Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

Editorial

La epidemia de cesáreas no justificadas, ¿podremos revertirla?
J. M. Ceriani Cernadas

Comentarios

Algo podría cambiar en el tratamiento de la apendicitis aguda no complicada
F. L. Heinen

Chupete: Asesorar en lugar de prohibir. La nueva Iniciativa del Hospital Amigo del Niño
A. G. Jenik

Artículos originales

Evaluación de los trastornos del sueño y propuesta de percentiles para los adolescentes
R. Gómez Campos, et al.

Niveles de empatía en estudiantes de medicina de Córdoba, Argentina
M. J. Ulloque, et al.

Prevalencia y factores de riesgo del fracaso de extubación en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de alta complejidad
J. Simonassi, et al.

Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos
S. Caino, et al.

Relación entre sobrecarga hídrica y mortalidad en niños con shock séptico
H. Márquez-González, et al.

Experiencia de las madres de niños con síndrome de Down al momento del diagnóstico
M. A. Buyukavci, et al.

Perfil de mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: asociación entre la mortalidad y el período fuera del horario diurno semanal
G. Ayar, et al.

Medición de la incidencia de eventos adversos atribuidos a la atención sanitaria en un Departamento de Pediatría de un hospital universitario
A. Fajreldines, et al.

Evaluación de problemas emocionales y conductuales, y del funcionamiento familiar en adolescentes con gastritis crónica
G. Özyurt, et al.

Comunicación breve

Análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños
M. T. Rosanova, et al.

Artículo especial

Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local
V. Giubergia, et al.

Actualizaciones

Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en Terapia Intensiva
A. Donoso F., et al.

Moduladores CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. Revisión
D. De la Hoz, et al.

Presentación de casos clínicos

e137-e180

Educación médica

Aplicación de teorías de la educación a la planificación de una actividad de aprendizaje psicomotor: experiencia con un programa de reanimación neonatal en estudiantes universitarios
E. J. Khoo, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

***Archivos* hace 75 años**

Hepatomegalia del lactante. Simpatoma simpatoblástico
J.P. Garrahan, et al.

Cartas al editor

SUPLEMENTO 2
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018
Comité Nacional de Infectología

Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento
Comité Nacional de Neumonología

Obituarios

Dr. Eduardo Schnitzler y Dr. Horacio Repetto

Sociedad Argentina de Pediatría

Por un niño sano en un mundo mejor

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente
Dra. Stella Maris Gil

Vicepresidente 1º
Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 2º
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 Arpí

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 1º
Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 2º
Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Vocal 3º
Dra. María Ernestina Reig

Coordinación Técnica
Dra. Alicia Nora Luis

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:
Dr. José M. Ceriani Cernadas

Producción gráfica
IDEOGRAFICA SERVICIOS EDITORIALES ☎ 4327-1172
ideografica1988@gmail.com

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ISSN 0325-0075

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 (Institulo 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: Nº 682.782. Registro Nacional de Instituciones: Nº 0159. Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución Nº 240/63. Inscripción Derecho de Autor Nº 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 trasmitida 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): $ 670. Instituciones: $ 2000.
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

Índice

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Abril 2019;117(2):65-136

Editorial

66 La epidemia de cesáreas no justificadas, ¿podremos revertirla?
José M. Ceriani Cernadas

Comentarios

68 Algo podría cambiar en el tratamiento de la apendicitis aguda no complicada
Fernando L. Heinen

70 Chupete: Asesorar en lugar de prohibir. La nueva Iniciativa del Hospital Amigo del Niño
Alejandro G. Jenik

Artículos originales

73 Evaluación de los trastornos del sueño y propuesta de percentiles para los adolescentes
Rossana Gómez Campos, Evandro Lazari, Miguel de Arruda, Jaime Pacheco Carrillo, Camilo Urra-Albornoz y Marco Cossio-Bolaños

81 Niveles de empatía en estudiantes de medicina de Córdoba, Argentina
María J. Ulloque, Silvina Villalba, Teresa Varela de Villalba, Adrián Fantini, Susana Quinteros y Víctor Díaz-Narváez

87 Prevalencia y factores de riesgo del fracaso de extubación en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de alta complejidad
Julia Simonassi y Juan P. Bonora Sanso

94 Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos
Silvia Caino, Rosario Ramos Mejía, Rodolfo Goyeneche, Darío Filippo, Victoria Allende, Claudia Casalis, Laura Collado, Martín D´Elía, Guillermo Fernández, Mónica Galeano, Juan C. Hernández, Leopoldo Lonegro, Juliana Lostra, Javier Masquijo, Horacio Miscione, Alberto Navarro Fretes, Dalia Sepúlveda Arriagada, Eduardo Stéfano, Graciela Infesta y Virginia Fano

