arrhythmias are characteristic. Conduction block, as well as obstruction of the right and left ventricle outflow tracts, may be possible.⁶

FIGURE 4. Hydatidic splenic cist



Although cases related to cyst-vascular fistula has been described, arterial involvement generally develops due to cardiac cyst rupture and secondary embolism. Even so, cardiac hydatid cyst and secondary embolism, as this reported case, is extremely rare. In the literature, hydatidosis disease presented with peripheral arterial embolism has been reported in few cases, secondary to intracardiac cyst mainly.⁷⁻¹⁴ The presentation in pediatric patients was scarce.

CONCLUSION

Although acute arterial embolism is a rare form of atypical presentation of disseminated hydatidosis, in our country, an endemic area for hydatidosis, it should be considered as a differential diagnosis for arterial thromboembolism or cardiac mass in patients with compatible imaging and epidemiology. ■

Acknowledgments

Cardiovascular Surgery Service, General Surgery Service and Diagnostic Imaging Service, Hospital Juan P. Garrahan.

REFERENCES

1. Enfermedades infecciosas. Hidatidosis. Guía para el Equipo de Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2012. [Accessed on: February 21, 2018] Available at: www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia-medica-hidatidosis.pdf
2. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín integrado de Vigilancia. 2017;(356)SE 16. [Accessed on: February 21, 2018]. Available at: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N356-SE16.pdf
3. Ipek G, Omeroglu S, Goksedef D, et al. Large cardiac hydatid cyst in the interventricular septum. *Tex Heart Inst J* 2011; 38(6):719-22.
4. Miralles A, Bracamonte L, et al. Cardiac echinococcosis. Surgical treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1):184-90.
5. Dursun M, Terzibasoglu E, Yilmaz R, et al. Cardiac hydatid disease: CT and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1):226-32.
6. Muthu SK, Thiagarajan A, Govindarajan S, et al. Hydatid cyst of the cardiac interventricular septum: report of two cases. *Br J Radiol* 2007; 80(959):e278-82.
7. Ceyran H, Tasdemir K, Tezcaner T, et al. A rare cause of peripheral arterial embolism: ruptured cardiac hydatid cyst. *Vasa* 2002; 31(2):129-31.
8. Kardaras F, Kardara D, Tselikost A, et al. Fifteen year surveillance of echinococcal heart disease from a referral hospital in Greece. *Eur Heart J* 1996; 17(8):1265-70.
9. Papacharalambous G, Panoussis P, Andrikopoulos V, et al. Chronic Arterial Occlusion Produced by Hydatid Cyst Development in the Lumen of the Femoral Artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15(6):544-6.
10. Rosenberg T, Panayiotopoulos YP, Bastounis E, et al. Acute abdominal aorta embolism caused by primary cardiac echinococcus cyst. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7(5):582-5.
11. Shields DA. Multiple emboli in hydatid disease. *BMJ* 1990; 301(6745):213-4.
12. Zandi B, Fard MM, Farzad Nia M, et al. Interventricular septum hydatid cyst causing ileofemoral artery embolism and ischemic syndrome of the lower limb. *ARYA Atheroscler* 2007; 3(1):38-41.
13. Tacyildiz IH. Acute Abdominal Aortic Embolism Caused by Primary Cardiac Echinococcus Cyst: A Case Report. *Vasc Endovascular Surg* 1999; 33(1):119-22.
14. Öztürk M, Sığırcı A, Dağlı AF. A rare cause of embolism in the popliteal artery of an adolescent: ruptured cardiac hydatid cyst. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(6):E20.
15. Melonari P, Bellone L. Hidatidosis. In: Comité Nacional de Infectología. Consenso Sobre Enfermedades Infecciosas Regionales en la Argentina. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría. 2012-2013:8-38. [Accessed on: February 21, 2018] Available at: http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_patologia_regional.pdf

Ascitis fetal como forma de presentación de agenesia de la vena cava inferior

Fetal ascites as clinical presentation of inferior vena cava agenesis

Dr. Pedro L. Mercado,^a Dr. Daniel H. Libertó,^a Dra. Julia Udaquiola,^a Dr. Patricio Cieri,^a
Dr. Roberto L. Vagni,^a Dr. Pablo Lobos^a y Dr. Juan M. Moldes Larribas^a

RESUMEN

La vena cava inferior (VCI) está constituida por tres segmentos de diferente origen embriológico. De su mala fusión, surge un amplio espectro de anomalías. La prevalencia de anomalías de la VCI es de 0,07-8,7% de la población. Generalmente, se diagnostica como hallazgo incidental en la vida adulta. Representa el 5-9,5% de las trombosis venosas profundas idiopáticas en menores de 30 años sin factores de riesgo asociados.

Se presenta a una recién nacida a término con diagnóstico prenatal de ascitis en la semana 20 de gestación. Se diagnosticó, mediante angiografía abdominal, la agenesia de VCI.

El tratamiento de pacientes con agenesia de la VCI se basa en el manejo de las complicaciones. Debido al mayor riesgo que presentan de sufrir un evento trombotico, se debe considerar la profilaxis antitrombotica a largo plazo. Se recomienda iniciar profilaxis anticoagulante en la pubertad.

Palabras clave: ascitis fetal, agenesia, vena cava inferior, pediatría, malformaciones vasculares.

ABSTRACT

Inferior Vena Cava (IVC) is composed of three segments from different embryological origin. Its lack of fusion originates a wide spectrum of anomalies of the IVC. These malformations are present in 0.07-8.7% of the population. It is generally diagnosed as an incidental finding in adult life. It represents between 5 and 9.5% of idiopathic deep vein thrombosis in patients younger than 30 years old without associated risk factors.

We present a case of a term newborn with prenatal diagnosis of ascites during the 20th week of gestation. IVC Agnesis was diagnosed with the use of abdominal angiography.

The treatment of patients with IVC Agnesis is based on the management of its complications. Due to the increased thrombotic risk of these patients, we should consider lifelong anticoagulation. We suggest initiating it during puberty.

Key words: fetal ascites, agnesis, inferior vena cava, pediatric, vascular malformations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e621>

Cómo citar: Mercado PL, Libertó DH, Udaquiola J, et al. Ascitis fetal como forma de presentación de agenesia de la vena cava inferior. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e621-e625.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones de la vena cava inferior (VCI) constituyen un grupo de anomalías del desarrollo embrionario poco frecuentes en la población general. Dentro de estas, se encuentra la agenesia de vena cava inferior (AVCI), con una frecuencia de 0,07% en la población. Si bien se trata de una patología de muy baja prevalencia, es la causante del 5% al 9,5% de las trombosis venosas profundas (TVP) idiopáticas en pacientes menores de 30 años.¹

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico prenatal de ascitis en la cual, luego de descartarse las causas más frecuentes de esta, se diagnosticó posnatalmente AVCI.

El objetivo del presente trabajo es identificar la AVCI como diagnóstico diferencial en pacientes con ascitis de presentación fetal o perinatal. Este hecho permitirá realizar un diagnóstico precoz y prevenir las complicaciones asociadas.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino con diagnóstico ecográfico prenatal de ascitis a las 20 semanas de gestación (*Figura 1*). Madre primigesta sin antecedentes de relevancia. Se descartó hidrops mediante el seguimiento ecográfico seriado y se evidenció ascitis aislada moderada/grave sin cambios hasta el nacimiento. Presentó cariotipo fetal normal. Fue una recién nacida pretérmino de 36 semanas por cesárea, con 2700 g (percentilo 10), sin sintomatología cardiorrespiratoria, que no requirió oxígeno suplementario. Al nacer, se evidenció un abdomen marcadamente distendido, tenso, no doloroso, con matidez ante la percusión y signos de circulación colateral sobre la pared

a. Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Pedro L. Mercado: pedro.mercado@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2017

Aceptado: 07-2-2018

abdominal anterior. El resto del examen físico no presentó particularidades destacables.

Se realizaron los siguientes estudios complementarios:

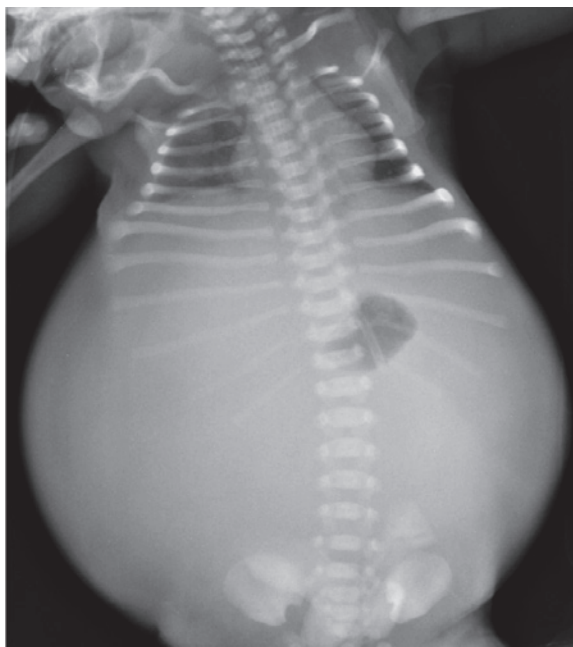
- Estudios de laboratorio normales. Serologías negativas.
- Radiografía toracoabdominal, donde se evidenciaron ambos campos pulmonares sin signos de derrame pleural y silencio abdominal, compatible con ascitis (Figura 2).
- Ecografía abdominal con doppler hepático, que informó gran cantidad de líquido libre en la cavidad abdominal, ligera hepatomegalia con flujos hepáticos conservados, sin esplenomegalia.
- Ecocardiograma con evidencia de doble sistema vena cava superior (vena cava superior izquierda persistente que drenaba en el seno coronario dilatado).
- Se realizó una paracentesis diagnóstica con líquido abdominal compatible con trasudado –glucosa: 63 mg/dl; proteínas: 3,9 mg/dl; triglicéridos: 41 mg/dl; urea: 20 mg/dl-. El análisis citológico del líquido mostró 160 células (70% de mononucleares, 30% de polimorfonucleares).

Al tercer día de vida, se inició la alimentación enteral con leche con bajo contenido de grasas enriquecida con ácidos grasos de cadena mediana por gastroclisis, con buena tolerancia. Se aumentó progresivamente hasta alcanzar

los requerimientos totales, sin presentar intercurencias.

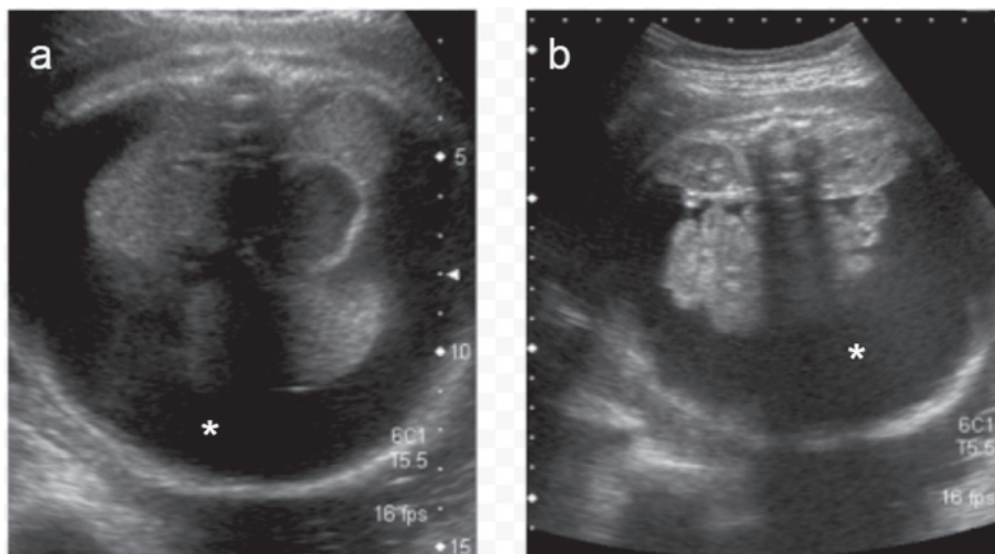
Ante la sospecha de una anomalía vascular, se realizó una flebotomografía computada, que

FIGURA 2. Radiografía toracoabdominal de frente



Se observa silencio abdominal, con presencia de gran cantidad de líquido (ascitis).

Figura 1. Ecografía prenatal



(a) Corte axial a nivel abdominal superior y (b) a nivel de los riñones, donde se observa abundante líquido libre abdominal (*).

mostró ausencia de permeabilidad de la VCI infrarrenal y de ambas venas ilíacas primitivas. El segmento suprarrenal de la VCI hasta su desembocadura en la aurícula derecha, por un lado, y las venas ilíacas externas y femorales, por el otro, se encontraban permeables (*Figura 3*). No se evidenciaron signos de trombosis ni otras malformaciones asociadas.

Una vez establecido el diagnóstico de AVCI, se decidió progresar la alimentación hasta lograr el aporte enteral completo. Permaneció internada para la recuperación nutricional, y se resolvió lentamente la ascitis. Fue dada de alta a los 3 meses de vida.

La paciente tiene actualmente 4 años, evoluciona asintomática, creciendo en el percentilo 75-90 de peso y en el percentilo 75 de talla. Se encuentra en seguimiento por la Clínica de Anomalías Vasculares de nuestra Institución, sin profilaxis antitrombótica al momento.

DISCUSIÓN

Se denomina “ascitis” a la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal. Puede ser un signo aislado (ascitis fetal aislada)² o formar parte de una hidropesía fetal, con acumulación de líquido en, al menos, dos compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo). Es causada por diferentes mecanismos, como drenaje linfático anómalo, obstrucción del retorno venoso por alguna masa extrínseca, insuficiencia cardíaca o hepática, disminución de la presión oncótica plasmática

fetal, obstrucción del tracto urinario, aumento de la permeabilidad capilar o peritonitis meconial.³

Una vez confirmada la ascitis, es fundamental hacer el diagnóstico de su etiología para así poder instaurar un tratamiento adecuado y evitar potenciales complicaciones. En el caso clínico en cuestión, luego de descartar las causas más frecuentes de ascitis fetal, se llegó al raro diagnóstico de AVCI.⁴

La VCI se desarrolla entre las semanas 6^a y 8^{va} de gestación e involucra un complejo proceso de formación, regresión y fusión de tres pares de venas embrionarias de disposición longitudinal. Estas venas son las siguientes:

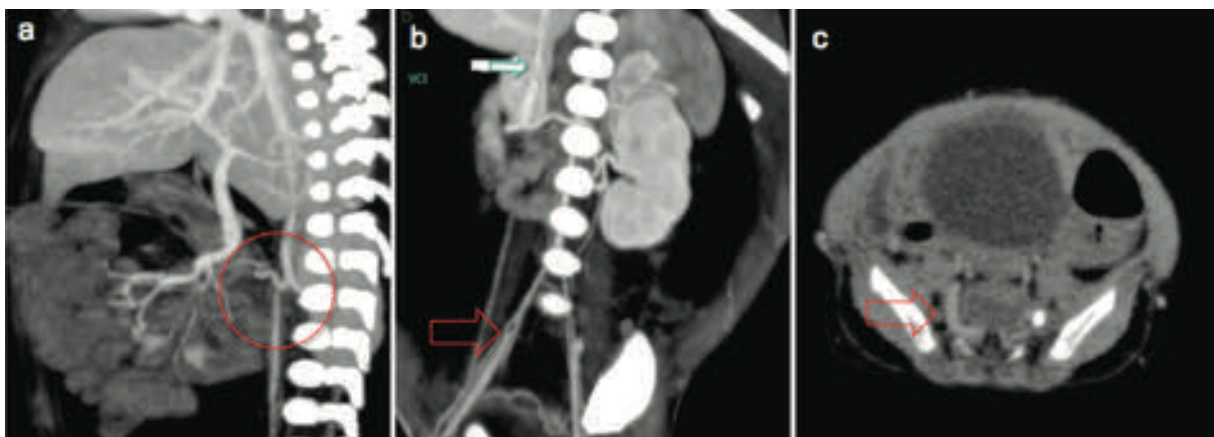
1. Venas cardinales posteriores.
2. Venas subcardinales.
3. Venas supracardinales.

La VCI definitiva está conformada por cuatro segmentos, que son, en orden cefalocaudal, intrahepático, suprarrenal, renal e infrarrenal.⁵

Una anomalía de la VCI refleja una regresión o persistencia anormal de las venas embrionarias. Esto puede deberse tanto a una alteración en el período de embriogénesis como a trombosis en el período prenatal. Se pueden producir muchas variaciones en su configuración anatómica, tales como las siguientes:

- Vena renal izquierda retroaórtica.
- Vena renal izquierda circumaórtica.
- Doble VCI infrarrenal.
- VCI infrarrenal izquierda.
- Continuación de la VCI con la ácigos o hemiacigos.

FIGURA 3. Flebotomografía computada de abdomen



(a) Corte sagital y (b) corte coronal: ausencia de opacificación de la vena cava inferior por debajo de las venas renales (círculo) hasta las venas ilíacas externas (flecha). (c) Corte axial: se observa circulación colateral a través del plexo vertebrolumbar dilatado (flecha)

- Ausencia de la VCI:⁵ suprarrenal, infrarrenal o de toda la VCI.

La ausencia de la VCI infrarrenal implica una falla en el desarrollo de las venas cardinales y supracardinales posteriores.⁶ Las malformaciones en la VCI están presentes en un 0,07-8,7% de la población general.⁷

El sistema linfático comienza su desarrollo hacia fines de la quinta semana, aproximadamente, dos semanas más tarde que el sistema cardiovascular. Aún no está claro su origen, pero se cree que podrían formarse a partir del mesénquima *in situ* o a partir de evaginaciones saculares provenientes del endotelio de las venas.⁸ En la AVCI, al no haber un correcto desarrollo del sistema venoso, tampoco lo hay del linfático. La falta de drenaje linfático normal hacia el torrente sanguíneo podría ser la causante de la ascitis, como en el caso de nuestra paciente. La ascitis se resuelve espontáneamente cuando el retorno venoso compensa el sistema linfático anómalo gracias al desarrollo de circulación colateral (plexo paravertebral). De esta forma, la sangre de la porción caudal del cuerpo llega al corazón a través de la vena ácigos y la vena cava superior.

La prevalencia de AVCI es del 0,005% al 1% en la población general.⁷ Habitualmente, es asintomática debido a la presencia de circulación colateral. Su diagnóstico se hace como un hallazgo de una masa torácica o paraespinal en imágenes, que corresponde a los sistemas venosos colaterales dilatados.⁹ Una forma de presentación, no menos importante en la población pediátrica o adulta joven, es la TVP, que representa entre el 5% y el 9,5% de las TVP idiopáticas en menores de 30 años.¹ Otras manifestaciones son dolor lumbar, tromboembolismo pulmonar, edema, dolor o várices de miembros inferiores, síndrome de compresión de la cola de caballo y varicocele bilateral.¹⁰⁻¹⁴ Aunque hay muchas causas posibles de ascitis fetal, la AVCI debe ser incluida entre los diagnósticos diferenciales, debido a sus repercusiones a futuro.

El tratamiento de pacientes con AVCI se basa en el manejo de las complicaciones. Debido al mayor riesgo que presentan los pacientes con malformaciones de la VCI de sufrir un evento trombótico, se debe considerar la profilaxis antitrombótica a largo plazo. Se debe alertar a los pacientes sobre situaciones que aumenten el riesgo de trombosis, tales como el esfuerzo físico inusual, la cirugía, la inmovilización prolongada o el uso de anticonceptivos orales.¹¹

No existe un consenso respecto al manejo de las complicaciones trombóticas de los pacientes con malformaciones de la VCI. En el momento agudo, es necesaria la anticoagulación, aunque la duración del tratamiento no está establecida. En los casos de TVP asociados a anomalías de la VCI, la mayoría de los autores opta por la anticoagulación profiláctica de por vida y se basa en el riesgo de recurrencia de la TVP.¹⁵

En el caso que se presenta, se adoptó una conducta conservadora, que consistió en un seguimiento multidisciplinario por pediatras, hematólogos y especialistas en anomalías vasculares. Se decidió el manejo expectante con respecto al inicio de la anticoagulación dada la edad de la paciente. Se considera recomendable iniciar profilaxis o tratamiento anticoagulante en la pubertad o, excepcionalmente, si ocurre un evento trombótico previo.

CONCLUSIÓN

Muchos son los diagnósticos que se deben descartar ante la presencia de ascitis fetal o neonatal, pero no se puede dejar de pensar en las anomalías vasculares como sus causantes. El conocimiento de dicha afección por parte del paciente y su médico de cabecera es crucial para indicar la profilaxis adecuada y prevenir potenciales complicaciones a futuro. ■

REFERENCIAS

1. Rodríguez Lorenzo L, Rizza Siniscalchi N, Madrazo González Z, et al. Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada a agenesia de vena cava inferior. Revisión de las anomalías de vena cava inferior. *Angiología* 2011;63(6):254-60.
2. López MF, Chávez S, Hidalgo R, et al. Ascitis fetal aislada idiopática: caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(4):301-5.
3. Favre R, Dreux S, Dommergues M, et al. Nonimmune fetal ascites: A series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):407-12.
4. De Sarasqueta P. Ascitis Neonatal. En Martínez Ferro M, Cannizzaro C, Rodríguez S, et al. *Neonatología Quirúrgica*. Buenos Aires: Grupo Guía; 2003. Págs.687-690.
5. Morató López AE, Quiróz Castro O, Ramírez Arias JL. Anomalías congénitas de la vena cava inferior. El rol de la tomografía computada multidetector. *An Radiol Méx* 2012;11(2):104-13.
6. Kim SS, Shin HC, Hwang JA, et al. Various congenital anomalies of the inferior vena cava: review of cross-sectional imaging findings and report of a new variant. *Abdom Radiol (NY)* 2017 [Epub ahead of print].
7. Saltz Gensas C, Martins Pires L, Lapa Kruse M, et al. Agenesis of the Inferior Vena Cava. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2012;20(4):427-30.
8. Sadler TW. Sistema cardiovascular. En Sadler TW. *Langman. Embriología Médica*. 8.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. Págs.239-51.

9. Milner LB, Marchan R. Complete absence of the inferior vena cava presenting as a paraspinous mass. *Thorax* 1980;35(10):798-800.
10. Langer F, Dos Santos D, Suertegaray G, et al. Bilateral Deep Vein Thrombosis Associated with Inferior Vena Cava Agenesis in a Young Patient Manifesting as Low Back Pain. *Acta Méd Port* 2017;30(4):333-7.
11. Cho BC, Choi HJ, Kang SM, et al. Congenital absence of inferior vena cava as a rare cause of pulmonary thromboembolism. *Yonsei Med J* 2004;45(5):947-51.
12. Tarango C, Kumar R, Patel M, et al. Inferior vena cava atresia predisposing to acute lower extremity deep vein thrombosis in children: A descriptive dual-center study. *Pediatr Blood Cancer* 2017;65(5):e26785.
13. Oterdoom DL, De Jong BM, Hoogland P, et al. Transient cauda equina compression syndrome and headache caused by internal vertebral venous plexus engorgement in a teenage female with vena cava inferior agenesis and iliac vein thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(11):1283-4.
14. Koc Z, Oguzkurt L. Interruption or congenital stenosis of the inferior vena cava: Prevalence, imaging, and clinical findings. *Eur J Radiol* 2007;62(2):257-66.
15. Martínez-Aguilar E, Medina-Maldonado FJ, Flórez González A, et al. Hipoplasia de la vena cava inferior asociada a una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. *Angiología* 2008;60(1):55-9.

Intoxicación grave con nafazolina: puesta al día a partir de un error terapéutico

Severe poisoning with naphazoline: update from a therapeutic error

Dr. Mariano Díaz^a, Dra. Elizabeth Granson^a, Dra. Jessica Taiman^a, Dr. Jonathan Alava^a, Dr. Tomás Gabrielli^a y Dra. Laura Mendoza^b

RESUMEN

La nafazolina es un fármaco utilizado como descongestivo, generalmente, en pacientes adultos. Su indicación en pediatría no es frecuente; su uso está aprobado a partir de los 12 años por los efectos tóxicos que posee. La intoxicación en niños genera un cuadro clínico potencialmente grave. Se caracteriza por la aparición inmediata de hipotonía, deterioro del sensorio, hipotermia y bradicardia con grado variable de compromiso clínico. Si bien es una intoxicación infrecuente, la anamnesis y el manejo inicial del paciente son la clave en su evolución. Se presenta a un niño de 4 años que, por un error terapéutico, recibió este fármaco y se destaca la instauración rápida y potencialmente grave del cuadro clínico.

Palabras clave: toxicidad de medicamentos, intoxicación, nafazolina, niño, descongestionantes nasales.

ABSTRACT

Naphazoline is a drug commonly used as a decongestant in adult patients. Its indication in Pediatrics is not frequent, being approved its use from the age of 12 for the toxic effects it possesses. Intoxication in children generates a potentially serious clinical picture. It is characterized by the immediate appearance of hypotonia, deterioration of the sensory, hypothermia and bradycardia of variable degree of clinical compromise. Although it is an infrequent intoxication, the anamnesis and the initial management of the patient are the key in the evolution. We present a 4-year-old boy who, as a therapeutic error, receives this drug, emphasizing the rapid and potentially severe establishment of the clinical picture.

Key words: drug toxicity, naphazoline, intoxication, child, nasal decongestants.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e626>

Cómo citar: Díaz M, Granson E, Taiman J, et al. Intoxicación grave con nafazolina: puesta al día a partir de un error terapéutico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e626-e629.

a. Centro Nacional de Intoxicaciones.
b. Servicio de Emergencias Pediátricas.
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas,
El Palomar, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Mariano Díaz: marianotox@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2017

Aceptado: 5-3-2018

INTRODUCCIÓN

La intoxicación con nafazolina se observa habitualmente en la época de otoño-invierno, dado el incremento del uso de descongestivos en este período. Se trata, en su mayoría, de pacientes adultos. Si bien la frecuencia de presentación es baja, su morbilidad es significativa, especialmente en niños. Estos y los ancianos son los grupos etarios con mayor riesgo de intoxicación.¹ Genera un cuadro clínico potencialmente grave, caracterizado por la aparición inmediata de deterioro del sensorio, hipotonía, hipotermia y bradicardia con grado variable de compromiso clínico.² Se trata de una intoxicación infrecuente, en la que la anamnesis y el manejo inicial del paciente son la clave en su evolución. Nuestro objetivo es presentar un caso clínico de un niño de 4 años que, por un error terapéutico, recibió este fármaco y destacar la rápida instauración de un cuadro clínico potencialmente grave.

CASO CLÍNICO

Niño de 4 años que concurrió al Servicio de Emergencias Pediátricas acompañado por sus padres, quienes lo notaron hiporreactivo, pálido, con debilidad generalizada y las extremidades frías.

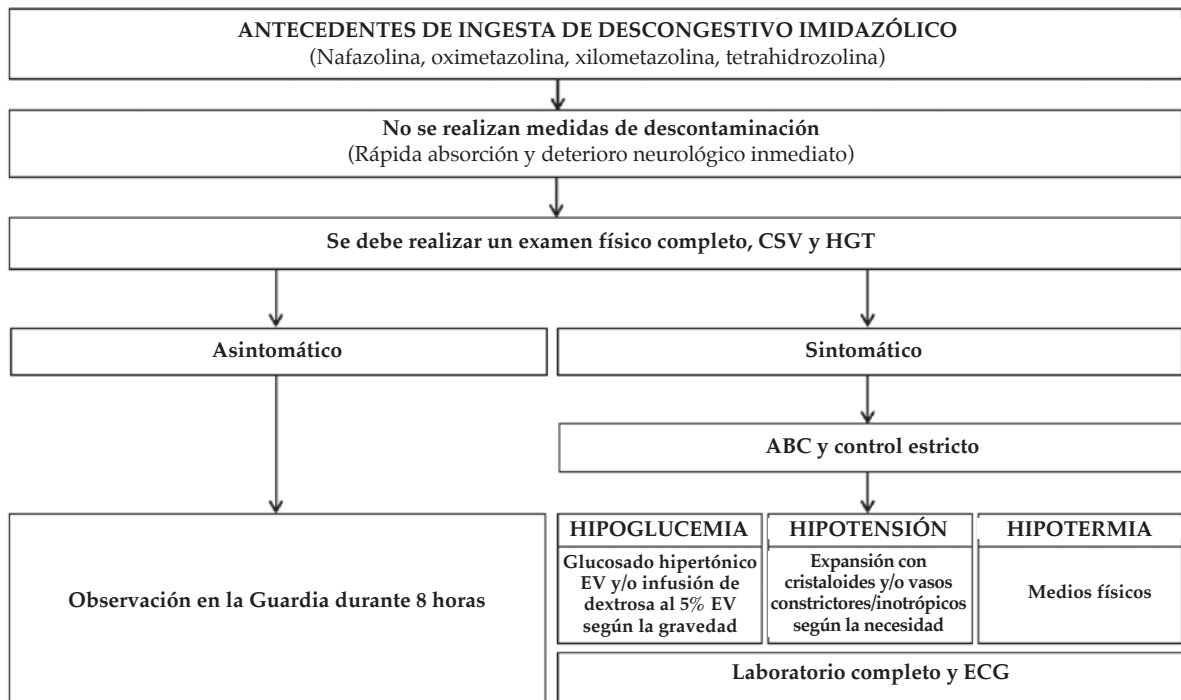
Surgió como antecedente haber sido evaluado el día previo por un profesional, quien, con diagnóstico de sinusopatía, le indicó 5 ml cada 8 horas de un jarabe de marca registrada que contenía dexametasona (2,5 mg/100 ml) y clorfenamina (40 mg/100 ml), el cual fue adquirido en una farmacia comercial. Luego de haber recibido la segunda dosis y observado que el niño desmejoraba, sus padres advirtieron un probable error terapéutico (error de dispensación). Adquirieron gotas descongestivas nasales en lugar de jarabe (presentación en frasco gotero de 10 ml que contenía 1 mg/ml de nafazolina), por lo cual decidieron consultar telefónicamente a nuestro centro, y se les indicó una consulta médica inmediata. A su ingreso, se constató regular estado general, sensorio deprimido, palidez mucocutánea, mala perfusión periférica,

miosis bilateral, signos vitales: temperatura de 33,2 °C, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto, tensión arterial de 104/78 mmHg, puntaje de Glasgow de 11/15, glucemia de 94 mg/dl. Se inició tratamiento de sostén: ABC (control de vía aérea, respiración y circulación), expansión con solución fisiológica a razón de 20 ml/kg y control de la hipotermia. Durante su internación, se solicitaron como exámenes complementarios análisis de laboratorio (dentro de los parámetros normales) y evaluación cardiológica. El electrocardiograma fue informado como ritmo sinusal, eje izquierdo, QRS normal, PR de 0,12 seg y frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. Diagnóstico: arritmia respiratoria. Permaneció internado en el Servicio de Emergencias y presentó un registro de hipotermia (35,2 °C), hiporreactividad, miosis y palidez mucocutánea generalizada hasta 10 horas posteriores a la exposición. Luego de dos horas de encontrarse asintomático, se le otorgó el alta transitoria. A las 24 horas, concurrió a control clínico ambulatorio y se presentó asintomático, por lo cual se le otorgó el alta definitiva a las 72 horas.

DISCUSIÓN

Cuando el paciente adquiere gotas oculares y aerosoles nasales de venta libre, generalmente, desconoce que el alivio que busca del enrojecimiento ocular o la congestión nasal es provocado por un derivado imidazólico. Con frecuencia, son considerados erróneamente productos inocuos de los botiquines domésticos y, en general, no cuentan con tapas de seguridad a prueba de niños.¹ Se trata de una intoxicación poco frecuente que puede dar lugar a una morbilidad significativa, especialmente en niños, aunque suele presentarse con síntomas leves. Los niños y ancianos constituyen los grupos etarios con mayor riesgo de intoxicación, y se observa, con mayor frecuencia, en la época de otoño-invierno por su acción descongestiva. Habitualmente, en niños, se trata de intoxicaciones accidentales o por error terapéutico, a diferencia de los adultos, en los que la exposición es por la automedicación. Se trata de agentes tópicos que generan vasoconstricción en la mucosa nasal y ocular;² son utilizados como descongestivos en resfríos, sinusitis, rinitis aguda, vasomotora y alérgica, como en

Tabla 1. Algoritmo terapéutico



CSV: Control de signos vitales; ABC: Control de vía aérea, respiración y circulación; HGT: Hemoglucolest; EV: Endovenoso; ECG: Electrocardiograma.

reacciones alérgicas de las vías respiratorias superiores. Predomina en niños menores de 3 años, lo que coincide con series de casos en la literatura internacional, en la que la media de edad se sitúa entre 1 y 3 años.³ Son considerados poco tóxicos por la población general, lo que ocasiona intoxicaciones graves en pediatría.⁴ Los derivados de la imidazolina o imidazólicos son un grupo de compuestos químicos que, por sus acciones simpaticomiméticas, son empleados como vasoconstrictores locales, descongestivos nasales y oftálmicos.⁵ Su forma de presentación es en aerosol, gotas nasales y colirios de aplicación local en la mucosa nasal y ocular, lo que provoca su efecto inmediato luego de la aplicación y puede producir efectos sistémicos.⁶ La nafazolina es una droga simpaticomimética sintética con un núcleo imidazólico. Pertenecen también a este grupo químico la tetrahidrozolina, oximetazolina y xilometazolina,⁷ que son las medicaciones comúnmente incluidas.⁸ En cuanto a su efecto sedante sobre el sistema nervioso central (SNC) y a su acción sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial por efecto alfa-adrenérgico, la nafazolina posee una elevada potencia en relación con otros imidazólicos.^{9,10} Se caracteriza por su rápida absorción gastrointestinal y a través de membranas mucosas de 20 minutos aproximadamente, con una vida media de 2-4 horas,⁸ una duración de acción de 4-8 horas y una posible resolución de los síntomas a las 24 horas. Por estímulo de receptores imidazólicos, se produce bradicardia, hipotensión e hipoglucemia. Al momento de la consulta, el paciente intoxicado presenta un aspecto de mal estado general. La tríada clásica de presentación clínica es: bradicardia, hipotermia y palidez.¹¹ Desde el punto de vista cardiológico, además de la bradicardia, aparece hipertensión arterial y, posteriormente, hipotensión.^{7,8} A nivel

neurológico, presenta miosis, hiporreflexia y deterioro neurológico de gravedad variable (de somnolencia a coma), tanto por su mecanismo de acción como por hipoglucemia.¹¹ Si bien predomina la bradicardia, hipotensión y miosis, pueden observarse taquicardia, hipertensión y midriasis asociadas a náuseas, vómitos, deterioro neurológico de grado variable, hipotermia, sialorrea y coma.¹² No existe estudio ni dosaje específico para el diagnóstico de esta intoxicación, por lo cual una anamnesis dedicada, minuciosa y una evaluación clínica detallada colaborarán en gran medida, a arribar al diagnóstico. Como estudios complementarios, se deben solicitar estado ácido-base, ionograma, glucemia y electrocardiograma⁷ (los dos últimos son de vital importancia). Dentro de los diagnósticos diferenciales (*Tabla 2*), se deben considerar las causas clínicas, como traumatismos, hipertensión intracraneal, sepsis, deshidratación grave, hipoglucemia, coma, y las de origen toxicológico, como intoxicación con plaguicidas organofosforados, barbitúricos, benzodiacepinas, alcoholes, opioides, hipoglucemiantes y ergotamina. La dosis tóxica no está establecida después de la ingestión oral. En niños, se evidencian intoxicaciones graves con gotas de nafazolina con dosis mayores de 0,1 mg/kg, que corresponden a ingestas de 1 a 2 ml.^{2,8} En las presentaciones habituales, la concentración puede variar desde 0,5 a 1 mg de nafazolina en 1 ml. En este caso clínico, el paciente recibió dicha sustancia a razón de 0,4 mg/kg en dos oportunidades, por lo cual fue clasificada, según la bibliografía, como una intoxicación grave, dada la dosis y la clínica presentada, por lo que debió permanecer en una sala de emergencias para el control clínico estricto.

Ante toda ingesta probable de 1-2 ml en un niño, este debe concurrir a un centro de salud y

TABLA 2. Intoxicación con nafazolina: diagnósticos diferenciales

No toxicológicos	Toxicológicos
Shock hipovolémico	Depresores del SNC (alcoholes, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides)
Traumatismo de cráneo	Relajantes musculares (pridinol)
Hipertensión intracraneal	Psicofármacos (antidepresivos, antipsicóticos)
Sepsis	Clonidina
Hipoglucemia	Digoxina
Coma	Hipoglucemiantes
Enfermedades metabólicas	Ergotamina

SNC: sistema nervioso central.

Fuente: Truven Health Analytics Inc. MICROMEDEX® Healthcare Series. 2017.

permanecer, como mínimo, 6 horas después de la sospecha de ingestión y puede ser dado de alta si está asintomático después de ese tiempo. Usualmente, los efectos tóxicos se resuelven dentro de las 8-16 h.⁸

En el caso de nuestro paciente, hubo un error terapéutico al dispensar la medicación en la farmacia. En vez de jarabe, se le otorgaron gotas, las cuales contenían clorfenamina, dexametasona y, además, 1 mg/ml de nafazolina. Se debe destacar que la nafazolina se encuentra aprobada para la congestión nasal a partir de los 12 años y los antihistamínicos se indican en pediatría en mayores de 3 años.² Finalmente, cabe recordar que no existe antídoto para esta intoxicación; la clave es el tratamiento de sostén.

Con respecto al tratamiento, por lo general, el paciente llega sintomático.⁴ Inicialmente, se debe considerar el ABC y no están recomendadas las medidas de rescate, dada la rápida absorción y aparición de la depresión neurológica.² El vaciamiento gástrico y la administración de carbón activado no están indicados en los casos de ingesta accidental en niños y adolescentes porque son formulaciones líquidas que se absorben rápidamente y pierden su eficacia.¹³ No existe un antídoto específico. Debe recordarse que se excreta por la leche materna, por lo cual se recomienda su uso con precaución. Se pondrá énfasis en el control de la hipotensión o hipertensión, bradicardia, hipotermia e hipoglucemia, las cuales se manejarán según el criterio clínico habitual. Los errores forman parte de la naturaleza humana y están presentes en muchas de las actividades que se realizan. En medicina ocurren con alta frecuencia y, aunque no suelen acarrear consecuencias perjudiciales, algunos producen efectos adversos graves que, incluso, pueden causar la muerte del paciente. Varias razones explican su ocurrencia: desde la inadecuada cultura del abordaje del error hasta las múltiples deficiencias en los sistemas de prevención.^{14,15} Debe aprovecharse cada oportunidad para reforzar las pautas de cuidados a los padres. En nuestro caso, se les brindó asesoramiento a los padres acerca de las precauciones para tener en cuenta tras adquirir un medicamento, que se debe corroborar en forma minuciosa desde la prescripción, indicación y dispensación del fármaco a fin de disminuir la posibilidad de errores.

CONCLUSIÓN

En todo niño con antecedente de contacto probable con un descongestivo que en forma súbita, presente un aspecto agudamente enfermo, con mal estado general, se debe considerar la posibilidad de una intoxicación con nafazolina. La anamnesis minuciosa y reiterada, junto con el cuadro clínico, permitirán identificar posibles errores terapéuticos y sustentarán el diagnóstico. La consulta inmediata, telefónica o personal, a un centro de salud y/o toxicológico permitirá una intervención precoz y así, una evolución favorable del paciente. Se destaca siempre que en todo niño intoxicado, la atención inicial y el sostén clínico son vitales en su pronóstico. ■

REFERENCIAS

1. Taylor K, Maslov Y. Accidental Pediatric Exposure to Imidazoline Derivatives. *J Emerg Nurs* 2013; 39(1):59-60.
2. Truven Health Analytics Inc. MICROMEDEX® Healthcare Series. [Acceso: 9 de marzo de 2018]. Disponible en: truvenhealth.com/products/micromedex.
3. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152(11):944-6.
4. Curci O. Intoxicaciones medicamentosas. *Prensa Méd Argent* 2005; 1:251-2.
5. Westfall TC, Westfall DP. Agonistas y antagonistas adrenérgicos. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker K, eds. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. México, DF: McGraw-Hill-Interamericana; 2006. Págs.237-97.
6. Nuñez Rodríguez FJ. Intoxicaciones por anticatarrales. En: Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Manual de intoxicaciones en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2008. Págs.183-92.
7. Talamoni M, Díaz M, Crapanzano G, et al. Otros fármacos. En: Talamoni M. Guía de diagnóstico y tratamiento en Toxicología. 2ª ed. Buenos Aires: Eudeba; 2014. Págs.225-6.
8. Gosselin S. Antihistamines and Decongestants. In: Hoffman R, Howland M, Lewin N, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2016. P.1204-10.
9. Delbarre B, Schmitt H. Sedative effects of alpha-sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. *Eur J Pharmacol* 1971; 13(3):356-63.
10. Autret AM, Schmitt H, Fenard S, et al. Comparison of haemodynamic effects of alpha-sympathomimetic drugs. *Eur J Pharmacol* 1971; 13(2):208-17.
11. Talamoni M. Fármacos. En Talamoni M. Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría. Buenos Aires: Ediciones Héctor Macchi; 1992. Págs.325-6.
12. U.S. Food & Drug Administration. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Sucesos adversos graves resultantes de ingestión accidental por niños de colirios (gotas para los ojos) y aerosoles nasales de venta libre. [Acceso: 7 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm325905.htm>.
13. Alvarez-Pitti J, Rodríguez-Varela A, Morales-Carpi C, et al. Naphazoline intoxication in children. *Eur J Pediatr* 2006; 165(11):815-6.
14. Brener P, Ballardo M, Mariani G, et al. Error de medicación en un prematuro de extremo bajo peso: sobredosis de paracetamol. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(1):53-6.
15. Ceriani Cernadas JM. El error en medicina: reflexiones acerca de sus causas y sobre la necesidad de una actitud más crítica en nuestra profesión. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(6):522-9.

Luxación anterior aislada e irreductible de la cúpula radial en un paciente pediátrico: un raro reporte de caso

Isolated irreducible anterior radial head dislocation in a child: a rare case report

Dr. Javier E. Sánchez Saba^a, Dr. Mariano O. Abrego^a, Dr. Santiago T. Bosio^b, Dr. Miguel Puigdevall^b y Dr. Maenza, Rubén^b

RESUMEN

La luxación de la cabeza radial suele asociarse a fractura o deformidad plástica cubital. La luxación aislada es rara. Sin tratamiento, puede evolucionar hacia deformidad cubital en valgo, lesión nerviosa, artrosis precoz y pérdida del rango de movilidad con limitación funcional.

Se presenta a un paciente de 9 años que sufrió traumatismo de codo. Acudió a nuestra Institución a los 40 días y se diagnosticó luxación irreductible de la cabeza radial, primero desapercibida. La luxación era irreductible por un ojal en el ligamento anular y requirió ser reducida a cielo abierto.

En ausencia de fractura, incluso sin evidencia de deformidad plástica del cúbito, debe sospecharse la luxación de la cabeza radial. La clínica, junto con el par radiográfico bilateral y el conocimiento de esta entidad poco frecuente, son el trípede necesario para alcanzar el diagnóstico y no demorar el tratamiento.

Palabras clave: codo, traumatismo, luxación de la cabeza radial.

ABSTRACT

Anterior radial head dislocation in pediatric population is related to Monteggia fracture-dislocations. Isolated radial head dislocation is uncommon. Sometimes, radial head dislocation becomes irreducible. This entity can develop into chronic conditions such as nerve injuries, early osteoarthritis, limited range of motion and cubitus valgus.

We describe a case of a 9-year-old patient who suffered elbow trauma. He was admitted to our institution 40 days after, where radial head dislocation was diagnosed. This condition was misdiagnosed at first stage. It was irreducible due to a tear in the annular ligament. He underwent open reduction.

Radial head dislocation must be suspected even if there are no fractures or plastic deformity. Pure irreducible radial head dislocation is rare. Physical examination, together with plain bilateral radiographs and full acknowledgement of this rare condition are the basis to reach early diagnosis, which leads to proper non-delayed treatment.

Key words: elbow, traumas, radial heads dislocation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e630>

Cómo citar: Sánchez Saba JE, Abrego A, Bosio ST, et al. Luxación anterior aislada e irreductible de la cúpula radial en un paciente pediátrico: un raro reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):e630-e634.

INTRODUCCIÓN

La luxación de la cabeza radial de origen traumático suele estar en íntima relación con las luxofracturas de Monteggia. La luxación aislada es rara; la variante anterolateral es la más frecuente.^{1,2} El tratamiento en primera instancia se basa en maniobras de reducción cerrada.

Ciertas luxaciones son irreductibles (incompetencia del ligamento anular o interposición de partes blandas), por lo que requieren resolución quirúrgica. Librada al azar, la luxación de la cabeza radial puede evolucionar hacia la cronicidad, con deformidad cubital en valgo, lesión nerviosa, artrosis precoz y la consecuente pérdida del rango de movilidad con limitación funcional.³⁻⁶

El objetivo del siguiente trabajo es presentar el caso de un paciente con luxación aguda aislada de la cúpula radial, desapercibida en primera instancia, el cual debió ser sometido a un tratamiento quirúrgico.

CASO CLÍNICO

Un paciente masculino de 9 años de edad sin antecedentes de relevancia sufrió un traumatismo de codo derecho durante una práctica deportiva, tras una caída de la propia altura. Refirió haber impactado con el codo en extensión y el antebrazo en supinación. Consultó, en primera instancia, en una guardia pediátrica por presentar dolor y tumefacción en el codo asociados a limitación funcional. Se realizaron radiografías de codo de frente y de perfil. En dicha oportunidad, se descartó la presencia de lesiones óseas. El paciente fue dado de alta. Cuarenta días después, fue admitido en nuestra Institución por persistencia del dolor. Al momento del examen físico, se apreciaba inflamación y entumecimiento en

- Instituto de Ortopedia y Traumatología "Carlos Ottolenghi", Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Centro de Escoliosis y Ortopedia Infantil, Instituto de Ortopedia y Traumatología "Carlos Ottolenghi", Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Mariano O. Abrego, mariano.abrego@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2017

Aceptado: 8-2-2018

la articulación del codo. Presentaba un límite a la extensión completa de 10 grados, con una flexión de 105 grados (arco de movimiento de 95 grados). La pronosupinación se encontraba conservada (100%). El dolor evaluado mediante la escala visual análoga (EVA) fue de 7/10 en reposo y 9/10 en movimiento. Las radiografías

evidenciaban la incongruencia articular a nivel de la cúpula radial (*Figura 1*). La resonancia magnética nuclear (RMN) previamente solicitada mostraba la presencia de edema y disrupción del ligamento anular, con su interposición entre la cúpula radial y el capitellum (*Figura 2*).