105 Relación entre sobrecarga hídrica y mortalidad en niños con shock séptico
Horacio Márquez-González, Luis Casanova-Bracamontes, C. Mireya Muñoz-Ramírez, Leoncio Peregrino-Bejarano, Bárbara Bolaños-Téllez y Lucelli Yáñez-Gutiérrez

114 Experiencia de las madres de niños con síndrome de Down al momento del diagnóstico
Mehmet A. Buyukavci, Derya G. Dogan, Sinem K. Canaloglu y Meltem Kivilcim

120 Perfil de mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: asociación entre la mortalidad y el período fuera del horario diurno semanal
Ganime Ayar, Mutlu Uysal Yazici, Sanliay Sahin, Ramiz C. Gunduz, Halil I. Yakut, Alkim Oden Akman y Gokhan Kalkan

e106 Medición de la incidencia de eventos adversos atribuidos a la atención sanitaria en un Departamento de Pediatría de un hospital universitario
Ana Fajreldines, Eduardo Schnitzler†, Silvio Torres, Néstor Panattieri y Marcelo Pellizzari

e110 Evaluación de problemas emocionales y conductuales, y del funcionamiento familiar en adolescentes con gastritis crónica
Gonca Özyurt, Yeliz Çağan-Appak, Miray Karakoyunc y Maşallah Baran

Comunicación breve

128 Análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños
María T. Rosanova, María S. Mussini, Ana P. Arias, María I. Sormani, Alejandra Mastroianni, María E. García, Vanesa Reijtman y Claudia Sarkis

Artículo especial

e115 Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local
Verónica Giubergia, María J. Ramírez Farías, Verónica Pérez, Nancy Crespi y Claudio Castaños

Actualizaciones

e121 Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en Terapia Intensiva
Alejandro Donoso F., Daniela Ulloa V., Dina Contreras E. y Daniela Arriagada S.

e131 Moduladores CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. Revisión
Diana De la Hoz, Milena Villamil Osorio y Sonia M. Restrepo-Gualteros

Presentación de casos clínicos

e137-e180

Educación médica

e181 Aplicación de teorías de la educación a la planificación de una actividad de aprendizaje psicomotor: experiencia con un programa de reanimación neonatal en estudiantes universitarios
Erwin J. Khoo, Siew H. Chua y Stefan Kutzsche

¿Cuál es su diagnóstico?

135 Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

e188 Resúmenes y comentarios

***Archivos* hace 75 años**

e192 Hepatomegalia del lactante. Simpatoma simpatoblástico
J.P. Garrahan, C. Ruiz y J.M. Albores

Cartas al editor

e202

SUPLEMENTO 2

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

S37 Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018
Comité Nacional de Infectología

S120 Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento
Comité Nacional de Neumonología

Obituarios

80 Dr. Eduardo Schnitzler
125 Dr. Horacio Repetto

Contents

Archivos Argentinos de Pediatría
Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

April 2019;117(2):65-136

Editorial *(full text in e-version)*

66 Is it possible to reverse the epidemics of unnecessary cesarean sections?
José M. Ceriani Cernadas

Comments *(full text in e-version)*

68 Something may change in the management of uncomplicated acute appendicitis
Fernando L. Heinen

70 Pacifiers: Counseling instead of prohibiting. The new Baby-friendly Hospital Initiative
Alejandro G. Jenik

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

73 Assessment of sleep disorders and proposed percentiles for adolescents
Rossana Gómez Campos, Evandro Lazari, Miguel de Arruda, Jaime Pacheco Carrillo, Camilo Urra-Albornoz and Marco Cossio-Bolaños

81 Empathy in medical students of Córdoba, Argentina
María J. Ulloque, Silvina Villalba, Teresa Varela de Villalba, Adrián Fantini, Susana Quinteros and Víctor Díaz-Narváez

87 Prevalence of extubation and associated risk factors at a tertiary care pediatric intensive care unit
Julia Simonassi and Juan P. Bonora Sanso

94 Recommendations for the follow-up of children with leg length discrepancy: expert consensus
Silvia Caino, Rosario Ramos Mejía, Rodolfo Goyeneche, Darío Filippo, Victoria Allende, Claudia Casalis, Laura Collado, Martín D´Elía, Guillermo Fernández, Mónica Galeano, Juan C. Hernández, Leopoldo Lonegro, Juliana Lostra, Javier Masquijo, Horacio Miscione, Alberto Navarro Fretes, Dalia Sepúlveda Arriagada, Eduardo Stéfano, Graciela Infesta and Virginia Fano