Tras varios intentos y ante la imposibilidad

FIGURA 1. Par radiográfico comparativo de ambos codos. Se puede apreciar el ascenso de la cabeza radial en relación con el capitellum (A) y una apertura de dicho espacio en el frente (C)

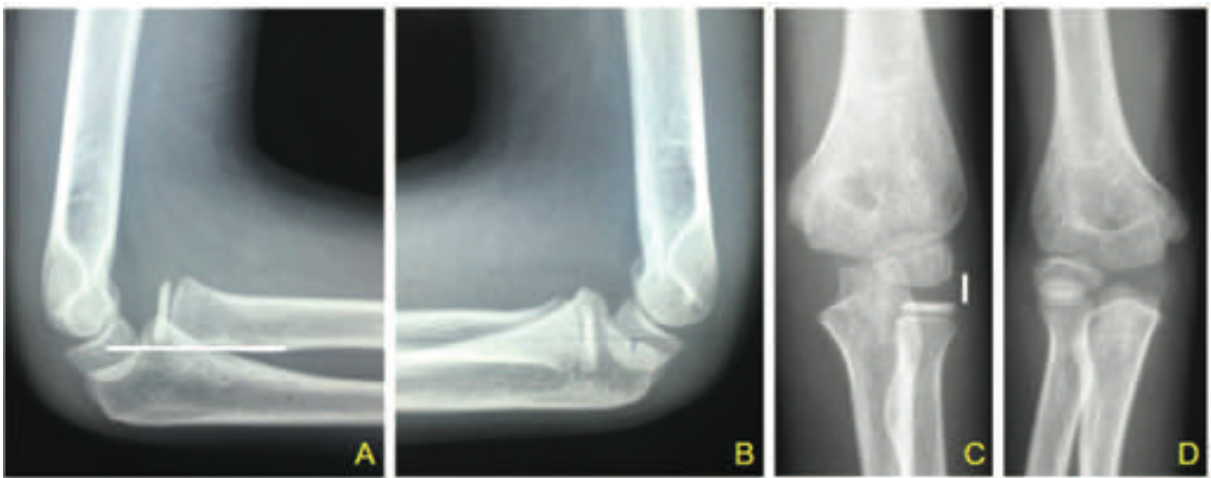
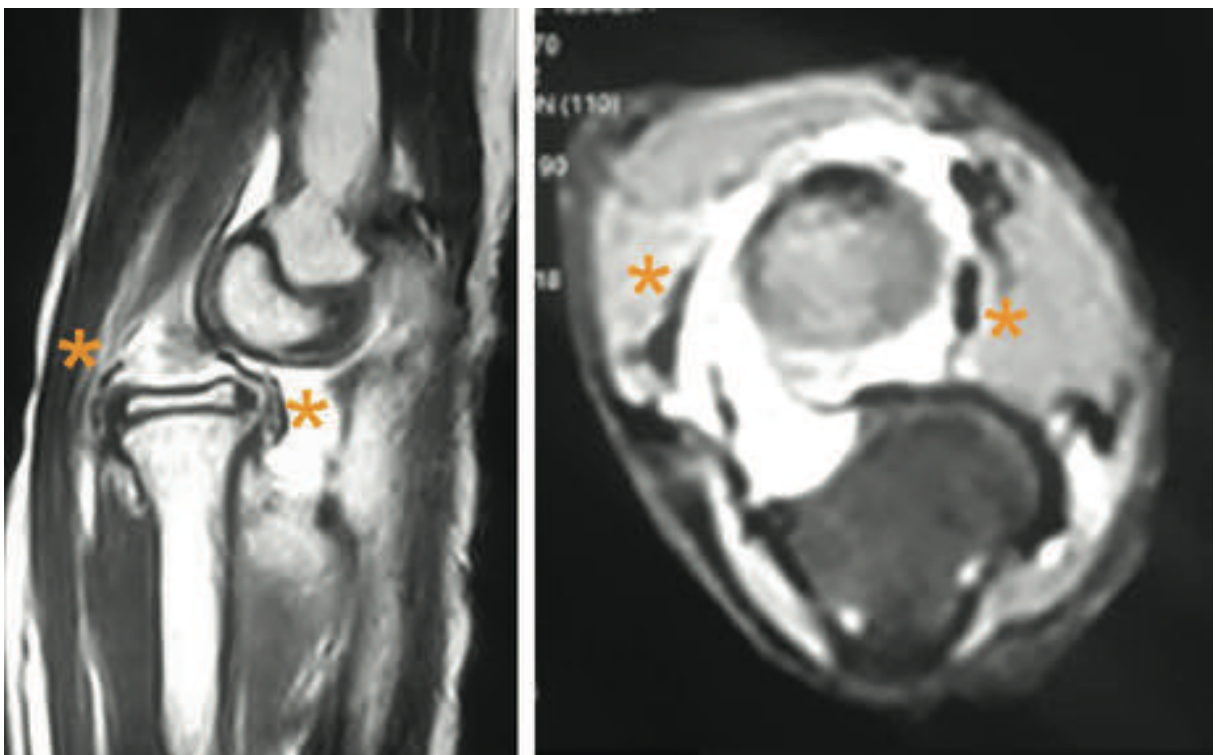


FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear que muestra la disrupción del ligamento anular (*) en el corte coronal y sagital, con interposición de la cabeza radial



de realizar una reducción cerrada, se planeó una cirugía exploratoria. Se optó por realizar un abordaje lateral del codo. Como hallazgos intraoperatorios, se evidenció la lesión de la cápsula articular y un desgarro en ojal en el ligamento anular. La cúpula radial se encontraba protruyendo a través del ojal en el ligamento anular. Como primera medida, se retiró el tejido interpuesto (ligamento anular y cápsula articular). Posteriormente, se redujo la cúpula radial y se estabilizó mediante 1 aguja tipo Kirschner. Luego se realizó la plástica de ligamento anular y de la cápsula. Se inmovilizó el codo con un yeso braquiopalmar por 28 días. A las 4 semanas, se retiró el yeso y se extrajo la clavija. El paciente tuvo un posoperatorio sin complicaciones y comenzó un protocolo precoz de rehabilitación.

Se realizaron controles ambulatorios seriados a los 3, 6, 9 y 12 meses. A los 18 meses de seguimiento, el paciente presentó dolor 0/10 según la EVA, con una recuperación total del rango de movilidad (Figura 3). El nuevo par radiográfico del codo derecho mostró una articulación congruente (Figura 4). Para la evaluación final, se utilizaron puntajes específicos del miembro superior, con resultados satisfactorios.

DISCUSIÓN

Las luxaciones de radio suelen formar parte de las lesiones de Monteggia, aunque, en casos de ausencia de fractura cubital, se

asocian a la deformidad plástica conocida como "ulnar bowing".⁷ La fuerza generada a nivel de la supuesta lesión cubital en las fracturas de Monteggia se transmite a través de la membrana interósea, lo que ocasiona un daño en su porción proximal. La fuerza lesional avanza de esta forma hasta alcanzar el ligamento anular y lo rompe. Este mecanismo en conjunto hace posible la luxación de la cabeza radial. Las radiografías de nuestro paciente no presentaban deformidad plástica del cúbito. El desplazamiento de la cabeza radial en nuestro caso requiere de explicación adicional.

No hay un consenso acerca del mecanismo exacto en este tipo de lesiones. Un mecanismo propuesto involucra un trauma en extensión, hipersupinación y fuerza aplicada en dirección anterior, lo que genera una disrupción a través del ligamento anular. También se ha propuesto que un posible mecanismo de lesión sea mediante una fuerza aplicada con el miembro en hiperextensión y pronación.^{8,9}

Una vez producida la luxación, la incapacidad de reducción cerrada puede deberse, principalmente, a dos mecanismos: el primero está dado por incompetencia del ligamento anular lesionado para mantener la cúpula radial en posición anatómica. El segundo es el resultante de la interposición de partes blandas. En ocasiones, el ligamento anular interpuesto entre la cabeza radial y el capitellum puede permanecer indemne.^{2,10,11}

El ligamento anular es una banda fibrosa

FIGURA 3. Imágenes clínicas comparativas al ingreso y durante la evaluación. Se puede apreciar el déficit de flexión y su posterior recuperación



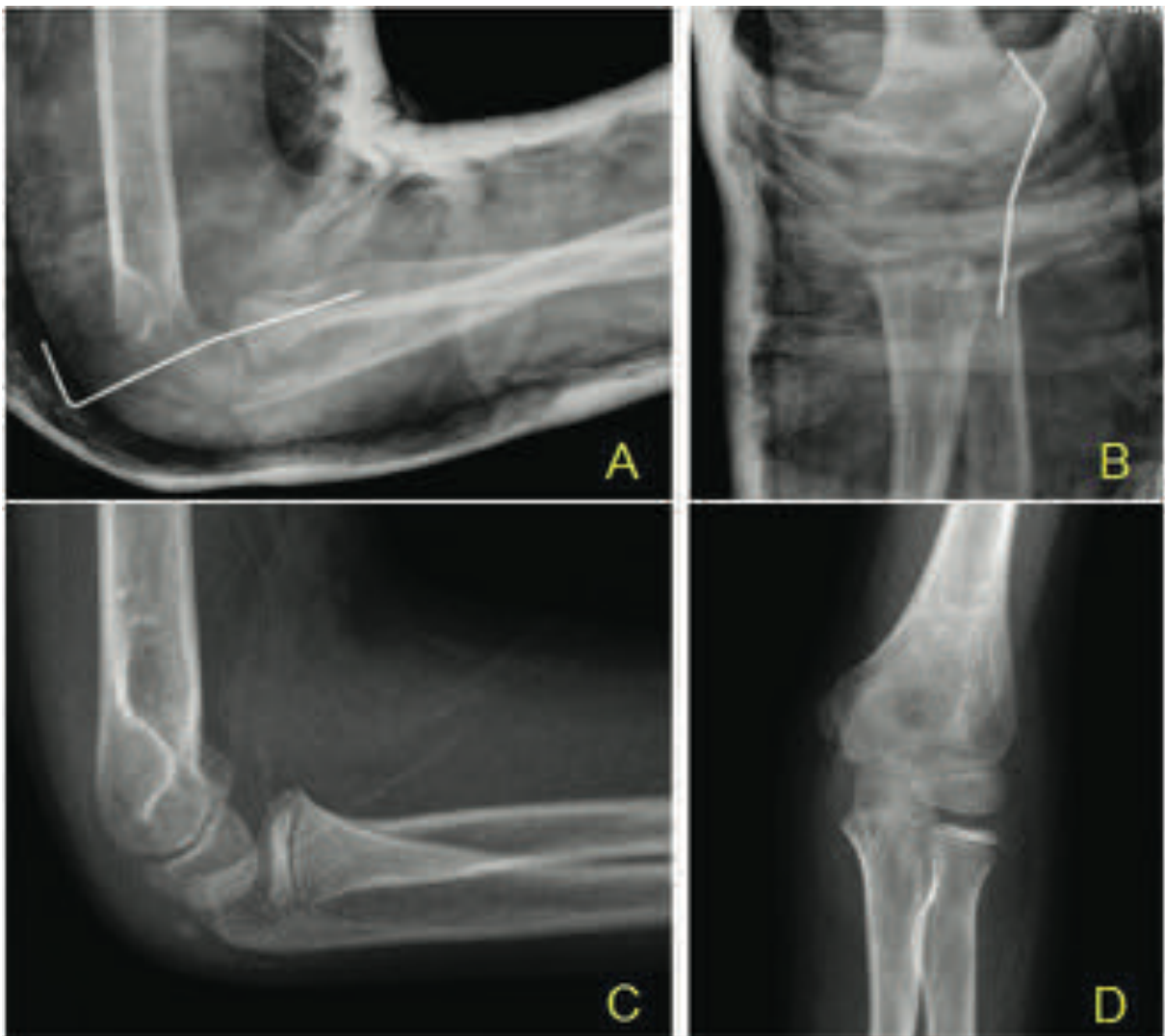
que rodea la cabeza radial casi en su totalidad y se adhiere a la cavidad sigmoidea menor. Forma parte del complejo lateral y es la principal estructura que mantiene la cabeza radial en posición anatómica.^{12,13} De ello se desprende que las luxaciones de la cabeza radial conllevan, en la gran mayoría de los casos, una lesión asociada del ligamento anular.

Se ha descrito previamente una variante de luxación radial irreductible en la cual se genera un ojal en el ligamento anular por donde protruye la cúpula radial, similar a lo ocurrido en nuestro paciente. Este fenómeno ha sido descrito como "button-holding", debido a que la cabeza del radio permanece atrapada dentro del ojal del

ligamento anular.¹⁴ La diferencia entre nuestro caso y los casos previamente reportados es la ausencia de lesión cubital aparente, lo cual dificulta el diagnóstico.

La radiografía suele ser suficiente para hacer el diagnóstico de luxación de la cabeza radial. Esta patología puede pasar desapercibida en casos leves, en los cuales no hay lesiones asociadas. Es importante evaluar la congruencia articular y comparar los hallazgos con el miembro contralateral. En caso de luxaciones irreductibles, la RMN es útil para evaluar el estado de las partes blandas lesionadas (ligamento anular, cápsula) o incluso interpuestas que impiden la reducción. Dichas lesiones son principalmente visibles en

FIGURA 4. Radiografías de frente y perfil en el posoperatorio inmediato (A y B). Radiografías de frente y perfil en el último control, en donde se puede evidenciar una adecuada congruencia articular



cortes sagitales de secuencias T2 con supresión grasa.¹⁵

Según lo descrito, en ausencia de fractura ante un traumatismo de codo, incluso sin evidencia de deformidad plástica del cúbito, debe sospecharse la luxación de la cabeza radial. Existen sutiles cambios asociados a la relación de la cabeza radial con respecto a las demás estructuras óseas, que, en ciertas ocasiones, pueden pasar desapercibidos si no son comparadas con el lado sano. Dentro de la rareza del cuadro, es aún más infrecuente la luxación pura e irreductible de la cabeza radial debido a una lesión de tipo en ojal del ligamento anular y el llamado fenómeno de "button-holding". La clínica del paciente, junto con el par radiográfico bilateral y el conocimiento de esta entidad poco frecuente, son el trípode necesario para alcanzar un diagnóstico preciso y, de esta manera, no demorar el tratamiento. ■

REFERENCIAS

1. Kim HT, Conjares JNV, Suh JT, et al. Chronic radial head dislocation in children, Part 1: pathologic changes preventing stable reduction and surgical correction. *J Pediatr Orthop* 2002;22(5):583-90.
2. Sasaki K, Miura H, Iwamoto Y. Unusual anterior radial head dislocation associated with transposed biceps tendon: a case report. *J Shoulder Elbow Surg* 2006;15(6):e15-9.
3. Holst-Nielsen F, Jensen V. Tardy posterior interosseous nerve palsy as a result of an unreduced radial head dislocation in Monteggia fractures: a report of two cases. *J Hand Surg Am* 1984;9(4):572-5.
4. Chen WS. Late neuropathy in chronic dislocation of the radial head. Report of two cases. *Acta Orthop Scand* 1992;63(3):343-4.
5. Lloyd-Roberts GC, Bucknill TM. Anterior dislocation of the radial head in children: aetiology, natural history and management. *J Bone Jt Surg Br* 1977;59-B(4):402-7.
6. Dormans JP, Rang M. The problem of Monteggia fracture-dislocations in children. *Orthop Clin North Am* 1990;21(2):251-6.
7. Lincoln TL, Mubarak SJ. "Isolated" traumatic radial-head dislocation. *J Pediatr Orthop* 1994;14(4):454-7.
8. Evans EM. Pronation injuries of the forearm, with special reference to the anterior Monteggia fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1949;31B(4):578-88.
9. Rethnam U, Yesupalan RS, Bastawrous SS. Isolated radial head dislocation, a rare and easily missed injury in the presence of major distracting injuries: a case report. *J Med Case Rep* 2007;1:38.
10. Armstrong RD, McLaren AC. Biceps tendon blocks reduction of isolated radial head dislocation. *Orthop Rev* 1987;16(2):104-8.
11. Camp CL, O'Driscoll SW. Transbrachialis buttonholing of the radial head as a cause for irreducible radiocapitellar dislocation: a case report. *J Pediatr Orthop* 2015;35(7):e67-71.
12. Bozkurt M, Acar H, Apaydin N, et al. The Annular Ligament: An Anatomical Study. *Am J Sports Med* 2005;33(1):114-8.
13. Cohen MS, Bruno RJ. The collateral ligaments of the elbow: anatomy and clinical correlation. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(383):123-30.
14. Aversano F, Kepler CK, Blanco JS, et al. Rare cause of block to reduction after radial head dislocation in children. *J Orthop Trauma* 2011;25(4):e38-41.
15. Shin SM, Chai JW, You JY, et al. Radial head button holing: a cause of irreducible anterior radial head dislocation. *Skeletal Radiol* 2016;45(10):1449-52.

Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia

Vitamin D in pediatrics, pregnancy and lactation

Dr. José L. Mansur^a

RESUMEN

La principal fuente de vitamina D se produce en la piel ante la exposición al sol. Su déficit es frecuente y también ocurre en embarazadas. El nivel de vitamina D en la leche materna depende del nivel que posee la madre. Si tiene déficit, la leche tendrá poca vitamina y los bebés tendrán déficit. Posibles consecuencias son raquitismo y convulsiones, pero se han descrito infecciones de vías respiratorias bajas o mayor riesgo de diabetes tipo 1. Se han publicado sugerencias diversas sobre aportes. Para embarazo y lactancia, el Institute of Medicine (IOM) sugiere 600 unidades internacionales (UI)/día a la madre, y la Endocrine Society, 1500-2000 UI/día. La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sugiere 800-1200 UI/día. La nueva sugerencia del IOM y la Academia Americana de Pediatría para los niños entre el nacimiento y un año es 400 UI/día y 600 UI/día entre 1 y 18 años.

Palabras clave: deficiencia de vitamina D, embarazo, lactancia, leche materna.

ABSTRACT

The main source of vitamin D is produced by the exposure of sunlight on the skin. It has been proven that the deficit is frequent and also occurs in pregnant women. Possible consequences may be preeclampsia and others. The level of vitamin D in breast milk depends on the level of the mother, so that deficient mothers produce milk with low concentration. Possible consequences for the baby are rickets and seizures, but also lower respiratory tract infections or risk of type 1 diabetes. Various suggestions have been published. For pregnancy and lactation the Institute of Medicine (IOM) suggests 600 international units (IU)/day for the mother, whereas the Endocrine Society considers 1500-2000 IU/day. The Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología suggests 800-1200 IU/day. The new suggestion of the IOM and the American Academy of Pediatrics for children between birth and one year is 400 IU/day, while it is 600 IU/day between 1 and 18 years.

Key words: vitamin D deficiency, pregnancy, lactation, breast milk.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.286>

Cómo citar: Mansur JL. Vitamina D en pediatría, embarazo y lactancia. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):286-290.

El raquitismo continúa reportándose; la causa es el déficit de vitamina D y se debe a la exposición limitada al sol de madres y bebés.^{1,2}

La actividad antirraquítica de la leche de madres depende de la vitamina D.³⁻⁸ En 1963, se pensó que el aporte de vitamina durante el embarazo producía hipercalcemia grave y estenosis aórtica en los bebés,⁹⁻¹² pero padecían, en realidad, la afectación del síndrome de Williams.¹³⁻¹⁷ Estos errores detuvieron el avance de su uso,³ y el miedo a hipervitaminosis, particularmente en embarazadas, continuó hasta el presente.

Fuentes, metabolismo de vitamina, dosaje de vitamina D y discusión sobre los valores recomendados

La principal fuente es la exposición al sol, ya que escasos alimentos la poseen (peces de mar). Algunas leches están fortificadas (40 unidades internacionales (UI)/100 ml).

La vitamina D3 circula unida a la proteína DBP; es hidroxilada en el hígado a 25-hidroxi vitamina D (25 OH vit. D3) y luego esta en el riñón por la 1-alfa-hidroxilasa a 1-25 (OH)₂ vit. D3, el metabolito activo. Existe también producción en otros órganos, además del riñón, ya que se ha demostrado la presencia de la enzima y producción de 1-25 (OH)₂ D3 en múltiples tejidos. Los efectos de esta vitamina, que actúa localmente donde se fabrica y no por vía endócrina, no están claros.¹⁸

La vitamina que se mide es 25 OH vit. D, que da idea del nivel general. Si bien la forma activa, 1-25 (OH)₂ vit. D, es la que ejerce acción "hormonal" en todo el organismo, su dosaje, habitualmente, es normal en personas con deficiencia

a. Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata, La Plata, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. José L. Mansur:
joseluismansur@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
El autor ha realizado disertaciones para el laboratorio TRB Pharma.

Recibido: 27-3-2018
Aceptado: 4-4-2018

de 25 OH vit. D. El nivel de corte para definir el "nivel deseable" ha sido motivo de controversia. Muchos consideran que 30 ng/ml de 25 OH vit. D es valor "deseable" y que los niveles menores se acompañan del aumento de parathormona. Los valores de 20-30 ng/ml corresponden a "hipovitaminosis"; de 10-20, a "insuficiencia", y menores de 10 ng/ml, a "deficiencia".¹⁹ Esa opinión de la *Endocrine Society* (ES) no es compartida por el *Institute of Medicine* (IOM), que considera que no hay pruebas para sugerir un valor mayor de 20 ng/ml.^{20,21}

Acciones de la vitamina D

Los efectos del déficit ("clásicos") incluyen consecuencias de la absorción intestinal de calcio disminuida, su principal acción, y van desde hipocalcemia y raquitismo a osteoporosis. Además, se la ha relacionado con la fuerza muscular, caídas y osteomalacia.²² Recientemente, se han encontrado efectos llamados "no clásicos", que podrían incluir como consecuencia de su déficit enfermedades prevalentes, como cáncer, hipertensión, patología cardiovascular, diabetes, enfermedades autoinmunes y otras.²³

De igual modo, se ha comprobado que juega un rol importante en el embarazo y que su déficit predispone a consecuencias, incluso en mujeres que consumen polivitamínicos prenatales con 200-400 UI.^{24,25} Estas incluyen consecuencias en el neonato y la madre.²⁶⁻³⁰

Algunos autores han sugerido la necesidad de prevención con dosis "altas" para asegurar un nivel en sangre de 30 ng/ml.³¹

Vitamina D durante el embarazo

La 25 OH vit. D cruza la placenta, y el nivel en sangre del cordón depende del estatus materno, que se halla en un 60-85% del valor de la madre.^{16,24,32-34} Si la madre tiene deficiencia, también el feto.³⁵

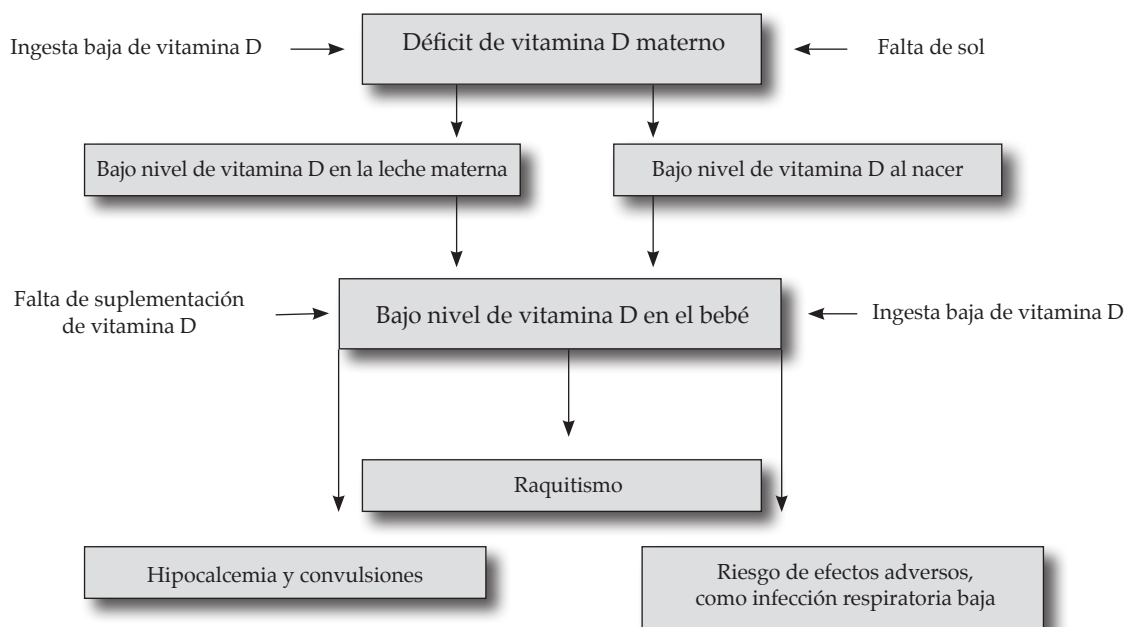
Hay estudios que han mostrado la prevalencia de déficit en embarazadas de todo el mundo. En Argentina, Oliveri estudió, en 1993, a madres de Ushuaia y Buenos Aires. El promedio de esta fue 6,3 ng/ml y 14,4 ng/ml, respectivamente.³⁶ Otros estudios hallaron en otros países valores cercanos a 20 ng/ml^{37,38} o disminuidos.^{24,32,39-47}

Nivel de vitamina D en la leche materna y en los bebés

El nivel durante la infancia depende de los depósitos al nacer, del ingreso dietario (leche humana y fórmula), de suplementación y de exposición solar.

El contenido de vitamina de la leche depende del ingreso de la vitamina de la madre y de su exposición al sol.^{5,8,16,48} Las madres con deficiencia producirán leche con baja actividad antirraquítica y sus bebés tendrán estatus de vitamina D bajo, a menos que estén suplidos o expuestos al sol.^{16,49,50} *Figura 1* (adaptada de ⁵¹).

FIGURA 1. Mecanismos posibles de producción de bajo nivel de vitamina D en la leche materna y en el bebé



Los bebés con lactancia materna exclusiva con leche con escasa vitamina, sin exposición solar, tienen valores séricos muy bajos a las 8 semanas de lactancia y después.^{52,53} En cambio, si la madre no tenía deficiencia y su leche tampoco, el bebé no la tendrá.^{54,55}

Consecuencias del déficit en la madre

Los datos de consecuencias del déficit en el embarazo son especialmente observacionales, y existen pocos estudios con suplementación. El déficit grave puede producir hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.

Variados cuadros se han atribuido a niveles disminuidos: preeclampsia, vaginosis bacteriana, parto pretérmino espontáneo, diabetes gestacional, insulinoresistencia y síndrome metabólico en numerosos estudios. Los metaanálisis han mostrado estas asociaciones.^{27-30,56-60}

Consecuencias del déficit en el bebé

Los bebés con déficit grave nacen con calcemia y morfología ósea normal, sin signos clínicos de raquitismo, que aparece semanas o meses después⁶¹⁻⁶³ como consecuencia de la exposición inadecuada a la luz solar y la falta de suplementación.^{64,65} Un bebé no suplido de una madre con deficiencia de vitamina D será "deficiente" mucho más rápido que otro no suplido cuya madre era "suficiente".¹⁶ Por eso, los bebés alimentados con lactancia materna exclusiva que no reciben suplementación o adecuada exposición solar están en riesgo de desarrollar déficit de vitamina D y/o raquitismo.

Hipocalcemia: es una complicación posible del déficit grave y puede acompañarse de convulsiones.^{66,67}

Desarrollo del esqueleto y masa ósea: existe debate acerca del rol de la vitamina D en el desarrollo óseo fetal, pero no se han demostrado diferencias normales-deficientes.^{41,68-71}

Otras afecciones extraesqueléticas:

Infección de las vías respiratorias bajas: desde hace años, se ha reportado una asociación entre déficit y estas infecciones,⁷²⁻⁷⁵ pero no en todos los estudios.^{76,77}

Camargo, en 2011, reportó una asociación inversa con un riesgo de infección respiratoria en los primeros tres meses de vida de 2,16 veces para los que tenían menos de 10 ng/ml y de 1,39 para los que tenían 10-30 ng/ml, comparados con el grupo "suficiente" de más de 30 ng/ml.⁷⁸

Un estudio prospectivo holandés, que la

midió en la sangre de cordón de 156 bebés y lo relacionó con bronquiolitis confirmada por aislamiento del virus sincicial respiratorio durante el primer año. Asimismo, mostró que el riesgo de presentar bronquiolitis en los bebés con menos de 20 ng/ml comparados con los que tenían más de 30 ng/ml fue seis veces mayor (riesgo relativo RR: 6). Atribuyeron el notable hallazgo a una mejor respuesta inmune, vía aérea con mayor producción de surfactante y/o menor carga viral, inducidos por el mayor nivel de la vitamina.⁷⁹ Camargo redujo a la mitad las infecciones respiratorias en niños de Mongolia,⁸⁰ pero no pasó lo mismo con el aporte de 100000 UI cada 3 meses en niños de Afganistán,⁸¹ lo que dejó abierta la hipótesis de que la administración diaria (o, al menos, frecuente) de la vitamina cumpliera el rol preventivo. Otro estudio en el que se suplió con vitamina D a embarazadas desde la semana 27 hasta el parto y a bebés desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida, con dos dosis distintas contra placebo, concluyó que la suplementación con dosis elevadas prevenía las infecciones respiratorias.⁸²

Diabetes: existen hipótesis acerca de que altas dosis de vitamina D tempranamente en la vida puedan contribuir a prevenir la diabetes tipo 1.^{83,84} Hyppönen, en 2001,⁸⁵ suplió con 2000 UI/día durante el primer año a niños finlandeses, con disminución de la incidencia de diabetes tipo 1 durante el seguimiento de 30 años. Comparados con no suplidos, el riesgo fue 0,12 con aporte regular y 0,16 en los que lo recibieron irregularmente. Estudios con interrogatorio sobre la suplementación con la vitamina o aceite de hígado de bacalao hallaron un riesgo de 0,67 y de 0,74.⁸⁶⁻⁸⁸

Esto da soporte a la premisa de que mantener un nivel adecuado de vitamina D en la vida fetal y la infancia podría tener el potencial de prevenir no solo raquitismo e hipocalcemia, sino también enfermedades respiratorias y autoinmunes.

Prevención del déficit en la madre

El IOM recomendó, en 2010, un aporte de 600 UI/día como *dietary reference intake (DRI)* para mujeres embarazadas y en lactancia.^{89,90} Fijaron el máximo ingreso tolerable en 4000 UI/día. Estas recomendaciones ahora se consideran erróneas.^{91,92} Cuando se parte de un valor muy disminuido, con 800 UI/día, o incluso 1600 UI/día, no se llega a un nivel de 20 ng/ml.^{33,90,93} Si se supone un déficit grave, sin estar expuestos al sol, una dosis de, al menos, 2000 UI/día puede

requerirse durante el embarazo y la lactancia para prevenir el déficit y aumentar el nivel del feto y el bebé.⁹⁴ La *Endocrine Society* (ES) estableció, en 2011, dos requerimientos distintos: para optimizar la salud ósea y muscular en 600 UI/día, pero para mantener un nivel en sangre mayor de 30 ng/ml de 1500-2000 UI/día, que incluyó a embarazadas y mujeres en lactancia,⁹⁵ a las que propuso un dosaje como *screening* (posturas diferentes al IOM). La Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) sugiere, como la ES, dosarla y, ante imposibilidad de hacerlo, un aporte de 800-1200 UI/día.⁹⁶

Prevención del déficit en el bebé en la lactancia materna

Considerando la recomendación de restringir la exposición al sol en niños y de que los bebés menores de 6 meses no sean expuestos en absoluto^{97,98} y la alta prevalencia de déficit en mujeres en lactancia, es necesario suplir la vitamina. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda ahora un mínimo de 400 UI/día para todos los bebés con lactancia materna exclusiva y para no alimentados de esta manera que ingieren menos de 1 litro de fórmula por día.⁹⁹ En el Reino Unido, la recomendación es similar.¹⁰⁰ El IOM recomendó 400 UI/día para todos los bebés menores de 1 año y 600 UI/día para los niños de 1-8 años.⁸⁹

Estudios de suplementación con dosis alta en lactancia y con aporte simultáneo en la madre y el hijo

Un estudio de suplementación combinada a madre e hijo con lactancia exclusiva en los Emiratos Árabes⁴⁹ aleatorizó a 90 madres a 2000 UI/día o 60 000 UI/mes, y los bebés recibieron 400 UI/día por 3 meses. A los 3 meses, los niños cuyas madres recibían 2000 UI/día tenían un promedio de 20 ng/ml y, como la mitad tenía menos de 20 ng/ml, resultó evidente que la recomendación vigente del IOM (400 UI/día) fue insuficiente aun combinada con el aporte a la madre. Esto ocurre ante el

déficit grave por bajo nivel materno y falta de exposición al sol del bebé. Hollis administró por 3 meses a madres en lactancia 2000 UI/día o 4000 UI/día,¹⁰¹ con adecuado aumento del nivel de la vitamina (Tabla 1). Luego administraron 400 UI/día a la madre y 300 UI/día al bebé o 6400 UI/día a la madre y nada al bebé.¹⁰² La vitamina D de la madre alcanzó 38,4 y 58,6 ng/ml, respectivamente, y la del bebé, 43 y 46 ng/ml. Así, se puede obtener un aporte a través de la leche más que suficiente solo supliendo a la madre. Si se confirma este dato y se establece una dosis apropiada, sería posible prevenir el déficit de madre e hijo simplemente con la suplementación materna (Tabla 1).

Hollis volvió a utilizar dosis altas (400 UI/día vs. 2000 UI/día vs. 4000 UI/día) desde la semana 12-16 de gestación,³¹ lo que cambió el nivel desde basal al parto de 25 a 32 con 400 UI/día, de 23 a 42 con 2000 UI/día y de 23 a 47 ng/ml con 4000 UI/día. El porcentaje de madres que alcanzaron 32 ng/ml fue de 50%, 71% y 82%, respectivamente, y la incidencia de preeclampsia fue menor con los aportes de 2000 UI/día y 4000 UI/día. Otro estudio similar¹⁰³ concluyó que esta doble suplementación disminuía la cantidad de bebés deficientes.

Estudios argentinos

En 2004, Tau presentó un estudio de vitamina D en ciudades del sur argentino y encontró valores promedio de 8,9 ng/ml en bebés de Río Gallegos, 12,6 ng/ml en los de Comodoro Rivadavia y 14,1 ng/ml en los de Ushuaia. También suplió a los de esta última ciudad con 100 000 UI al comienzo del invierno y 3 meses después.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Oliveri trató con una dosis de 150 000 UI de vitamina D2 al comienzo del otoño a 79 chicos sanos de Ushuaia, de 8,6 ± 1 año. El nivel de vitamina D promedio de 18,7 ng/ml disminuyó levemente para fin del invierno a 17,0 ng/ml, muy distinto del valor obtenido el año previo sin suplementación, de 9,8 ng/ml.¹⁰⁷

Otros estudios realizados con sangre de

TABLA 1. Niveles alcanzados de vitamina D en la madre y el bebé en estudios con suplementación combinada

Suplementación	Vitamina D al final del estudio
Madre: 2000 UI/día + bebé: 0 UI/día	Madre: 36,1 ng/ml - bebé: 27,9 ng/ml
Madre: 4000 UI/día + bebé: 0 UI/día	Madre: 43,9 ng/ml - bebé: 30,8 ng/ml
Madre: 400 UI/día + bebé: 300 UI/día	Madre: 38,4 ng/ml - bebé: 43,0 ng/ml
Madre: 6400 UI/día + bebé: 0 UI/día	Madre: 58,6 ng/ml - bebé: 46,0 ng/ml

UI: unidades internacionales.

cordón en Ushuaia y Buenos Aires en invierno mostraron un promedio de vitamina D de 4,0 y 11,3 ng/ml, respectivamente. Niveles de 25 OH vit. D \leq 10 ng/ml se observaron en todos los neonatos de Ushuaia, 78% de Río Gallegos y 28% de Buenos Aires.^{36,104,108}

Otros estudios pediátricos

Un estudio canadiense que administró a 132 bebés distintos aportes durante el primer año de vida alcanzó el nivel objetivo de 30 ng/ml en sangre en el 55% para el aporte de 400 UI/día, 81% para 800 UI/día, 92% para 1200 UI/día y del 100% de los niños con 1600 UI/día (109). Un grupo francés administró a neonatos tres dosis únicas diferentes de vitamina D oral: 600 000 UI, 200 000 UI y 100 000 UI, con dosaje a los 15 días y 3 meses. El promedio a 15 días de recibir 600 000, 200 000 y 100 000 UI fue 120 ng/ml, 60 ng/ml y 36 ng/ml, respectivamente. Con 100 000 UI, ninguno tuvo a los 15 días más de 48 ng/ml (el máximo que se habían propuesto) y el promedio fue 36 ng/ml y, a los 3 meses, fue 17,4 ng/ml. Concluyeron que 100 000 UI cada tres meses era la mejor forma de administración.¹¹⁰

Nuevas recomendaciones

En 2008, la AAP reemplazó la recomendación anterior de esa entidad (2003) por la siguiente:⁹⁹ el aporte de 400 UI/día de vitamina D debía comenzarse en los primeros días de vida y continuar toda la infancia. Todos los chicos alimentados con lactancia materna, recibieran además alimentación con fórmula o no, debían recibir 400 UI/día, ya que era improbable que un bebé con lactancia materna consumiera 1 litro de fórmula al día, que aseguraría ese aporte. Para chicos no alimentados con leche materna que ingirieran menos de 1 litro de leche/día, recomendaron igual suplemento. Los niños mayores y adolescentes que no obtuvieran 400 UI/día de la leche fortificada o de alimentos debían recibir 400 UI/día. Los chicos con riesgo de déficit por malabsorción o uso de anticonvulsivantes podían tener niveles bajos, aun con el aporte de 400 UI/día.

En 2011, el IOM actualizó su recomendación para los niños de 0 a 1 año (400 UI/día), pero la aumentó para los de 1 a 18 años a 600 UI/día,⁸⁹ y la ES señaló que esas dosis eran las necesarias para maximizar la salud ósea, pero quizás no suficientes para beneficios extraesqueléticos y para elevar el nivel a más de 30 ng/ml, para lo que se requeriría, al menos, 1000 UI/día.

Sugirieron, además, que a los chicos obesos o que recibieran anticonvulsivantes, corticoides o ketoconazol se les administrara, por lo menos, dos o tres veces esa dosis.⁹⁵

La recomendación de 400 UI/día de Estados Unidos durante el primer año de vida es compartida por Alemania, Austria, Suiza, Bélgica, España, Italia, Dinamarca, Finlandia y Canadá, mientras que es menor en el Reino Unido y de 1000 UI/día en Francia. En este último país, se mantiene desde hace dos décadas esta recomendación y se le atribuye la casi completa desaparición del raquitismo, a diferencia de Gran Bretaña y Estados Unidos.¹¹¹

En niños mayores y adolescentes, la recomendación varía entre 200 UI/día (Alemania, Austria, Suiza, España, Francia, Italia), 300 UI/día (Dinamarca, Finlandia), 400 UI/día (Bélgica) y 600 UI/día (Canadá).

La recomendación argentina de la FASEN es también de 600 UI/día a partir del primer año de vida.⁹⁶

Dosis intermitentes en pediatría

No existe consenso sobre la necesidad/ utilidad de administrar dosis intermitentes en el invierno a niños y adolescentes sanos. Sin embargo, organismos de Francia, Nueva Zelanda y Australia hacen esa recomendación. La Sociedad Francesa de Pediatría sugiere, en niños de 18 meses a 5 años, dos dosis de 80 000-100 000 UI al comienzo del invierno y 3 meses después, y lo mismo en adolescentes de 10-18 años.¹¹¹⁻¹¹²

Discusión y conclusiones

Dada la enorme incidencia del déficit de vitamina D en la población y el nuevo conocimiento comprobado o posible de consecuencias de esta deficiencia, la AAP aumentó la sugerencia del aporte de vitamina D a 400 UI/día desde los primeros días de vida, y continuar durante toda la infancia, a todos los chicos alimentados con lactancia materna, aunque recibieran además fórmula.

Para los chicos que no estuvieran alimentados con leche materna e ingirieran menos de 1 litro de leche por día, recomendaron también el suplemento de 400 UI/día. Para embarazadas y madres en lactancia, con la evidencia de los datos mencionados en el texto, sugirieron un aporte de, al menos, 1000 a 2000 UI/día. ■

REFERENCIAS

(Ver en la versión electrónica)

REFERENCIAS

- McCollum EV, Simmonds N, Becket JE, et al. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53(2):293-312.
- Park E. The etiology of rickets. *Physiol Rev.* 1923;3:106-19.
- Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the World Go "Round"? *Breastfeed Med.* 2008;3(4):239-50.
- Hollis BW. Individual quantitation of vitamin D2, vitamin D3, 25(OH)D2 and 25(OH)D3 in human milk. *Anal Biochem.* 1983;131(1):211-9.
- Hollis B, Roos B, Draper HH, et al. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr.* 1981;111(7):1240-8.
- Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: Identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr.* 1982;26(1):122-6.
- Takeuchi A, Okano T, Tsugawa H, et al. Effects of ergocalciferol supplementation on the concentration of vitamin D and its metabolites in human milk. *J Nutr.* 1989;119(11):1639-46.
- Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, et al. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr.* 1984;105(3):431-3.
- Black J, Bonham-Carter J. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia. *Lancet.* 1963;2(7311):745-9.
- Friedman WF. Vitamin D as a cause of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Am Heart J.* 1967;73(5):718-20.
- Friedman WF, Mills LF. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics.* 1969;43(1):12-8.
- Taussig HB. Possible injury to the cardiovascular system from vitamin D. *Ann Intern Med.* 1966;65(6):1195-200.
- Aravena T, Castillo S, Carrasco X, et al. Síndrome de Williams: estudio clínico, citogenético, neurofisiológico y neuroanatómico. *Rev Med Chil.* 2002;130(6):631-7.
- Becroft DMO, Chambers D. Supravalvular aortic stenosis-infantile hypercalcaemia syndrome: In vitro hypersensitivity to vitamin D and calcium. *J Med Genet.* 1976;13(3):223-8.
- Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Ann Dev Genom Hum Genet.* 2000;1:461-84.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):717-26.
- qKleinman R. Pediatric Nutrition Handbook. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Napgal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-87.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-8.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):752-8.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):S1080-6.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137(2):447-52.
- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(1):42-4.
- Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Small-for-Gestational Age Births in White Women. *J Nutr.* 2010;140(5):999-1006.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517-22.
- Bodnar L, Krohn M, Simhan H. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *J Nutr.* 2009;139(6):1157-61.
- Bodnar L, Simhan HN. Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(4):273-84.
- Merewood A, Mehta S, Chen T, et al. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):940-5.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2341-57.
- Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1060-4.
- Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):685-90.
- Bhalala U, Desai M, Parekh P, et al. Subclinical hypovitaminosis D among exclusively breastfed young infants. *Indian Pediatr.* 2007;44(12):897-901.
- Dawodu A, Wagner CL. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide - a paradigm shift. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(1):3-13.
- Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuahia y Buenos aires. *Medicina (B Aires).* 1993;53(4):315-20.
- Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int.* 2006;78(6):337-42.
- Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):372-7.
- Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(6):835-9.
- Johnson DD, Wagner CL, Husley TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol.* 2011;28(1):7-12.
- Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367(9504):36-43.
- Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009;102(6):876-81.
- Hamilton SA, McNeil R, Hollis BW, et al. Profound vitamin D deficiency in a diverse group of women during pregnancy living in a sun-rich environment at latitude 32° N. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010:917428.
- Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, et al. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):e1-8.

45. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):350-3.
46. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2001;90(5):577-9.
47. Dawodu A, Saadi HF, Bakdache G, et al. Extraordinarily high prevalence and lack of seasonal variation of vitamin D deficiency in pregnant Arab women. Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 2010 May 1-4; Vancouver, Canadá. E-PAS 1451.
48. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child.* 1985;139(11):1134-7.
49. Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, et al. Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. *Matern Child Nutr.* 2009;5(1):25-32.
50. Hillman LS. Mineral and vitamin D adequacy in infants fed human milk or formula between 6 and 12 months of age. *J Pediatr.* 1990;117 (2 pt 2):S134-42.
51. Dawodu A, Tsang R. Sunshine deprivation rickets: a maternal-infant health problem. *Middle East Paediatr.* 2005;10:102-4.
52. Hoogenboezem T, Degenhart HJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Vitamin D metabolism in breast-fed infants and their mothers. *Pediatr Res.* 1989;25(6):623-8.
53. Challa A, Ntourmtoufi A, Cholevas V, et al. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr.* 2005;164(12):724-9.
54. Birkbeck JA, Scott HF. 25-Hydroxycholecalciferol serum levels in breast-fed infants. *Arch Dis Child.* 1980;55(9):691-5.
55. Chan GM, Roberts CC, Folland D, et al. Growth and bone mineralization of normal breast-fed infants and the effects of lactation on maternal bone mineral status. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(3):438-43.
56. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1228-30.
57. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11):e3753.
58. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, et al. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):889-99.
59. Lu M, Yu Y, Lv L, et al. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):959-66.
60. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:CD008873.
61. Campbell DE, Fleischman AR. Rickets of prematurity: controversies in causation and prevention. *Clin Perinatol.* 1988;15(4):879-90.
62. Pereira GR, Zucker AH. Nutritional deficiencies in the neonate. *Clin Perinatol.* 1986;13(1):175-89.
63. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr.* 1994;59(2):S484-91.
64. Majid Molla A, Badawi MH, al-Yaish S, et al. Risk factors for nutritional rickets among children in Kuwait. *Pediatr Int.* 2000;42(3):280-4.
65. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003;362(9393):1389-400.
66. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta.* 2003;333(1):1-11.
67. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1749-57.
68. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):14-9.
69. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):68-77.
70. Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(5):1088-95.
71. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):393-402.
72. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, et al. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet.* 1997;349(9068):1801-4.
73. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(4):563-7.
74. Karateki G, Kaya A, Salihoglu O, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):473-7.
75. Roth DE, Shah R, Black RE, et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2010;99(3):389-93.
76. Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(2):297-9.
77. McNally JD, Leis K, Matheson LA, et al. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(10):981-8.
78. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011;127(1):e180-7.
79. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics.* 2011;127(6):e1513-20.
80. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012;130(3):e561-7.
81. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2012;379(9824):1419-27.
82. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):396-404.
83. Jacobsen R, Hyppönen E, Sørensen TI, et al. Gestational and Early Infancy Exposure to Margarine Fortified with Vitamin D through a National Danish Programme and the Risk of Type 1 Diabetes: The D-Tect Study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128631.
84. Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(1):28-31.
85. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.

86. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(1):51-4.
87. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1128-34.
88. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-7.
89. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.
90. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
91. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child*. 2007;92(9):737-40.
92. Wagner CL, Howard C, Hulseley TC, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in fully breastfed infants on oral vitamin D supplementation. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:235035.
93. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population-an interventional study. *BJOG*. 2002;109(8):905-8.
94. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12(7):583-98.
95. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
96. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2013;50(2):140-56.
97. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics*. 1999;104 (2 Pt 1):328-33.
98. Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):588-97.
99. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
100. Hyppönen E, Boucher BJ. Avoidance of vitamin D deficiency in pregnancy in the United Kingdom: the case for a unified approach in national policy. *Br J Nutr*. 2010;104(3):309-14.
101. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):S1752-8.
102. Wagner C, Hulseley T, Fanning D, et al. High dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med*. 2006;1(2):59-70.
103. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143-53.
104. Tau C, Bonifacino MM, Scaiola E, et al. Niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D en población materno-infantil de zonas de riesgo del país: provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego. *Med Infant*. 2004;11(3):199-204.
105. Tau C, Scaiola E, Ciriani V, et al. Profilaxis de raquitismo en niños sanos de Ushuaia. Efecto de dos dosis de 100.000 UI de Vitamina D durante el invierno. *Med Infant*. 2007;14(4):286-9.
106. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):651-4.
107. Oliveri B, Cassinelli H, Mautalen C, et al. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50(12):807-10.
108. Oliveri B, Ladizesky M, Somoza J, et al. Niveles séricos invernales de 25-hidroxi-vitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*. 1990;50(4):310-4.
109. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785-92.
110. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, et al. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of three intermittent doses (15, 5, or 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(3):393-6.
111. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012;19(3):316-28.
112. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2013;198(3):142-3.

Pesquisa sobre vacunación y oportunidades de prevención y educación para la salud. Experiencia en una residencia pediátrica mediante el *Mini-Clinical Evaluation Exercise*

Vaccination status inquiry and hierarchy of prevention and health education opportunities. Experience in a Pediatric Residency using the Mini-Clinical Evaluation Exercise

Dr. Gonzalo G. Guíñazú^a, Dr. Nicolás Fortini Cabarcos^a, Dr. Luis F. Mammi^a, Dra. Cecilia A. M. Robledo^a, Dra. María I. Fernández Achával^a, Dra. Carolina Pascual^a y Dra. Christian Elías Costa^a

RESUMEN

Introducción. El *Mini-Clinical Evaluation Exercise* (*Mini-CEX*) es una herramienta formativa. Dentro de sus ítems, evalúa la pesquisa del estado de vacunación y la jerarquización de oportunidades de prevención.

Objetivos. Determinar porcentaje de pesquisa de dichos ítems en controles de salud y demanda. Comparar desempeño entre primer y tercer año.

Materiales y métodos. Análisis retrospectivo de las planillas del *Mini-CEX* de residentes.

Resultados. Se evaluaron 119 residentes. La prevalencia de pesquisa de vacunación en controles fue 94,9% (intervalo de confianza –IC–: 91,09-98,91); en demanda, 73,1% (IC: 65,2-81; OR 5,33; IC: 2,23-12,75; p=0,00004). La prevalencia de aprovechamiento de oportunidades en controles fue 69,8% (IC: 61,6-78); en demanda, 62,2% (IC: 53,5-70,9; OR 1,034; IC: 0,4638-2,306; p=0,4673). En 32 residentes se comparó su desempeño entre primer y tercer año en demandas, sin diferencia significativa.

Conclusiones. Se detectó alta prevalencia de pesquisa de vacunación y menor prevalencia de aprovechamiento de oportunidades en controles, con menor pesquisa de ambos ítems en demandas.

Palabras clave: *Mini-Clinical Evaluation Exercise*, educación basada en competencias, oportunidades perdidas, vacunación, internado y residencia.

ABSTRACT

Introduction. The *Mini-Clinical Evaluation Exercise* (*Mini-CEX*) is a formative tool with two descriptors assessing the inquiry of vaccination status and the hierarchy of prevention opportunities.

Objectives. Determine the prevalence of both items in pediatric controls and spontaneous demands. Compare the performance between first and third year of their training.

Material and methods. Retrospective analysis based on trainees *Mini-CEX* charts.

Results. There were 119 residents evaluated during their first year. The prevalence of vaccination status screening in controls was 94.9% (confidence interval –CI–: 91.09-98.91); in demands 73.1% (CI: 65.2-81; OR 5.33; CI: 2.23-12.75; p 0.00004). The prevalence of prevention

opportunities in controls was 69.8% (CI: 61.6-78); in demands 62.2% (CI: 53.5-70.9; OR 1.034; CI: 0.4638-2.306; p= 0.4673). There were 32 trainees compared between their first and third year performance in demands, without significant difference.

Conclusions. We found high prevalence of vaccination inquiry and lower prevalence of hierarchization of prevention opportunities in controls, with less inquiry in demands.

Key words: *Mini-Clinical Evaluation Exercise*, competency-based education, missed opportunities, vaccination, internship and residency.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.291>

Cómo citar: Guíñazú GG, Fortini Cabarcos N, Mammi LF, et al. Pesquisa sobre vacunación y oportunidades de prevención y educación para la salud. Experiencia en una residencia pediátrica mediante el *Mini-Clinical Evaluation Exercise*. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):291-297.

- a. Comité de Docencia e Investigación (CODEI). Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia:
Dr. Gonzalo Guíñazú:
gonzalogermang@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-10-2017
Aceptado: 4-3-2018

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La consulta pediátrica ambulatoria es una instancia de aplicación de herramientas de prevención, educación y promoción de la salud. La promoción se define como el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud para mejorarla.¹ Incluye acciones dirigidas a aumentar las habilidades y capacidades de las personas y a modificar las condiciones que tienen impacto en los determinantes de salud. La educación para la salud comprende oportunidades de aprendizaje y adquisición de habilidades para incrementar el conocimiento de la población y favorecer una mejoría en salud.²

La vacunación es una de las principales estrategias de prevención primaria. Los esquemas atrasados de vacunación aumentan el riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles.³ Las oportunidades perdidas de vacunación (OPV) y la falta de pesquisa por parte del pediatra constituyen unas de las principales causas de baja cobertura de vacunación en niños. Se considera OPV a cada visita realizada a un centro sanitario por un individuo que precisa ser vacunado y, a pesar de no existir contraindicaciones, no recibe todas las vacunas necesarias.⁴ En nuestro medio, la tasa de prevalencia de OPV es del 19,8%,⁵ similar a la reportada en la literatura internacional;⁶ el motivo más frecuente es la falta de detección de la necesidad de vacunación.³

El *Mini-Clinical Evaluation Exercise (Mini-CEX)* es una herramienta formativa de evaluación, aplicada durante la observación directa de la práctica clínica asistencial.⁷ Luego de la observación, se mantiene una entrevista con el médico residente para realizar una devolución constructiva.⁸ Este método fue validado paulatinamente a través de su utilización en diferentes programas formativos.⁹⁻¹¹ En el año 2013, se llevó a cabo un trabajo conjunto entre el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez y el Hospital Pediátrico "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", en el cual un comité asesor de expertos diseñó una planilla de *Mini-CEX* con la incorporación de una serie de descriptores de la consulta pediátrica agrupados en siete dimensiones (ver *Anexo*). Estos descriptores fueron validados en las residencias de Clínica Pediátrica de ambos hospitales¹² y se incorporaron como herramienta de evaluación dentro del programa de residencia.

El *Mini-CEX* evalúa diferentes competencias relacionadas con la prevención, educación y promoción de la salud en la consulta ambulatoria. Dentro del área de habilidades para la conducción de la entrevista médica, se encuentra el ítem "averiguación del estado de vacunación" y, dentro del área de habilidades para el asesoramiento del paciente y su familia, el ítem "jerarquiza y aprovecha oportunidades de prevención y educación para la salud".⁶

Sobre la base de la experiencia de su utilización, se propuso determinar el porcentaje de pesquisa de los ítems mencionados en atención de controles de salud y demanda espontánea en residentes de primer año. Secundariamente, se buscó comparar el desempeño en dichas áreas entre el primer y el tercer año de su formación.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo sobre la base de las planillas de *Mini-CEX* de residentes de Clínica Pediátrica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Se analizaron 4 cohortes de residentes (ingresantes desde 2013 a 2016 inclusive) evaluados en dos instancias durante el primer año de la residencia. La primera observación se realizó en un control de salud y la segunda, en consulta de demanda espontánea en el Servicio de Seguimiento Longitudinal del Niño del Hospital.

Las únicas cohortes evaluadas en una tercera oportunidad fueron las de 2013 y 2014, durante el tercer año de residencia. El ámbito fue una consulta de demanda espontánea en Consultorios Externos. En este grupo, además, se comparó si existieron diferencias de pesquisa de los ítems incluidos entre las consultas de demanda espontánea del primer y tercer año de residencia. Las posibles respuestas a los ítems recolectadas fueron dicotómicas (SÍ/NO). Aquellas respuestas no consignadas en la planilla de evaluación se ingresaron como valor negativo.

Antes del inicio de las evaluaciones, para homogeneizar las observaciones y unificar criterios, se realizaron encuentros de consenso entre los distintos evaluadores. En el primer descriptor, se definió como pesquisa del estado de vacunación el interrogatorio dirigido y/o la constatación del carnet de vacunación del paciente. Con respecto a las oportunidades de prevención y educación, se consensó que el residente debía interrogar como mínimo sobre planificación familiar, tabaquismo y prevención de accidentes.

Se incluyeron todos los médicos ingresantes a la Residencia de Clínica Pediátrica en el Hospital durante los años 2013-2016 inclusive y a los residentes de tercer año que ingresaron en 2013 y 2014. Se excluyeron aquellos que no completaron dos instancias de evaluación durante el primer año de residencia, una en control de salud y otra en demanda espontánea.

La recolección de datos se realizó utilizando Microsoft Excel®. A cada residente se le asignó un código de identificación, que fue utilizado para el ingreso de datos.

En primera instancia, se determinó la prevalencia global de ambos ítems para el total de las consultas. Luego se analizó la diferencia de dichas prevalencias en controles de salud y demandas espontáneas en la población de residentes de primer año.

Para las cohortes 2013 y 2014, se analizaron las prevalencias de pesquisa por residentes de tercer año en consultas de demanda espontánea. En estas cohortes, se compararon los resultados con los obtenidos durante su primer año de formación.

Se determinaron los intervalos de confianza (IC) para cada variable; se compararon las prevalencias y se calcularon las medidas de efecto y el nivel de significancia de las diferencias halladas. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico STATA 13.0[®]. Antes de la recolección de datos, se elaboró un manual estandarizado de procedimientos. En él, se detallaron la codificación de las planillas, el correcto ingreso de datos y cómo consignar aquellos datos ausentes o imprecisos. Se realizó doble entrada de datos, en forma ciega, por dos operadores entrenados. Se compararon los datos ingresados y no se evidenciaron diferencias.

Para la realización de este trabajo, se solicitó la autorización de los jefes de Consultorios Externos y Seguimiento Longitudinal del Niño, del Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. En todos los casos, se requirió el consentimiento de los residentes y se aseguró la confidencialidad de los resultados de las evaluaciones.

RESULTADOS

Las cohortes de residentes incluidas se muestran en la *Tabla 1*. Se evaluaron un total de 270 planillas de residentes de primer y tercer año. De estas, 238 correspondieron a 119 residentes de primer año que completaron dos instancias de evaluación y 32 planillas de igual número de residentes de tercer año. En 15 ocasiones, las respuestas no estaban consignadas en la ficha de evaluación, por lo que se ingresaron como valor negativo.

La prevalencia de averiguación del estado de vacunación en el total de las consultas para residentes de primer y tercer año fue 82,6%

(IC: 78,08-87,12; n= 223). La de aprovechamiento de oportunidades de prevención y educación fue 68,15% (IC: 62,59-73,71; n= 184).

Para el grupo de residentes de primer año (n= 119), se analizaron por separado las planillas de demanda espontánea y control de salud, que completaron un total de 238 planillas. En control de salud, se evidenció una prevalencia de averiguación de estado de vacunación de 94,9% (IC: 91,09-98,91; n= 113) y, en demanda espontánea, de 73,1% (IC: 65,20-81; n= 87). Considerando un diseño emparejado a partir del test de $\chi^2_{McNemar}$ se obtuvo un OR de 5,33 (IC: 2,23-12,75) con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,0002469) (*Figura 1*). Al evaluar el aprovechamiento de oportunidades de prevención y educación en el control de salud, se observó una prevalencia de 69,8% (IC: 61,6-78; n= 83), mientras que, durante la consulta de demanda espontánea, descendió a 62,2% (IC: 53,51-70,90; n= 74). El test de $\chi^2_{McNemar}$ evidenció un OR de 1,034 (IC: 0,46-2,31) con una diferencia no significativa (p= 0,4673) (*Figura 2*).

Como objetivo secundario, para las cohortes 2013 y 2014, se analizaron 32 residentes y se comparó su desempeño entre primer y tercer año en consultas de demanda espontánea. Se observó una prevalencia de “averiguación de estado de vacunación” en primer año de 65,6% (IC: 50-82; n= 21) y, en tercer año, de 71,8% (IC: 56,80-86,80; n= 23) con un OR de 0,75 (IC: 0,24-2,21; p= 0,59). Respecto al ítem “aprovechamiento de oportunidades de prevención y educación para la salud”, la prevalencia fue, en primer año, de 62,5% (IC: 45,52-79,54; n= 20) y, en tercer año, aumentó a 84% (IC: 71-97; n= 27; OR 0,33; IC: 0,06-1,03; p= 0,057).

DISCUSIÓN

Desde 1986, se destaca la relevancia de los profesionales de la salud como mediadores de estrategias de promoción, prevención y educación para la salud.¹ En nuestro ámbito, gran parte de la

Tabla 1. Características de las cohortes de residentes

Cohorte	n	Edad en años-media (DE)	Mujeres (%)	Varones (%)
2013	16	25,87 (1,43)	15 (93,8)	1 (6,2)
2014	34	26,32 (1,33)	31 (91,2)	3 (8,8)
2015	42	26,14 (1,18)	37 (88,1)	5 (11,9)
2016	27	26,04 (1,19)	23 (85,2)	4 (14,8)
Global	119	26,09 (1,26)	106 (89,1)	13 (10,9)

DE: desvío estándar.

atención es llevada a cabo por médicos residentes de primer y tercer año en los Consultorios Externos del Hospital. Es debido a ello que su correcto desempeño en la implementación de dichas estrategias adquiere un rol relevante.

En el presente análisis, sobre el total de las consultas estudiadas, se evidenció una alta prevalencia de pesquisa de vacunación en controles de salud. Sin embargo, esta disminuyó significativamente en consultas de demanda espontánea.

La prevalencia global de pesquisa de vacunación coincidió con encuestas reportadas en la bibliografía nacional, cercanas al 86%.¹³ Además, el porcentaje de aprovechamiento de oportunidades de prevención no alcanzó valores altos en controles de salud ni en consultas de demanda espontánea.

Es interesante destacar el aumento de la prevalencia de todos los ítems pesquisados hacia el tercer año de formación del médico residente. Sin embargo, este aumento no resultó estadísticamente significativo, probablemente, debido a las características de la muestra.

Se estima que la incorporación de las cohortes 2015 y 2016 en un futuro permitirá aumentar la relevancia clínica de estos resultados.

La vacunación es una de las medidas que han tenido mayor impacto en la salud de la población a nivel mundial, ya que es una de las intervenciones más eficientes en salud pública.^{14,15} Sin dejar de jerarquizar la necesidad de mantener altas tasas de pesquisa de estado de vacunación que permitan una adecuada cobertura, se considera importante que los profesionales de la salud adviertan que la vacunación no es la única

FIGURA 1. Porcentaje de pesquisa de estado de vacunación en control de salud vs. demanda espontánea en residentes de primer año

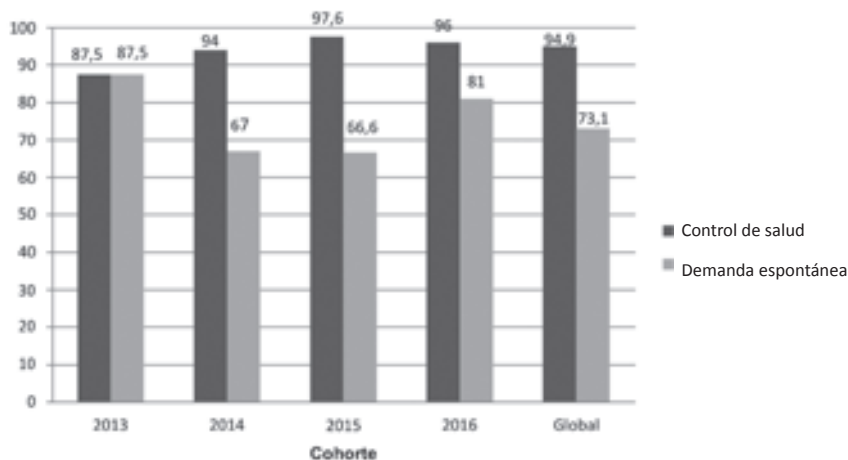
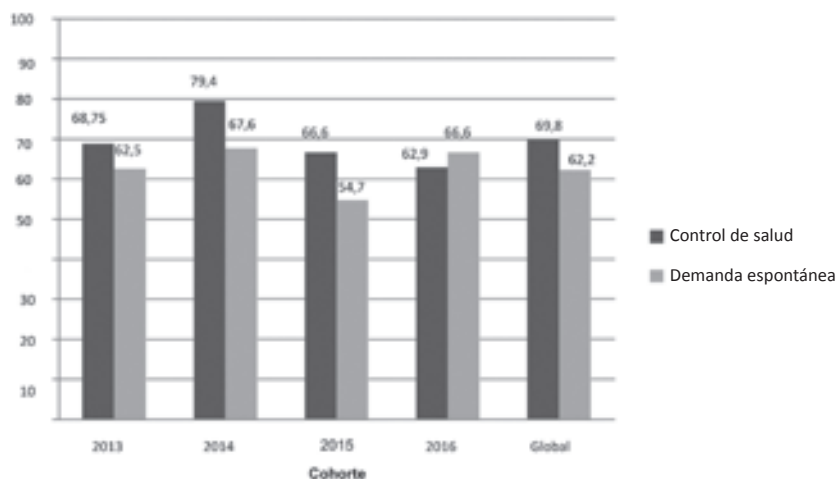


FIGURA 2. Porcentaje de aprovechamiento de oportunidades de prevención y educación en controles de salud vs. demanda espontánea en residentes de primer año



estrategia en salud preventiva, por lo que se deben ponderar otras herramientas de educación y promoción de la salud. Son los sectores más vulnerables de la población los que suelen tener tasas de cobertura de vacunación más bajas, consultan con menor frecuencia y en los que el impacto de medidas de promoción, prevención y educación para la salud en cada acto médico puede ser mayor.^{4,16,17} Es por ello por lo que dichas medidas deberían ser aplicadas tanto en consultas programadas como en demandas espontáneas.

El trabajo tuvo algunas limitaciones. El estudio fue realizado en un único centro asistencial, por lo que la validez externa es limitada. Además, el ítem "jerarquización y aprovechamiento de oportunidades de prevención y educación para la salud" podría resultar difícil de objetivar, ya que distintos evaluadores pudieron haber tenido diferentes criterios para evaluarlo. Para disminuir parcialmente este sesgo, se buscó obtener consenso entre todos los evaluadores, como se mencionó previamente.

Dentro de las fortalezas del estudio, cabe señalar que el *Mini-CEX* se basa en una observación directa de una consulta médica, lo que permite obtener resultados fácilmente medibles. Esto contrasta con la bibliografía hallada, en la que se analizan datos a partir de encuestas de autopercepción a personal de salud.¹³ Tampoco existe bibliografía previa que analice dichas prevalencias sobre la base de la herramienta *Mini-CEX*.

CONCLUSIONES

Las actividades de promoción de la salud y prevención primaria constituyen uno de los ejes principales de la consulta pediátrica. En la población analizada, se detectó una alta prevalencia de averiguación de estado de vacunación y menor prevalencia de aprovechamiento de oportunidades de prevención en controles programados. Además, se evidenció una menor pesquisa de ambos ítems en consultas de demanda espontánea. Secundariamente, se constató un mayor porcentaje de pesquisa en residentes de tercer año al comparar con su desempeño en primer año, aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. ■

Agradecimientos

Al Dr. Nicolás Falk, médico de planta de Consultorios Externos de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. The Ottawa Charter for Health Promotion. First International Conference on Health Promotion, Ottawa, 21 November 1986. [Acceso: 18 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/index1.html>.
2. World Health Organization. Promoción de la salud. Glosario. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998. [Acceso: 18 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/67246>.
3. Spagnuolo de Gentile A, Rearte A, Regatky N, et al. Esquemas atrasados y oportunidades perdidas de vacunación en niños de hasta 2 años atendidos en centros de salud. *Rev Argent Salud Pública* 2012; 3(11):30-6.
4. Úbeda Sansano MI. Oportunidades perdidas de vacunación. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7(Supl 4):S43-54.
5. Gentile A, Bakir J, Firpo V, et al. Esquemas atrasados de vacunación y oportunidades perdidas de vacunación en niños de hasta 24 meses: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(3):219-25.
6. Luman ET, McCauley MM, Stokley S, et al. Timeliness of childhood immunizations. *Pediatrics* 2002; 110(5):935-9.
7. American Board of Internal Medicine. The Mini-CEX: A quality tool in evaluation. Guidelines and implementation strategies from program directors. [Acceso: 18 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.personalbesthealth.com/Literature%20for%20Web/Articles/Mini-CEX%20Guidelines.pdf>.
8. Fornells-Vallés JM. El ABC del Mini-CEX. *Educ Med* 2009; 12(2):83-9.
9. Durning SJ, Cation LJ, Markert RJ, et al. Assessing the reliability and validity of the mini-clinical evaluation exercise for internal medicine residency training. *Acad Med* 2002; 77(9):900-4.
10. Alves de Lima A, Henguin R, Thierer J, et al. A qualitative study of the impact on learning of the mini clinical evaluation exercise in postgraduate training. *Med Teach* 2005; 27(1):46-52.
11. Alves de Lima A, Van der Vleuten C. Efecto educativo de la evaluación del desempeño profesional: el caso del mini-CEX. *Medicina (B Aires)* 2013; 73(3):286-7.
12. Abadie Y, Battolla J, Zubieta A, et al. Uso de descriptores durante la implementación de Mini-CEX en la Residencia de Pediatría. *Medicina (B Aires)* 2015; 75(5):289-96.
13. Federicci MI, Gatica CI, Nalda G, et al. Oportunidades perdidas de vacunación. Participación del personal de salud. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(1):3-7.
14. Gentile A, Juárez M, Hernández S, et al. Influenza vaccine: Delayed vaccination schedules and missed opportunities in children under 2 years old. *Vaccine* 2015; 33(32):3913-7.
15. World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals and UNICEF Programme Division, Health section. GIVS global immunization vision and strategy 2006-2015. October 2005. [Acceso: 13 de octubre de 2017]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_IVB_05.05.pdf.
16. Szilagyi PG, Rodewald LE. Missed opportunities for immunizations: a review of the evidence. *J Public Health Manag Pract* 1996; 2(1):18-25.
17. Kempe A, Lowery NE, Pearson KA, et al. Immunization recall: effectiveness and barriers to success in an urban teaching clinic. *J Pediatr* 2001; 139(5):630-5.

ANEXO
PLANILLA DEL MINI-CLINICAL EVALUATION EXERCISE PEDIÁTRICO EN FORMATO PAPEL

Residente: _____ Año: _____ Fecha: _____ ID del observador: _____

Problema del paciente/diagnóstico: _____

Internación por 1.ª vez. | Internación de seguimiento. | Ambulatorio (control de salud). | Ambulatorio (demanda espontánea).

Baja complejidad. | Mediana complejidad. | Alta complejidad.

I. Habilidades para la conducción de la entrevista médica:				Si	No
Facilite que el padre, cuidador o el propio paciente expliquen su situación.					
Use eficazmente las preguntas para obtener la información necesaria relativa al motivo de consulta.					
Recaba adecuadamente los antecedentes personales del niño.					
Recaba adecuadamente los antecedentes familiares del niño.					
Averigua acerca de la alimentación del niño.					
Se interesa por su vida familiar y social.					
Se interesa por su juego o su recreación.					
Averigua el estado de vacunación.					
Se interesa por la escolaridad del niño.					
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente).		4 - 5 - 6 (satisfactorio).		7 - 8 - 9 (óptimo).	
II. Habilidades para la conducción del examen físico:				Si	No
Se lava las manos.					
Sigue una secuencia efectiva y lógica.					
Hace desvestir lo necesario al paciente.					
Muestra sensibilidad a su bienestar y pudor.					
Evalúa el crecimiento (realiza o controla la antropometría y percentilos).					
Toma bien los signos vitales, que incluyen la TA.					
Examina adecuadamente cada órgano, aparato y sistema.					
Evalúa o controla la maduración y el desarrollo.					
Explica al paciente/acompañante el proceso de exploración.					
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente).		4 - 5 - 6 (satisfactorio).		7 - 8 - 9 (óptimo).	
III. Cualidades humanísticas/profesionalismo:				Si	No
Saluda al paciente y a su familia.					
Se presenta adecuadamente (facilita que lo identifiquen).					
Se preocupa por la privacidad en la consulta y por la comodidad y bienestar del niño y la familia.					
Muestra respeto al paciente y a su familia (aparencia, lenguaje, actitud, uso de celular).					
Escucha activamente, muestra consideración y empatía.					
Genera confianza en aquello que transmite.					
Apoya y ofrece acompañamiento.					
Demuestra respeto y colaboración hacia sus colegas (no descalifica ni desautoriza).					
Es capaz de reconocer sus limitaciones y solicitar ayuda.					
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente).		4 - 5 - 6 (satisfactorio).		7 - 8 - 9 (óptimo).	
IV. Criterio clínico:				Si	No
Ordena.					
Interpreta adecuadamente estudios complementarios.					
Derivaliza los puntos más importantes.					
Tiene adecuado nivel de alarma.					
Realiza adecuados planteos diagnósticos.					
Selecciona los estudios diagnósticos en forma apropiada, considera los riesgos y beneficios.					
Propone criteriosamente las interconsultas o derivaciones necesarias.					
Decide los tratamientos en forma adecuada, considera los riesgos y beneficios.					
Relata adecuadamente el paciente a su supervisor.					
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente).		4 - 5 - 6 (satisfactorio).		7 - 8 - 9 (óptimo).	

V. Habilidades para el asesoramiento del paciente y su familia:		Sí	No
Informa al paciente y a sus padres acerca de su situación.			
Explica los fundamentos de los estudios y tratamientos por realizar.			
La información brindada es veraz, necesaria y oportuna.			
Ofrece un espacio para las dudas.			
Informa y obtiene asentimiento del niño y/o consentimiento de su familia sobre las decisiones.			
Instruye, aconseja con respecto a la conducta por seguir.			
Asegura e informa sobre la continuidad en la atención del paciente.			
Jerarquiza y aprovecha oportunidades de prevención y educación para la salud.			
Confeciona las recetas e indicaciones en forma correcta y comprensible.			
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente). 4 - 5 - 6 (satisfactorio). 7 - 8 - 9 (óptimo).			
VI. Organización/eficiencia:		Sí	No
Prioriza los aspectos más relevantes o urgentes. Recapitula y hace un resumen final de la consulta.			
Es oportuno y concreto.			
Es puntual.			
Emplea un tiempo adecuado en la consulta.			
Chequea la comprensión y asegura una comunicación efectiva.			
Utiliza adecuadamente los recursos.			
Orienta adecuadamente en el proceso de consulta institucional (facilita, escribe indicaciones comprensibles).			
Propone o realiza una derivación a otro servicio u otra institución en forma organizada.			
Registra con claridad y precisión los datos relevantes.			
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente). 4 - 5 - 6 (satisfactorio). 7 - 8 - 9 (óptimo).			
VII. Competencia clínica global:			
Demuestra criterio, síntesis, atención y cuidado, eficacia y eficiencia.			
0 - 1 - 2 - 3 (insuficiente). 4 - 5 - 6 (satisfactorio). 7 - 8 - 9 (óptimo).			
TIEMPO DE OBSERVACIÓN:..... MIN. SATISFACCIÓN DEL RESIDENTE: 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10.			
TIEMPO DE DEVOLUCIÓN:..... MIN. SATISFACCIÓN DEL EVALUADOR: 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10.			
OBSERVACIONES			
FIRMA DEL RESIDENTE		FIRMA DEL EVALUADOR	

Especialidad de Emergentología Pediátrica: ¡Bienvenida!

Pediatric emergency medicine specialty: Welcome!

Dr. Guillermo Kohn Loncarica^a, Dr. Daniel Buamscha^a, Dr. Guillermo Fagalde^a,
Dr. Tomás Iolster^a, Dr. Facundo Jorro^a, Dr. Guillermo Moreno^a, Dr. Pablo Petracca^a,
Dra. Silvia Santos^a y Dra. Mariam Sarli^a

RESUMEN

La Emergentología Pediátrica se ha desarrollado en el mundo como una subespecialidad de la pediatría durante las últimas décadas. Los registros muestran una creciente necesidad de sus servicios. Esta orientación tuvo su empuje inicial en Estados Unidos de América y nuestro país ha continuado por el mismo camino, así como muchos otros países latinoamericanos. Aun así, habrá que intensificar su promoción y trabajar en el desarrollo de la investigación y la docencia relacionadas con el área para promover el bienestar de los niños, sus familias y de la sociedad en general.

Palabras clave: pediatría, emergencias, urgencias, especialidad, medicina de emergencia pediátrica.

ABSTRACT

Pediatric Emergency Medicine has developed around the world as a subspecialty of pediatrics. There is plenty of data reflecting a growing need for its services. The subspecialty was initiated in the United States and Argentina, together with other Latin American countries, followed the same path. Nevertheless, there is yet much to be done. It is necessary to strengthen its promotion and to stimulate research and teaching activities in order to continue improving the quality of care delivered to the pediatric population, their families and society as a whole.

Key words: pediatric, emergency care, urgent care, specialty, pediatric emergency medicine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.298>

Cómo citar: Kohn Loncarica G, Buamscha D, Fagalde G, et al. Especialidad de Emergentología Pediátrica: ¡Bienvenida!. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(4):298-300.

INTRODUCCIÓN

En 2015, la Sociedad Argentina de Pediatría certificó por examen a los primeros especialistas en Emergentología Pediátrica. Quienes dedicamos nuestro trabajo al cuidado de los niños críticamente enfermos hemos celebrado con entusiasmo esta esperada noticia.

La medicina de emergencias pediátricas es considerada a nivel mundial como una subespecialidad de la pediatría. Quien sufre la lesión es un “niño” con patrones y respuestas propias, con las cuales el médico con formación pediátrica previa está familiarizado, a diferencia de quienes tratan urgencias en pacientes adultos. El correcto examen físico de un niño con un cuadro agudo o una lesión traumática requiere de conocimientos especiales acerca de su anatomía, fisiología, crecimiento y desarrollo madurativo. Las técnicas tradicionales para la evaluación de adultos pueden no ser apropiadas para ser aplicadas en la población pediátrica.

Alrededor del 30% de las visitas en áreas de urgencias corresponden a niños. La vulnerabilidad que, en particular, presentan estos pacientes en sus sistemas vitales durante una emergencia y sus diferencias con los adultos obligan a desarrollar los mejores niveles de calidad asistencial y competitividad. Es el paciente pediátrico uno de los mayores desafíos de la medicina de emergencias.

UN POCO DE HISTORIA

Un breve repaso nos recuerda que, en los Estados Unidos, hasta 1968, no existían los médicos emergentólogos. Por aquel año, se creó el College of Emergency Physicians y, dos años más tarde, se estableció el primer programa de residencia en emergentología. A partir de 1984, el *American College of Emergency Medicine*, junto con la Academia Americana de Pediatría, trabajaron en conjunto para mejorar la emergencia pediátrica, reconocida

a. Comité de Emergencias y Cuidados Críticos, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia:
Dr. Guillermo Kohn Loncarica:
gkohnloncarica@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2017
Aceptado: 7-3-2018

como especialidad en 1991. Pasos similares fueron aconteciendo en otras naciones.¹⁻¹⁰

En Argentina, la primera residencia en emergencias data de 1990. En el año 2001, se fundó la Sociedad Argentina de Emergencias, quien certificó a los primeros especialistas en 2004, y en 2010, la emergentología fue reconocida por el Ministerio de Salud de la Nación. En 2020, Argentina será la sede del Congreso Mundial en Emergencias, lo que pone en evidencia el lugar que la emergencia ocupa en la medicina de hoy.

Estos hitos coincidieron con un crecimiento de la demanda a nivel mundial y en nuestro medio, lo cual requiere el incremento de personal capacitado en el sector.

LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA EMERGENTOLOGÍA PEDIÁTRICA EN LATINOAMÉRICA

Latinoamérica ha seguido los pasos de Europa y Estados Unidos. El primer país en obtener la especialidad fue México en 2006. Posteriormente, entre 2010 y 2015, Uruguay, Paraguay, Perú, Costa Rica, República Dominicana, Brasil y Argentina reconocieron la especialidad, ya fuera a través de sociedades científicas, universidades u organismos gubernamentales (*Tabla 1*). En el año 2016, en la ciudad de Montevideo, Uruguay, se fundó la Sociedad Latinoamericana de Emergencia Pediátrica (SLEPE) y se programó el primer Congreso Latinoamericano de Emergencia Pediátrica para noviembre de 2018 en la ciudad de Montevideo.

La Sociedad Argentina de Pediatría reconoció la especialidad en 2013. En 2014, por antecedentes y, en 2015, por examen, fueron certificados los primeros especialistas. Pero el desarrollo de la Emergentología Pediátrica en

la Argentina es trascendente no solo por su reconocimiento, sino por otros aspectos, tales como la participación en la Red de Investigación propia (Red de Investigación del Desarrollo de la Emergencia Pediátrica en Latinoamérica - RIDEPLA), la publicación del manual editado por la Sociedad Argentina de Pediatría y hasta el mismo renombramiento del Comité de Cuidados Críticos, hoy Comité de Emergencias y Cuidados Críticos.

La provincia de Córdoba ha sido pionera en el desarrollo de la emergencia pediátrica; cuenta con la especialidad y con un programa de residencia en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Asimismo, en Buenos Aires, la primera promoción de médicos especialistas en Emergentología Pediátrica de la Universidad de Buenos Aires con sede en el Hospital Pedro de Elizalde fue certificada en 2014. Actualmente, tanto este último como el Garrahan representan las sedes para la carrera universitaria en Emergentología Pediátrica de la Universidad de Buenos Aires. También, en el Hospital Garrahan, se realiza la Beca de Perfeccionamiento en Emergentología Pediátrica y se dicta para todo el país y en forma gratuita el Programa de Capacitación en Medicina de Emergencias Pediátricas, de 2 años de duración, acreditado por la Sociedad Argentina de Pediatría.

PERSPECTIVAS A FUTURO

La Emergentología Pediátrica es una subespecialidad de la pediatría que ha adquirido merecida importancia. Su principal objetivo es estandarizar el tratamiento de todo niño grave y agudamente enfermo con independencia del nivel institucional de donde fuera atendido. Para ello, es necesario desarrollar guías y estimular el progreso mediante la docencia y la investigación. En la actualidad, se está elaborando el programa de competencias que permita disponer a nivel nacional de una residencia.

Durante el año 2013, la Sociedad Argentina de Pediatría envió a la Dirección Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad en Servicios de Salud del Ministerio de Salud de la Nación la solicitud para incluir en el listado de especialidades la Emergentología Pediátrica.

Desde el Comité de Emergencias y Cuidados Críticos auguramos un futuro promisorio a esta nueva subespecialidad pediátrica en nuestro país y en toda Latinoamérica y estamos siempre comprometidos para su permanente crecimiento y desarrollo. ■

TABLA 1. Reconocimiento de la especialidad Emergentología Pediátrica en Latinoamérica

México	2006
Perú	2010
Costa Rica	2011
Uruguay	2012
Argentina	2013
Paraguay	2014
Brasil	2014
Rep. Dominicana	2015

Agradecimiento

Agradecemos especialmente al Dr. Antonio Latella por su trabajo e incondicional apoyo en este largo camino.

REFERENCIAS

1. Li M, Baker MD, Ropp LJ. Pediatric Emergency Medicine: A Developing Subspecialty. *Pediatrics* 1989; 84(2):336-42.
2. Bourgeois FT, Shannon MW. Emergency Care for Children in Pediatric and General Emergency Departments. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23(2):94-102.
3. Cowan RM, Trzeciak S. Clinical review: Emergency department overcrowding and the potential impact on the critically ill. *Crit Care* 2005; 9(3):291-5.
4. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine and American College of Emergency Physicians, and Pediatric Committee. Care of children in the emergency department: guidelines for preparedness. *Pediatrics* 2001; 107(4):777-81.
5. Kohn Loncarica G. Especialidad emergentología pediátrica: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos? *An Soc Cient Argent* 2017; 260(4):31-6.
6. Pena ME, Snyder BL. Pediatric emergency medicine. The history of a growing discipline. *Emerg Med Clin North Am* 1995; 13(2):235-53.
8. Babl F, Weiner D, Bhanji F, et al. Advanced Training in Pediatric Emergency Medicine in the United States, Canada, United Kingdom, and Australia: An International Comparison and resources guide. *Ann Emerg Med* 2005; 45(3):269-75.
9. Royal College of Paediatrics and Child Health. The Role of the Consultant Paediatrician with Subspecialty Training in Paediatric Emergency Medicine. August 2008. [Acceso: 13 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset_library/HealthServices/FINAL FOR WEB \(REDUCED FILE SIZE\) Role of the Consultant Paediatrician with Subspecialty Training in Paediatric Emergency Medicine.pdf](https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset_library/HealthServices/FINAL%20FOR%20WEB%20(REDUCED%20FILE%20SIZE)%20Role%20of%20the%20Consultant%20Paediatrician%20with%20Subspecialty%20Training%20in%20Paediatric%20Emergency%20Medicine.pdf).
10. Mintegi S, Shavi I, Benito J, et al. Pediatric Emergency Care in Europe. A Descriptive Survey of 53 Tertiary Medical Centers. *Pediatr Emerg Car* 2008; 24(6):359-63.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Pulso alternante

Alternating pulse

Dr. Ignacio Piroli, Dr. Jorge Selandari, Dr. Martín Truscowski, Dra. Daniela Agüero, Dra. Florencia Berros, Dra. Andrea Grosse, Dra. Silvia Filippini, Dra. Solana Pellegrini, Dr. Mauro García y Dr. Aldo Haimovich

Pulso alternante

El pulso alternante (*Figura 1*) se caracteriza por la alternancia de una pulsación arterial de escasa amplitud con una de gran amplitud debido a cambios en la presión sistólica. La causa más importante es la falla contráctil del ventrículo izquierdo.^{1,2} En la falla miocárdica, algunas de las fibras miocárdicas no se recuperan con suficiente rapidez para responder al siguiente latido, y se contrae un latido sí y otro no, de tal manera que una de cada dos contracciones es débil. A nivel subcelular, se han propuesto diversos mecanismos de alternancia, que incluyen inestabilidades dinámicas del sistema eléctrico, del sistema de ciclado del Ca⁺⁺ y la combinación de ambos mecanismos.³ Aunque puede llegar a verse en la taquicardia aislada sin anomalía miocárdica aparente, la presencia de pulso alternante es un factor de riesgo de arritmias letales.

Pulso paradójico

Normalmente, la amplitud del pulso y la tensión arterial son menores durante la

inspiración y vuelven a subir durante la espiración (*Figura 1*). El pulso paradójico se observa cuando este descenso es mayor de lo normal (> 10 mmHg). No es el caso de este paciente, en el que la variación era de latido a latido, sin relación con el ciclo respiratorio.

El mecanismo fisiopatológico aceptado del descenso del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y la presión sistólica durante la inspiración es la disminución de la precarga del ventrículo izquierdo causada por el aumento de la precarga del ventrículo derecho (interrelación ventricular) y la capacitancia venosa pulmonar. Puede estar acompañado de un incremento en la presión de la vena yugular (signo de Kussmaul). Es un importante hallazgo clínico del taponamiento cardíaco. También se observa en el derrame pericárdico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, *shock* cardiogénico y, menos frecuentemente, en la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva.

Pulso en martillo de agua

También conocido como pulso de Corrigan. Tiene mayor amplitud que el normal, con un ascenso rápido hasta una estrecha bajada y un brusco descenso (*Figura 1*). Es consecuencia de una disminución marcada de la poscarga del ventrículo izquierdo, por una "fuga" anormal del volumen sistólico a un territorio anormal, como, por ejemplo, en la regurgitación de la insuficiencia aórtica, en la persistencia del ductus arterioso, etc., o por la gran disminución de la resistencia periférica, como en la vasodilatación marcada de la sepsis, etc. La incisura dicrota se retrasa más cuanto más pronunciada es la alteración fisiológica, por lo que, cuando es grave, puede ser confundido con el pulso alternante.⁴ Se observa en ejercicio, fiebre, hipertiroidismo, anemia, insuficiencia aórtica, bloqueo *auriculoventricular* completo, persistencia de conducto arterioso.

a. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Ignacio Piroli: ignaciopiroli@hotmail.com

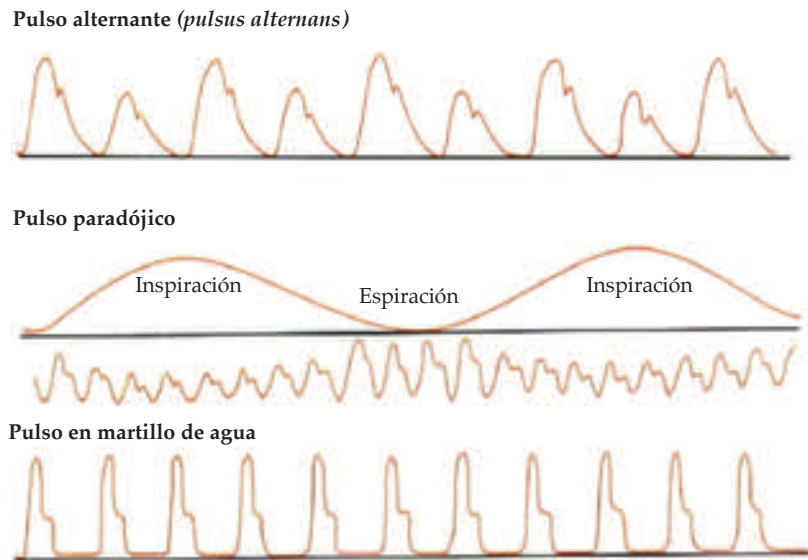
Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2017
Aceptado: 27-10-2017

Cómo citar: Piroli I, Selandari J, Truscowski M, et al. Pulso alternante. Arch Argent Pediatr 2018;116(4):301-302.

FIGURA 1. Esquemas de los pulsos arteriales alternante, paradójico y en martillo de agua



Pulso alternante por bigeminismo extrasistólico

En este caso, cada QRS genera un pulso arterial normal y cada extrasístole produce una pulsación arterial de menor amplitud, que reproduce la patente de pulso alternante. No es el caso de este paciente, en el que el ritmo era sinusal y sin extrasístoles. Se puede observar en la fiebre reumática con insuficiencia grave de la válvula mitral y aórtica.

Disociación electromecánica 2 a 1

A diferencia de la disociación electromecánica clásica o la actividad eléctrica sin pulso del paro cardíaco, aquí se registra una actividad eléctrica cardíaca en la que solo la mitad de los QRS se traducen en el movimiento contráctil del corazón. Esta entidad puede interpretarse como un caso extremo de pulso alternante, en el que, en vez de haber menor actividad motora o más débil, en el segundo QRS de cada par, no llega a detectarse actividad mecánica, ni semiológica, ni presurométrica, ni ecográfica.^{4,5}

Se puede presentar en los casos de insuficiencia cardíaca asociada a hipocalcemia en cuadros de insuficiencia renal terminal.

Son patologías con presentación muy poco frecuente en pediatría y los más habituales se relacionarían con las patologías de base que los producen y su frecuencia en la población pediátrica. La conducta terapéutica para la mejoría de cada uno de estos casos se relaciona con el tratamiento de la patología de base causante. ■

REFERENCIAS

1. Sánchez R, Caino V. Semiología, Orientación Diagnóstica de las Enfermedades Cardiovasculares. Buenos Aires: Panamericana.1973.
2. Surawicz B, Fisch C. Cardiac alternans: diverse mechanisms and clinical manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):483-99.
3. Mitchell JH, Sarnoff SJ, Sonnenblick EH. The dynamics of pulsus alternans: alternating end-diastolic fiber length as a causative factor. *J Clin Invest* 1963;42(1):55-63.
4. Raut, MS, Maheshwari A. Pulsus alternans: Real and pseudo. *Saudi J Anaesth* 2014;8(2):306.
5. Rosenthal E. Extreme pulsus alternans presenting as 2:1 electromechanical dissociation. *Br Heart J* 1995;74(6):695.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Niña de 9 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que acudió a consultas de Dermatología por la aparición en el tobillo derecho de máculas marrón-anaranjadas, asintomáticas, de un año de evolución. Se extendían desde el arco plantar del pie derecho y continuaban por la cara interna del tobillo ipsilateral hasta el tercio distal de la pierna. Su aparición no se relacionó con traumatismos, contacto con productos tópicos o plantas ni con la ingesta de fármacos. Al momento de la exploración, presentaba máculo-pápulas de color marrón-dorado/pardo-anaranjado con puntos purpúricos en su interior, no confluentes, que afectaban únicamente al miembro inferior derecho (*Figura 1*). Las lesiones no desaparecían con la vitropresión. No presentaba otras lesiones en el resto del tegumento ni afectación de las

uñas o el pelo. El estado general fue bueno, sin síntomas sistémicos. En la anamnesis dirigida, no se evidenció un cuadro infeccioso previo a la aparición de las lesiones. Se realizaron análisis de laboratorio, que incluían una analítica de sangre con hemograma y bioquímica básicas y analítica de orina para el control de la función renal. Todos los parámetros estuvieron dentro de la normalidad.

¿Cuál es su diagnóstico?

- **Dermatitis de estasis**
- **Hematoma**
- **Púrpura palpable-vasculitis cutánea**
- **Liquen aureus**
- **Dermatitis de contacto**

FIGURA 1. Máculas pardo-anaranjadas pequeñas, no confluentes; contienen áreas puntiformes pequeñas y rojizas en su interior, que no desaparecen con la vitropresión



Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

PEDIATR PULMONOL. 2018 JAN 24.
doi: 10.1002/ppul.23948. [Epub ahead of print]

Tos tipo hábito/tic: presentación y evolución con confirmación simple

Habit-tic cough: Presentation and outcome with simple reassurance

Wright MFA, Balfour-Lynn IM.

Resumen

Objetivos: Nuestro enfoque terapéutico de la tos tipo hábito/tic es de confirmación en una sola consulta. Para asegurar la calidad de nuestra práctica, efectuamos el seguimiento de los niños para determinar el resultado al menos 3 meses luego del diagnóstico.

Diseño: Se estudiaron de manera consecutiva los niños mayores de 6 años. Las historias clínicas fueron analizadas retrospectivamente y los padres respondieron una encuesta verbal guionada.

Resultados: Cincuenta y cinco pacientes fueron identificados (mediana de edad 9,9 años), con una mediana de duración de la tos de 3 meses (IQR 2- 7,5 meses, rango hasta 3 años). En 51/55 (93%) casos, la tos estuvo ausente durante el sueño. 51/55 (93%) habían recibido medicación previa con una mediana de 3 pruebas terapéuticas, ninguna de las cuales había resuelto la tos. El seguimiento fue posible en 39/55 (71%) niños con una mediana de duración de 1,9 años. En 32/39 (82%), la tos se resolvió por completo (59% dentro de las 4 semanas, incluyendo 12% en el mismo día) y en 6/39 (15%) mejoró. En 26/39 (67%) padres que creyeron en el diagnóstico la tos se resolvió en 96%, mientras que en 13/39 (33%) que fueron escépticos, la resolución se observó solo en 54%. En 7/39 (18%) de los niños posteriormente se diagnosticó un tic, síntomas funcionales o trastornos de la conducta/psiquiátricos.

Conclusión: La tos por hábito puede ser diagnosticada de las características de la anamnesis; la pregunta crucial es si la tos desaparece durante el sueño. Nosotros obtuvimos resultados satisfactorios a largo plazo luego de una sola consulta con una simple confirmación, pero es importante que el niño y los padres crean en la explicación. No es infrecuente que tics o problemas de conducta aparezcan posteriormente.

Comentario

El problema del niño con tos crónica (TC) está ampliamente debatido en la literatura.¹⁻⁴ Diferentes patologías pueden originarla pero también existen causas funcionales no orgánicas. Los pediatras asisten con frecuencia a niños y familias que llegan a la consulta con frustración y desaliento por falta de respuesta luego de varias consultas, estudios realizados y tratamientos que no dieron resultados.

En esta oportunidad Wright y Balfour-Lynn analizaron a un grupo de niños con TC que en una única consulta asumieron como tos tipo hábito o tic, de causa funcional o psicógena. El estudio duró 6 años y abarcó a 55 niños con TC de 3 meses o más de evolución.

El criterio diagnóstico principal fue la ausencia de tos durante el sueño en un niño clínicamente sano. La estrategia terapéutica se basó en explicar con palabras claras, tranquilizadoras y reconfortantes la naturaleza benigna y pasajera del problema.

En este enfoque optimista y certero de ausencia de enfermedad en una única entrevista radica la originalidad del trabajo.

Luego de un período de seguimiento de 3 meses a 6,3 años 39 pacientes lo completaron y en 32 de ellos el síntoma había desaparecido rápidamente. Durante el mismo 4 niños desarrollaron otros síntomas funcionales, 3 trastornos de conducta y 2 asma.

El estudio también muestra que de 55 pacientes hay 16 familias que no aceptaron el seguimiento (¿fracaso de la estrategia?), 26/39 familias creyeron y aceptaron inicialmente el diagnóstico y de esos niños 25/26 resolvieron el síntoma. En cambio 13/39 familias estuvieron escépticas y aún en desacuerdo con el diagnóstico y entre ellos sólo 7/13 lograron resolver el problema.

El manejo de los síntomas funcionales en los niños es complicado y los resultados no son categóricos, sin embargo este artículo rescata un aspecto central que los pediatras sabemos hacer: diagnosticar salud. Para lograrlo debemos dedicar tiempo a la consulta, transmitir confianza, seguridad y afecto al niño y su familia y reflexionar a tiempo en porqué deberíamos pedir estudios complementarios o indicar tratamientos azarosos.

Dr. Mario Grenoville
Comité de Neumonología
Sociedad Argentina de Pediatría

Referencias

1. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and

- management of cough in children. *Thorax*. 2008; 63 Suppl 3: 1-15
2. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric population. ACCP. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129 Suppl 1:S174-9.
 3. Weinberger M, Hoegger M. The cough without a cause: habit cause syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(3): 930-1.
 4. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, et al. Somatic cough syndrome (previously referred to as psychogenic cough) and tic cough (previously referred to as habit cough) in adults and children. CHEST Guidelines and Expert Panel Report. *Chest*. 2015; 148(1):24-31

N ENGL J MED. 2018 FEB 1;378(5):428-438.

Antecedentes de enfermedad renal en la infancia y riesgo de enfermedad renal terminal en el adulto

History of childhood kidney disease and risk of adult end-stage renal disease

Calderon-Margalit R, Golan E, Twig G, Leiba A, Tzur D, Afek A, Skorecki K, Vivante A.

Resumen

Introducción: No está definido el riesgo a largo plazo asociado con la enfermedad renal que no progresó hacia la enfermedad renal crónica en la infancia. El objetivo fue estimar el riesgo de futura enfermedad renal terminal, en adolescentes que tuvieron función renal normal y un antecedente de enfermedad renal en la infancia.

Métodos: Estudio a escala nacional con base poblacional de una cohorte histórica de 1 521 501 adolescentes israelíes examinados al ingresar al servicio militar obligatorio en 1967, seguidos hasta 1997; los datos se relacionaron con el registro israelí de enfermedad renal terminal. La enfermedad renal en la infancia incluyó anomalías congénitas del riñón y de las vías urinarias, pielonefritis y enfermedad glomerular; todos los participantes incluidos en el análisis primario tuvieron función renal normal y tensión arterial normal en la adolescencia. Se utilizaron modelos de Cox de riesgos proporcionales para estimar la razón de riesgo para enfermedad renal terminal asociada con antecedentes de enfermedad renal en la infancia.

Resultados: Durante el seguimiento de 30 años, 2490 personas desarrollaron enfermedad renal terminal. El antecedente de cualquier

enfermedad renal en la infancia se asoció con una razón de riesgo para enfermedad renal terminal de 4,19 (IC95% 3,52 a 4,99). Las asociaciones entre cada diagnóstico de enfermedad renal en la infancia (anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria, pielonefritis y enfermedad glomerular) y el riesgo de enfermedad renal terminal en la adultez fueron similares en su magnitud (análisis multivariado de razones de riesgo ajustadas 5,19 [IC95% 3,41 a 7,90], 4,03 [IC95% 3,16 a 5,14] y 385 [IC95% 2,77 a 5,36] respectivamente).

El antecedente de enfermedad renal en la infancia se asoció con menor edad al comienzo de la enfermedad renal terminal (razón de riesgo para enfermedad terminal renal del adulto <40 años de edad, 10,40 [IC95% 7,96 a 13,59]).

Conclusiones: El antecedente de enfermedad renal clínicamente evidente en la infancia, incluso si la función renal era aparentemente normal en la adolescencia, se asoció con un aumento significativo del riesgo para enfermedad renal terminal, lo que sugiere que el daño renal o la anomalía estructural en la infancia tienen consecuencias a largo plazo.

Comentario

En patologías nefro-urológicas, la persistencia de proteinuria patológica, hipertensión arterial o disminución del filtrado glomerular (FG) implica un significativo riesgo de progresión hacia estado terminal de enfermedad renal (ESRD).

Pacientes con antecedentes de patologías nefro-urológicas, que no presentan signos de daño secular, no han sido suficientemente estudiados con seguimientos prolongados.

El trabajo evalúa este riesgo en una importante casuística con 30 años de seguimiento a partir de la adolescencia.

Entre los factores para inclusión se refiere presentar valores normales de creatinina en suero. La creatinina no es buen parámetro para evaluar función renal en estos pacientes, pues un daño tubular puede aumentar su excreción lo que mantiene niveles normales en suero enmascarando disminuciones del FG.

Se refiere un riesgo 4 veces mayor para ESRD y con más temprana presentación en los pacientes estudiados comparado con los controles (sujetos que no padecieron patologías nefro-urológicas). No se observaron diferencias entre los diversos tipos de patologías nefro-urológicas precedentes.

Tras el análisis de la rica casuística presentada, la patogenia del riesgo aumentado de ESRD, es atribuida a posible hiperfiltración de nefronas remanentes.

La hipertensión glomerular condicionante de la hiperfiltración es considerada importante factor de progresivo daño renal.¹ La hiperfiltración implica pérdida de la reserva funcional renal (RFR).

Dada la alta prevalencia en Argentina del síndrome urémico hemolítico (SUH), un estudio epidemiológico similar sería de relevancia en pacientes que padecieron la enfermedad y se recuperaron sin presentar signos de daño secuelar.

Nosotros estudiamos la RFR en 33 de estos pacientes con FG basal y tras carga proteica, mediante depuración plasmática de 99mTc-DTPA; RFR normal se observó en 17 niños y los 16 restantes se mostraron sin RFR.² Otros autores efectuaron un estudio similar mediante inulina y mostraron además la inadecuación de la creatinina para evaluar en estos casos el FG.³

Si la pérdida de RFR es un indicador precoz de riesgo aumentado para ESRD, podemos tempranamente implementar probables medidas de prevención, como moderada limitación en los aportes proteicos o suministro de inhibidores de la enzima convertasa.^{4,5}

Dr. Luis Voyer

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
Profesor Titular Consulto de la UBA
Director de la carrera de Especialistas en Pediatría
Comité de Docencia e Investigación CODEI

Referencias

1. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int.* 1996;49(6):1774-7.
2. Bruno GO, Dieguez SM, Voyer LE. Reserva funcional renal mediante depuración de ácido dietilentríamino-pentaacético marcado con tecnecio-99m en niños que padecieron síndrome urémico hemolítico. *Arch Arg Pediatr.* 2012;110(1):60-3.
3. Tufro A, Arrizurieta EE, Repetto H. Renal functional reserve in children with a previous episode of a haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(2):184-8.
4. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982;307(11):652-9.
5. Klachr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effect of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.

N ENGL J MED. 2018 APR 5;378(14):1302-1312.

Cambios en el sobrepeso desde la infancia al comienzo de la edad adulta y riesgo de diabetes tipo 2

Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes

Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL.

Resumen

Introducción. El sobrepeso en la infancia se asocia con mayor riesgo de diabetes tipo 2 en la edad adulta. Se investigó si la corrección del sobrepeso antes de la edad adulta reducía este riesgo.

Métodos. El estudio incluyó 62 565 hombres daneses cuyo peso y estatura fueron medidos a los 7 y 13 años de edad y al comienzo de la edad adulta (17 a 26 años). Se definió sobrepeso de acuerdo con los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Se obtuvieron los datos sobre diagnóstico de diabetes tipo 2 a los ≥ 30 años en 6710 personas, del registro nacional de salud.

Resultados. En 62565 hombres, el sobrepeso a los 7 años de edad (3373/62 565; 5,4%), 13 años de edad (3418/62 565; 5,5%), o comienzo de la edad adulta (5108/62 565; 8,2%) se asoció positivamente con el riesgo de diabetes tipo 2; las asociaciones fueron más fuertes con sobrepeso a mayor edad, y con menor edad en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2.

Los hombres que corrigieron su sobrepeso antes de los 13 años de edad tuvieron un riesgo de padecer diabetes tipo 2 diagnosticada entre los 30 y 60 años similar a los que nunca tuvieron sobrepeso (razón de probabilidades 0,96; IC95% 0,75-1,21). En comparación con los hombres que nunca tuvieron sobrepeso, los que lo presentaron a los 7 y a los 13 años pero no en el comienzo de la edad adulta tuvieron mayor riesgo de diabetes tipo 2 (razón de riesgos 1,47; IC95% 1,10-1,98) pero su riesgo fue menor que el de los hombres con sobrepeso persistente (razón de riesgos [sobrepeso persistente vs. nunca sobrepeso] 4,14; IC95% 3,57-4,79). El aumento del índice de masa corporal entre los 7 años y el comienzo de la edad adulta se asoció con mayor riesgo de diabetes tipo 2 incluso entre aquellos cuyo peso había sido normal a los 7 años de edad.

Conclusiones. El sobrepeso infantil a los 7 años, se asoció con mayor riesgo de diabetes

tipo 2 en el adulto solamente si continuó durante la pubertad o a edades mayores.

Comentario

Las intervenciones que logran un descenso de peso en adultos han demostrado ser efectivas para retrasar o evitar el desarrollo de diabetes de tipo 2 (DBT 2) en sujetos con factores de riesgo. En pediatría, no todos los estudios científicos realizados hasta el momento han mostrado dicha efectividad.¹

Según datos recientes, la incidencia global de sobrepeso y obesidad en la infancia es del 23%.² La obesidad es la causa más común de insulino-resistencia en los niños; la prevalencia de síndrome metabólico llega a ser alrededor de 30% entre los adolescentes obesos.³ Además, el aumento de peso que ocurre durante la pubertad (caracterizado por un marcado descenso en la insulino-sensibilidad)⁴ juega un rol central en el desarrollo posterior de DBT 2.

El trabajo danés publicado en el *New England Journal of Medicine* es un estudio retrospectivo de seguimiento longitudinal de una cohorte muy numerosa, que utilizó datos de registros nacionales precisos (peso y talla) para calcular el índice de masa corporal (IMC).

Los autores sostienen que el sobrepeso/obesidad desde los 7 años de edad hasta la pubertad se asoció a un mayor riesgo de desarrollar DBT 2 en la adultez temprana. En cambio, el riesgo se redujo cuando los sujetos normalizaron el peso antes de los 13 años y lo mantuvieron hasta la adultez.

Por estos resultados, la normalización del IMC antes de la pubertad podría reducir el riesgo de desarrollar DBT 2 en la edad adulta.

Las estrategias preventivas escolares y de salud pública, deberían apuntar a esta ventana de oportunidad prepuberal para normalizar el peso de nuestros niños.

Dra. Marisa Armeno

Médica Pediatra.

Especialista en Nutrición Infantil (UBA)

Médica de planta permanente

Servicio de Nutrición del Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan"

Referencias

1. Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, et al. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016; 17(1):56-67.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945):766-81.
3. Weiss RD, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2362-74.
5. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin resistance of puberty. *Curr Diab Rep* 2016; 16(7): 64.

AÑO XIV

SEPTIEMBRE DE 1943

Tomo XX. Nº 3

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Servicio de Neuropsiquiatría y Endocrinología del Hosp. Niños
Jefe: Dr. Aquiles Garzino

SOBRE EL DIAGNOSTICO DE LA SIFILIS NERVIOSA
 EN LA INFANCIA (*)

POR LOS

DRES. PEDRO O. SAGRERAS Y F. ESCARDO

La afirmación de que la sífilis tiende a desaparecer aunque apoyada en estadísticas no del todo inobjetables, se ha hecho carne en el pensamiento médico; abona tal concepto la ausencia, que parece definitiva, de las formas floridas y brotadas de la infección; pero desde el punto de vista de la neuropatología infantil, tal categorización de los hechos merece una revisión que reajuste el modo de ver en lo que se refiere al significado de la sífilis como productora o coadyuvante de cuadros neurológicos.

En esta revisión, la que intentaremos de acuerdo a lo que se nos ha ido haciendo evidente en el Servicio en que actuamos y que por la riqueza de su material y el rigor semiológico de su dirección, significa un centro único en nuestro medio, para obtener sobre el tema una documentación fidedigna.

Estableceremos de entrada que los criterios comunes; clínicos y serológicos y aún la llamada prueba terapéutica, carecen en absoluto de vigor para valorizar la sífilis nerviosa de la infancia. Las cosas pasan y los hechos se presentan como si la espiroqueta, adaptándose a una nueva forma de lucha biológica, se hubiese hecho más sutil y recóndita, de modo que las técnicas que servirán para ponerla en evidencia hasta no hace mucho, fuesen demasiado someras para descubrirla en el presente. Correlativamente los medios terapéuticos que reputábamos, sino infalibles, por lo menos eficacísimos, tienen un valor restringido o nulo para las nuevas formas. Se deduce entonces, una conclusión que es al mismo tiempo premisa mayor; las formas actuales de la sífilis nerviosa exigen para ser

(*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría, en su reunión del 13 de julio de 1943.

descubiertas técnicas adecuadas y para ser atacadas procedimientos particulares.

No se trata, sin embargo, de métodos o medicamentos nuevos sino de la elección precisa entre los conocidos.

Este modo de ver se atiene al conjunto de uno y otro aspecto y no a las fallas que individualmente puede tener cada procedimiento de investigación (reacción u otro) o cada tipo medicamentoso; dicho de otro modo: en el plan conjunto de la semiología general y de la terapéutica general de la sífilis, hay una cantidad de elementos que han perdido casi del todo su eficacia y, consecuentemente, su oportunidad.

No vamos a intentar siquiera el enjuiciamiento de los datos del interrogatorio, puesto que, en rigor, nunca sirvieron más que como inducción suspicaz y quedaron siempre huérfanos sin el apoyo de una prueba más categórica; cuando mucho llevaron a eso que se llama "tratamiento de prueba" y de cuyo significado diremos más adelante.

Lo que resulta sorprendente es el mutismo de las reacciones serológicas; en una enorme cantidad de casos, Wassermann y Kahn en sus dos modalidades, resultan absolutamente negativas, aún después de la clásica intentona de reactivación y no solamente esa negatividad es firme en los mismos enfermos, sino que también se observa en los padres. Nuestra historia 1225 (la N° 2 del cuadro), es bien típica al respecto, el padre del niño, era estudiado serológicamente en la Armada cada seis meses y tanto él como la esposa habían pasado un riguroso examen prenupcial; sin embargo, las importantísimas lesiones cerebrales del hijo eran incuestionablemente de origen sífilítico.

A primera vista podría juzgarse que las mismas reacciones en el líquido céfaloorraquídeo se mostrasen más celosas, pero no es así; cuando la serología es muda en sangre, también lo es, casi sin excepción, en el licor espinal; pareciera, sin que ésto implique avanzar un concepto fisiopatológico, que la espiroqueta acantonada en el sistema nervioso no produjese anticuerpos que la desviación del complemento, la precipitación o la floculación pudieran poner en evidencia en los humores orgánicos; como si la sífilis tendiese a fijarse en el tejido nervioso y a hacerse parasífilis.

Leyendo las historias clínicas de la tesis de Tieffenberg sobre sorderas sífilíticas (que en gran parte pueden considerarse como formas de sífilis nerviosa), se encuentra que en un buen número de los casos para encontrar la positividad de las reacciones, le fué preciso recurrir a la punción lumbar porque en la sangre se mostraban casi constantemente negativas. Aún cuando tales resultados son más felices que los nuestros al respecto, ofrecen a su vez un buen ejemplo de la "profundización" clínica de la sífilis en los adultos.

Son las reacciones coloidales en el líquido céfaloorraquídeo las que mantienen un valor de primer plano, proporcionando precipitación en las

zonas reconocidas como sifiliticas; en rigor pueden emplearse las tres conocidas; del oro, del benjuí y del mastic, pero para la práctica corriente pensamos que la de Lange (oro coloidal) puede bastar.

El hecho de que la espiroqueta trabe con el sistema nervioso, relaciones más estrechas, que especializándose en cierto modo en él repercuten poco sobre el resto del organismo y aún parecen no impregnar activamente los humores, determina en correlación estricta que sólo los medicamentos capaces de impregnar el sistema nervioso tengan un efecto real sobre las lesiones, siempre y cuando éstas sean todavía reversibles, pues sucede a menudo que, aún en procesos presentes al nacimiento, la sífilis esté fijada y toda posibilidad terapéutica sea ya imposible.

Así las cosas, acaece que, en la práctica, el médico, a pesar de las reacciones serológicas negativas, intenta un tratamiento de prueba; queda convencido, luego, del fracaso de éste, que no tenía que habérselas con un proceso sifilitico, sin preguntarse si en realidad ha usado de técnicas y de drogas capaces de atacar realmente a la espiroqueta en sus reductos.

Dejando para más detenidos estudios la sintomatología completa de la terapéutica antisifilitica en las afecciones del sistema nervioso de la infancia, adelantemos que, salvo el bismuto aniónico y el biyoduro de mercurio, los demás medicamentos corrientes y consagrados contra la sífilis no tienen el menor efecto (como tratamiento de ataque), en las afecciones sifiliticas del neuroeje que dan serología negativa en la sangre. Es siempre preciso iniciar el tratamiento con bismuto aniónico y a dosis perfectamente suficientes (de 6 a 8 miligramos de *bismuto metal* por kilo de peso y por semana), lo que implica conocer cuales sales son aniónicas y por lo tanto, capaces de franquear la barrera hematomeníngea y qué porcentaje de bismuto tiene cada una de ellas; con todo y guardando dichos recaudos, no siempre ellos bastan para asegurar la eficacia y se hace necesario recurrir pronto y categóricamente a la piretoterapia combinada, ya en sus formas más simples ya a la paludización que es recurso valioso aunque apenas empleado en pediatría.

En resumen: Antes de abandonar el diagnóstico de sífilis en una afección nerviosa de la infancia es imprescindible recurrir a las reacciones coloidales del líquido céfallo-raquídeo, y realizar el tratamiento de prueba o la reactivación con bismuto aniónico combinado con biyoduro de mercurio o con piretoterapia.

Pero queda aún otro recurso diagnóstico de mayor valor, no usado en la cotidianidad médica y que puede por sí solo, y en ausencia de las demás pruebas, afirmar el diagnóstico y guiar un tratamiento; nos referimos al examen de fondo de ojo. Las retinitis y las neuroretinitis sifiliticas, con frecuencia, único testimonio de la infección, configuran, acompañándose o no de arrefleja iridiana, el *síndrome de microtabes infantil* (Gareiso y Escardó), que si no es reconocido a tiempo y tratado con eficaz decisión conduce fatalmente a la amaurosis. El examen de fondo de

ojo, sistemáticamente realizado, permite, en no pocos casos, el descubrimiento precoz de lesiones arraigadas y que con frecuencia son el único testimonio de la sífilis, ya que es habitual que la Wassermann, la Kahn y la Kline, se hallen negativas en la sangre y en el humor céfallo-raquídeo. Naturalmente que tal examen de fondo de ojo exige en quien lo haga, más que pericia, baquía, sobre todo cuando se trata de recién nacido o de bebés muy pequeños que es precisamente en quienes, por estar aún en el estado reparable, pero cerca de la amaurosis definitiva, tal diagnóstico tiene valor y oportunidad.

La siguiente historia es ilustrativa al respecto, (un niño de 1 año y 15 días con episodios convulsivos frustrados desde el nacimiento, salvo una Kline = todo el resto de la serología, incluso las curvas coloidales en el líquido céfallo-raquídeo es negativa, pero el Dr. Antonio Barbieri encuentra una neurorretinitis descendente con carácter de luético. Sólo cuatro inyecciones de bismuto aniónico y cuatro de biyoduro de mercurio bastan para hacer retroceder la lesión ocular y mejorar considerablemente el cuadro epiléptico. Las reacciones en la sangre de los padres fueron repetidamente negativas.

No quisiéramos en modo alguno, que se creyera que damos a las curvas coloidales un valor absoluto y categórico en el diagnóstico de la sífilis nerviosa del niño; suscribimos en todo las juiciosas palabras de Demme (1), "Hemos visto que en gran número de casos de tabes y sífilis cerebro espinal, la reacción de Wassermann en sangre y líquido es negativa" "Las otras modificaciones del líquido céfallo-raquídeo son prácticamente inespecíficas y por sí solas no bastan para hacer el diagnóstico de sífilis del sistema nervioso central. En ese sentido suele concederse un valor excesivo a las reacciones coloidales, a cuya "onda luética" se creyó poderle atribuir una cierta especificidad"

"Hoy sabemos que en casi todas las afecciones orgánicas del sistema nervioso se puede dar el descenso incompleto de la primera parte de la curva coloidal" Podemos afirmar que en la infancia sucede lo mismo, aunque su sífilis puede ser patogénicamente distinta a la del adulto; pero ello no quita en modo alguno su significado a las reacciones coloidales. A medida que los casos de sífilis se van haciendo menos groseros y evidentes, el diagnóstico de la enfermedad sólo puede hacerse *ex juvantibus*, el problema consistente en elegir cuales han de ser los colaboradores que se elijan, y afirmamos la caducidad de las reacciones serológicas y del tratamiento de prueba cumplido a la manera clásica. No se puede ya descartar la posibilidad del origen sífilítico de una neuropatía porque el niño no haya reaccionado a una o dos series de sulfarsenol o de mercurio aplicadas como es habitual y común. Cuatro elementos constituyen la tetrada actual y eficaz del planteo; las curvas coloidales, el examen de fondo de

(1) El diagnóstico por el examen del líquido céfallo-raquídeo. Espasa-Calpe. Madrid, 1936, pág. 112 y *passim*.

— 177 —

ojo, el bismuto aniónico y la encefalografía. Naturalmente que la clínica debe valorizar exactamente esos y los clásicos datos de las formas sistemáticas de la semiología, pero pensamos que se puede prescindir de los enunciados. "A pesar de todo, cualquier neurólogo con larga práctica, ha encontrado casos en los que no pudo decidir la naturaleza sífilítica o no sífilítica del proceso" (Demme).

El cuadro siguiente resume lo más típico de algunas de nuestras historias más características:

Caso	Historia N°	Diagnóstico clínico	S a n g r e				L. C. R.				O b s e r v a c i o n e s
			W a s s e r m.		K a h n		W a s s e r m.		K a h n		
			Wasserm.	Kahn	Wasserm.	Kahn	Oro coloidal	Benjal coloidal			
1	1219	Oligofrenia epilepsia	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	+	+	+	Atrfia óptica post-neurítica
2	1225	Encefalocèle	Negativa	--	Negativa	--	--	+	+	+	Padres, serología negativa
3	1233	Dijeja específica	Negativa	--	--	--	--	+	+	+	Madre, W. negat.; niño, atrofia óptica
4	1238	Síndrome epilepsia	Negativa	--	--	--	--	+	+	+	
5	1229	Epilepsia oníaca	Negativa	--	--	--	--	+	+	+	Tratamiento luético Curación
6	1226	Psico; atín	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	+	+	--	Reactivación W. K., negativas
7	1235	Cefaleas	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	+	+	+	Tratamiento luético. Curación
8	1306	Oligofrenia	Negativa	--	--	--	--	+	+	+	Encefalogr. grandes lesiones
9	1326	Retardo escol.	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	+	+	--	Encefalogr. asimétr. ventricular
10	1327	Tics	Negativa	Negativa	Negativa	--	--	+	+	--	Hno. del 1326
11	1234	Epilepsia	Negativa	--	Negativa	--	Negativa	+	+	+	

Cuando las reacciones colédales están marcadas +, significa curvas de tipo sífilítico cuyo detalle se encontrará en el historial.

— 179 —

Caso 1.—Historia 1219. Varón de 7 años. Encefalopatía con oligofrenia y un ataque aislado de epilepsia. El padre recibió tratamiento antisifilítico antes de casarse. Abuelo paterno falleció de hemorragia cerebral.

Sangre: Wassermann, negativa. Kahn standard, negativa.

Líquido céfaloorraquídeo: Wassermann, negativa por dos veces. Kahn, negativa por dos veces.

Oro coloidal, 1.2.2.2.1.0.0.0.0.0.0.

Benjuí, 0.0.1.2.2.2.2.1.0.0.0.0.0.0.0.

Exámenes de fondo de ojo: Atrofia incompleta de las pupilas ópticas postneuríticas. No hay edema ni estasis. (Dr. Barbieri).

Sólo el examen de fondo de ojo y las curvas coloidales, sobre todo la de Lange, dan la exacta categoría del cuadro.

Caso 2.—Historia 1225. Varón de 6 meses. Viene de Bahía Blanca porque al nacer presentaba una tumoración no pulsátil en el ángulo posterior de la fontanela anterior, accesos de llanto y agitación motriz que no configuran verdadera convulsión. Padre y madre, repetidamente explorados serológicamente, siempre negativos. El examen encefalográfico muestra una por-encefalia comunicante con el ventrículo lateral y lesiones de meningoencefalitis. Hay enorme retraso motor y psíquico.

Sangre: Wassermann, negativa.

Líquido céfaloorraquídeo: Wassermann, negativa.

Curvas coloidales: 1º oro, 1.1.2.2.2.1.1.0.0.0.0.0.

Benjuí, 0.0.0.2.2.2.2.1.0.0.0.0.0.0.0.

2º Seis semanas más tarde: Oro, 1.1.2.1.1.0.0.0.0.0.0.

Benjuí, 0.0.0.0.2.2.2.1.1.0.0.0.0.0.0.

3º Tres meses después de la 2ª: Oro, 0.1.1.2.2.1.0.0.0.0.0.0.

Fondo de ojos (Dr. Barbieri): 1º Neuritis óptica atrófica de aspecto láctico, no hay edema de papila.

2º Dos meses más tarde. O. D. normal papila y retina. O. I. neuritis óptica atrófica, sin edema ni estasis.

3º Tres meses y medio luego del 2º examen. Ambos ojos normales.

El diagnóstico plenamente confirmado por la evolución del fondo de ojo y de la maduración general del sujeto bajo el efecto del tratamiento intenso y adecuado, no tiene testimonio serológico ni en sangre, ni en el líquido; salvo las reacciones coloidales.

Caso 3.—Historia 1233. Varón de 1 año y 4 meses. Viene porque no camina; encefalopatía con oligofrenia y diplegia espástica.

Sangre: Madre. Wassermann, negativa por dos veces. Niño; Wassermann, negativa por dos veces.

Líquido céfaloorraquídeo: Curvas coloidales.

Oro, 1.1.0.0.0.0.0.0.0.0.0.0.

Benjuí, 0.0.0.0.2.2.1.0.0.0.0.0.0.0.0.

Fondo de ojos (Dr. Barbieri): Atrofia descendente del nervio óptico, más acentuada en O. I.; no edema ni estasis.

Con curvas coloidales prácticamente sanas, sólo el fondo de ojo apoya un diagnóstico, que el tratamiento confirma dando una mejoría precaria pero evidente.

CASO 4.—Historia 1238. Varón de 6 años, que desde los 3 y medio padece ataques convulsivos, hasta 20 en un día. Tres hermanos fallecidos de meningitis (?).

Sangre: Wassermann, negativa, aún luego de reactivación.

Líquido cefalorraquídeo: Curvas coloidales.

Oro, 0.1.2.2.2.2.1.0.0.0.0.0.

Benjui, 2.1.1.1.2.1.0.0.0.0.0.0.0.0.0.

La encefalografía muestra discreta asimetría ventricular y enorme amplitud de los surcos frontoparietales.

El tratamiento confirma la naturaleza sífilítica del proceso ya tratado con arsenicales y mercurio y abandonado como "incurable".

CASO 5.—Historia 1229. Varón de 8 años, que desde hace uno y medio padece accesos de epilepsia onírica de vez en cuando, su carácter ha cambiado manifestando crisis de cólera explosiva. Le han sido hechas aplicaciones de rayos X sobre el cráneo por un proceso externo y la familia vincula ese hecho con la epilepsia. Además, al nacimiento, hubo asfixia por circular de cordón ; lo que intrinca el planteo del cuadro.

Sangre: Wassermann, negativa.

Líquido cefalorraquídeo: Curvas coloidales.

Oro, 1.1.1.0.0.0.0.0.0.0.0.0.

Benjui, 0.0.0.2.2.2.2.1.0.0.0.0.0.0.0.

El tratamiento confirmó plenamente el diagnóstico de sífilis trayendo una curación duradera que podemos considerar definitiva. Es interesante anotar que dos hermanos del niño, sin síntomas nerviosos presentan reacciones serológicas negativas en sangre y reacciones coloidales muy semejantes a la del epiléptico.

CASO 6.—Niño de 10 años, con trastornos graves de carácter, que se clasifica como histeria de conversión (Dr. Pizarro), grandes cefaleas nocturnas.

Sangre: Wassermann, negativa por tres veces. Kahn, negativa por tres veces.

Líquido cefalorraquídeo: Wassermann, negativa.

Reacción del oro coloidal, 2.2.2.1.0.0.0.0.0.0.0.

La psicoterapia tarda en dar resultados, comienza a rendirlos de consuno con el tratamiento por bismuto aniónico.

CASO 7.—Varón de 13 años. Cuadro sumamente complejo que comienza como una púrpura reumática, eritrosedimentación muy acelerada; grandes cefaleas y un intenso estado de postración; la púrpura cura con salicilato, no así las cefaleas.

Sangre: Wassermann y Kahn, negativas.

— 181 —

Líquido céfaloarraquídeo: Wassermann, negativa por dos veces.

Reacciones coloidales:

1° Oro, 1.2.1.1.0.0.0.0.0.0.0.

Benjuí, 1.1.0.0.0.2.2.2.0.0.0.0.0.0.0.

2° Dos meses más tarde: Oro, 1.1.1.1.1.0.0.0.0.0.0.0.

La encefalografía muestra dilatación ventricular y gran ensanchamiento de los surcos en la zona frontal. El tratamiento trae la desaparición de la cefalea y la recuperación rápida y firme del estado general.

Caso 8.—Historia 1306. Niño de 11 meses. Oligofrenia; nació asfixiado tras un parto prolongado; no mantiene erguida la cabeza, no habla.

Sangre: Wassermann, negativa.

Líquido céfaloarraquídeo: Curvas coloidales.

Oro, 0.1.2.2.1.1.0.0.0.0.0.0.

Benjuí, 2.2.2.2.1.1.0.0.0.0.0.0.

La encefalografía muestra grandes lesiones de meningoencefalitis.

Caso 9.—Historia 1326. Varón de 9 años, viene por retardo escolar y temblor fibrilar de las extremidades superiores. Adquisiciones locomotrices muy tardías. Una tía alienada.

Sangre: Wassermann y Kahn, negativas.

Líquido céfaloarraquídeo: Wassermann, negativa.

Oro: 0.2.3.3.2.1.0.0.0.0.0.0.

La encefalografía muestra neta asimetría ventricular y atrofia de los surcos. El tratamiento mejora notablemente el estado intelectual y atenúa el temblor luego de un período de exacerbación.

Caso 10.—Historia 1327. Varón de 11 años, hermano del anterior, padece desde siempre tics múltiples. Parto de nalgas con forceps. Una tía alienada.

Sangre: Wassermann y Kahn, negativas.

Líquido céfaloarraquídeo: Oro, 2.2.2.2.1.1.0.0.0.0.0.0.

Se confirma la sífilis familiar que las reacciones en sangre hubiesen descartado.

Caso 11.—Niño de 10 años, desde hacen 2 padece de ataques epilépticos.

Sangre: Wassermann, negativa.

Líquido céfaloarraquídeo: Wassermann, negativa.

Curvas coloidales:

Oro, 0.1.1.0.0.0.0.0.0.0.0.0.

Benjuí, 0.0.0.2.2.2.1.0.0.0.0.0.

Curvas apenas irregulares que apoyan un diagnóstico que el tratamiento correcto y exitoso confirma.

Nuestra experiencia con el tratamiento con tigeciclina en tres recién nacidos que presentaban septicemia por *Klebsiella pneumoniae*

Estimado editor:

En las unidades de cuidados intensivos neonatales, las infecciones intrahospitalarias se diagnostican con una prevalencia del 7 % al 24 % y son causa importante de morbilidad. También son parte de las causas de mortalidad, con una tasa del 19 % al 38 %.^{1,2} Se sabe que, en los últimos años, las infecciones intrahospitalarias se han presentado con mayor frecuencia. Se sabe, también, que los bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos (MDR), entre los que se incluyen la *Pseudomona aeruginosa*, el *Acinetobacter baumannii* y la *Klebsiella pneumoniae*, son los responsables de que esto suceda. La *Klebsiella pneumoniae* gramnegativa, inmóvil y encapsulada es un bacilo anaerobio facultativo de la familia *Enterobacteriaceae*, resistente a los antibióticos carbapenémicos, que provoca la fermentación de la lactosa y cuyo número ha aumentado en todo el mundo durante los últimos veinte años. Junto con la meningitis, la infección intrahospitalaria es una de las enfermedades frecuentes en los recién nacidos.³ La resistencia a múltiples fármacos limita las opciones que los médicos clínicos tienen para administrar un tratamiento eficaz.⁴ En las pruebas de sensibilidad in vitro, se han utilizado inhibidores β -lactámicos / p-lactámicos, antibióticos carbapenémicos, polimixina, fosfomicina, aminoglucósidos, rifampina y tetraciclinas (incluida la tigeciclina). La tigeciclina, de la familia de las gliciliclinas, es un agente de amplio espectro, eficaz contra los microorganismos gramnegativos y grampositivos. Se la acepta como tratamiento de preferencia contra los patógenos MDR, incluidos los *Enterobacteriaceae* productores de carbapenemasas.⁵ En los estudios en adultos que incluye la bibliografía, se informa que, además de la tigeciclina, hay tratamientos combinados con otros agentes que ofrecieron una mejor respuesta clínica, con menores tasas de mortalidad. Sin embargo, aunque constan en la bibliografía varios estudios, algunos presentados como casos clínicos, sobre la tigeciclina, cuyo uso en niños y lactantes aún no ha sido aprobado por la FDA, la bibliografía no incluye experiencias en grupos de niños. Creemos que, en los casos en que no haya otras opciones de tratamiento, debería dársele preferencia una vez obtenido el consentimiento de la familia. Con el consentimiento de los familiares, nosotros administramos tigeciclina junto con colistina a nuestros casos en una UCIN

de tercer nivel. El día 69 de hospitalización, la *Klebsiella pneumoniae*, que solo era sensible a la tigeciclina y la colistina, se reprodujo en la sangre y en un cultivo sin medio del primer paciente, de 28 semanas de edad y 800 g de peso, a quien se le hizo una derivación ventriculoperitoneal por una hidrocefalia, y quien tenía un mellizo síndromico. El día 9 de hospitalización, la *Klebsiella pneumoniae*, que solo era sensible a la tigeciclina y la colistina, se reprodujo en la sangre del segundo paciente, prematuro, de 26 semanas de edad y 890 g de peso. Por último, la *Klebsiella pneumoniae*, que solo era sensible a la tigeciclina y la colistina, se reprodujo el día 13 de hospitalización en la sangre y el líquido peritoneal del paciente de 30 semanas de edad, nacido con un mellizo, de 1450 g. Este paciente recibía diálisis peritoneal por una insuficiencia renal congénita debida a una trombosis bilateral de la vena renal. En nuestro primer caso, los cultivos se limpiaron 7 días después de iniciado el tratamiento, durante el cual el paciente presentó una tubulopatía reversible; falleció el día 16 de tratamiento. Los cultivos de nuestro segundo paciente se limpiaron 32 días después de iniciado el tratamiento. Durante el período de tratamiento, el paciente recibió diálisis peritoneal debido a una insuficiencia renal aguda y se le dio de alta el día 124. Perdimos a nuestro tercer caso debido a una coagulopatía intravascular diseminada, el día 5 de tratamiento. ■

Dra. Fatma H. Yılmaz, Dra. Nazlı D. Gültekin,
Dra. Nuriye Tarakçı, Dr. Hüseyin Altunhan
Necmettin Erbakan University,
Facultad de Medicina de Meram,
Departamento de Neonatología.
Konya, Turquía

REFERENCIAS

1. Çağan E, Kiray Baş E, Asker HS. Use of Colistin in a Neonatal Intensive Care Unit: A Cohort Study of 65 Patients. *Med Sci Monit.* 2017;23:548-54.
2. NNPD Network. National Neonatal-Perinatal Database (Base nacional de datos perinatales y neonatales) Report 2002-2003. [Fecha de acceso: 5 de julio de 2013]. Disponible en: http://www.newbornwhocc.org/pdf/nnpd_report_2002-03.PDF
3. Hannan A, Qamar MU, Usman M, et al. Multidrug resistant microorganisms causing neonatal septicemia: in a tertiary care hospital Lahore, Pakistan. *Afr J Microbiol Res.* 2013;7(19):1896-902.
4. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45):30062.
5. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(10):1351-70.

Our Tigecycline Treatment Experiences in Three Newborns who had *Klebsiella* Pneumonia Sepsis

Dear Editor

Nosocomial infections are diagnosed at a prevalence of 7-24% in Newborn Intensive Care Units and are important reasons for morbidity. They are also among the reasons of mortality at a rate of 19-38%.^{1,2} In recent years, it is known that nosocomial infections are observed more frequently. It is also known that Multidrug-Resistant (MDR) gram negative bacilli including *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* are responsible for this. Gram negative, immotile, capsuled *Klebsiella pneumoniae* is a facultative anaerobic basil from *Enterobacteriaceae* that are resistant to carbapenem and performs lactose fermentation. It has increased in number worldwide in the past two decades. Accompanied by meningitis, Nosocomial infection is among the frequent diseases in newborns.³ Multiple drug resistance makes it limited for clinicians to prefer the agents to be used in efficient treatment.⁴

β -lactam / p-lactamase inhibitors, carbapenems, polymyxin, phosphomycin, aminoglycosides, rifampin and tetracyclines (including Tigecycline) have been used in in-vitro sensitivity tests. Tigecycline is an agent that is effective on gram-negative and gram-positive microorganisms with wide spectrums from the Glycylycline family. It is accepted as a proper preference for MDR pathogens including *Enterobacteriaceae* producing carbapenemase.⁵ In adult studies in the literature, it was reported that in addition to Tigecycline, treatments that are combined with other agents gave better clinical response, and the mortality rates were lower. However, although there are several studies in the form of case reports in the literature about Tigecycline, which does not have the FDA approval in children and infants, no experiences have been shared in the literature on infant group. We believe that in case there are no other options for treatment, it must be preferred after the consents of the families are received. We gave Tigecycline together with Colistin after receiving the consents of the families to our third-level NICU cases. On the 69th day of hospitalization, *Klebsiella pneumoniae*, which was only sensitive to Tigecycline and Colistin, reproduced in the

blood and empty culture in the first patient who was 28-week old, 800 gr, who received ventriculoperitoneal shunt due to hydrocephaly, and who had a syndromic twin. On the 9th day of hospitalization, *Klebsiella pneumoniae*, which was only sensitive to Tigecycline and Colistin, reproduced in the blood of the second patient who was 26-week old and who was born as premature 890 gr in weight. Finally, *Klebsiella pneumoniae*, which was only sensitive to Tigecycline and Colistin, reproduced on the 13th day of hospitalization in the blood and peritoneal fluid of the 30-week-old patient who was born with a twin as 1450 gr. This patient had kidney failure due to bilateral renal vein thrombosis as of birth and received peritoneal dialysis. In our first case, the cultures were cleaned 7 days after the treatment was started, the patient had a reversible tubulopathy during the treatment, and was exitus on the 16th day of the treatment. The cultures of the second patient were cleaned 32 days after the treatment was started, the patient had peritoneal dialysis due to acute kidney failure for 15 days during the treatment period, and was discharged from hospital on the 124th day. Our third case was lost due to disseminated intravascular coagulopathy on the 5th day of the treatment.

Fatma H. Yılmaz, M.D., Nazlı D. Gültekin, M.D.,
Nuriye Tarakçı, M.D., Hüseyin Altunhan, M.D.

Necmettin Erbakan University,
Meram Medical Faculty,
Department of Neonatology.
Konya, Turkey

REFERENCES

1. Çağan E, Kıray Baş E, Asker HS. Use of Colistin in a Neonatal Intensive Care Unit: A Cohort Study of 65 Patients. *Med Sci Monit* 2017; 23:548-54.
2. NNPD Network. National Neonatal-Perinatal Database. Report 2002-2003. [Accessed on July 5, 2013]. Available from: http://www.newbornwhocc.org/pdf/nnpd_report_2002-03.PDF
3. Hannan A, Qamar MU, Usman M, et al. Multidrug resistant microorganisms causing neonatal septicemia: in a tertiary care hospital Lahore, Pakistan. *Afr J Microbiol Res* 2013; 7(19):1896-902.
4. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015; 20(45):30062.
5. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(10):1351-70.

Recomendación para el proceso del alta hospitalaria en pacientes recién nacidos de alto riesgo

Guidelines for discharge planning of the high risk newborn

Grupo de Trabajo de Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo
Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN)

RESUMEN

La presente recomendación actualiza y amplía la publicada en 2006 por el Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN) en *Archivos Argentinos de Pediatría*.¹ Surge de la revisión de la literatura científica publicada, y se selecciona la mejor evidencia disponible. Se espera que sirva como "orientadora" para que cada Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales elabore estrategias propias para planificar el alta de sus pacientes.

Objetivos principales:

- Destacar el concepto de "proceso del alta", lo que significa que el alta neonatal debe ser planificada desde el ingreso del paciente a la Unidad.
- Resaltar la importancia de asesorar e informar a los padres, que posibilita que adquieran confianza y habilidades en el cuidado de su hijo.
- Enumerar las condiciones clínicas necesarias para otorgar al paciente el egreso institucional asegurando una exitosa transición a los cuidados en el hogar.

Palabras clave: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, alta del paciente, cuidados domiciliarios.

ABSTRACT

The present recommendation updates the previous 2006 publication. Aims: To highlight that discharge from the neonatal intensive care unit should be considered a "process", meaning that going home should be planned since the unit admission; to underline the importance of giving parents the tools to adequately provide care for their child; and to list the conditions required to discharge home the baby making transition to home care a safe and successful process.

Key words: NICU, patient discharge, home care.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S77>.

Cómo citar: Grupo de Trabajo de Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo, Comité de Estudios Feto-neonatales (CEFEN). Recomendación para el proceso del alta hospitalaria en pacientes recién nacidos de alto riesgo. *Arch Argent Pediatr* 2018;116 Supl 4: S77-S81.

*Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*