105 Relation between fluid overload and mortality in children with septic shock
Horacio Márquez-González, Luis Casanova-Bracamontes, C. Mireya Muñoz-Ramírez, Leoncio Peregrino-Bejarano, Bárbara Bolaños-Téllez and Lucelli Yáñez-Gutiérrez

114 Experience of mothers with Down syndrome children at the time of diagnosis
Mehmet A. Buyukavci, Derya G. Dogan, Sinem K. Canaloglu and Meltem Kivilcim

120 Six year mortality profile of a Pediatric Intensive Care Unit: association between out-of-hours and mortality
Ganime Ayar, Mutlu Uysal Yazici, Sanliay Sahin, Ramiz C. Gunduz, Halil I. Yakut, Alkim Oden Akman and Gokhan Kalkan

e106 Measurement of the incidence of care-associated adverse events at the Department of Pediatrics of a teaching hospital
Ana Fajreldines, Eduardo Schnitzler†, Silvio Torres, Néstor Panattieri and Marcelo Pellizzari

e110 Evaluation of emotional, behavioral problems and family functioning in adolescents with chronic gastritis
Gonca Özyurt, Yeliz Çağan-Appak, Miray Karakoyunc and Maşallah Baran

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

128 Epidemiological features and risk factors for mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children
María T. Rosanova, María S. Mussini, Ana P. Arias, María I. Sormani, Alejandra Mastroianni, María E. García, Vanesa Reijtman and Claudia Sarkis

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

e115 Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience
Verónica Giubergia, María J. Ramírez Farías, Verónica Pérez, Nancy Crespi and Claudio Castaños

Reviews *(full text in e-version)*

e121 Childhood obesity: Pharmacokinetics considerations for drugs used in the Intensive Care Unit
Alejandro Donoso F., Daniela Ulloa V., Dina Contreras E. and Daniela Arriagada S.

e131 Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review
Diana De la Hoz, Milena Villamil Osorio and Sonia M. Restrepo-Gualteros

Case reports
e137-e180

Medical education *(full text in e-version)*

e181 Applying educational theories into planning a psychomotor learning activity: an undergraduate neonatal resuscitation programme experience
Erwin J. Khoo, Siew H. Chua and Stefan Kutzsche

What is your diagnosis?

135 New clinical presentation

Selected papers from current literature

e188 Abstracts and commentaries

***Archivos* 75 years ago**

e192 Hepatomegaly of the infant. Simpathoblastic sympathetic
J.P. Garrahan, C. Ruiz and J.M. Albores

Letters

e202

SUPPLEMENT 2

Commissions, Committees and Working Groups

S37 Update on vaccines: 2018 recommendations
National Committee on Infectology

S120 Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. Classification, diagnosis and management
National Committee on Neumonology

Obituary

80 Eduardo Schnitzler M.D.

125 Horacio Repetto M.D.

La epidemia de cesáreas no justificadas, ¿podremos revertirla?

Is it possible to reverse the epidemics of unnecessary cesarean sections?

Durante decenas de años, inicialmente desde finales del siglo 19, la cesárea era una técnica quirúrgica que los obstetras la efectuaban como un último recurso ante situaciones que ponían en mucho riesgo la vida de las madres. Por lo tanto, se realizaban excepcionalmente y solo fue aumentando levemente ya en el siglo 20. Hasta antes de la segunda guerra mundial, datos de varios hospitales en países desarrollados, mostraban que el porcentaje de cesáreas electivas no superaba el 3 a 4 %.

Es de destacar, que entre otros aspectos, la prudencia de realizarlas se basaba solo si se justificaban ya que la cesárea por sí misma aumentaba sensiblemente la mortalidad de la madre.

Posteriormente, desde la década de 1950, con los avances de la medicina se logró que estos riesgos potencialmente graves para la madre, fueran disminuyendo marcadamente. Luego de estos progresos, la tasa de cesáreas electivas se incrementó progresivamente a porcentajes entre 10 a 15 %, que perduró durante muchos años y fue aceptada por la OMS al considerar que era una acción correcta que podía lograr disminuir cierto trastorno grave que pudiera ocurrir en el parto vaginal. Al mantenerse esa tasa, se pudo lograr una disminución de la mortalidady morbilidad fetal y en los recién nacidos.

Al ingresar como residente en la Maternidad Sardá de la Ciudad de Buenos Aires en 1968, comenzó mi formación en la Neonatología. Entre los recuerdos que tengo de esos maravillosos años, puedo recordar que la tasa de cesáreas electivas ante riesgos evidentes, oscilaba entre 10-12 %. Luego, al ingresar en 1977 al Hospital Italiano de Buenos Aires,la tasa estaba entre el 13 al 15 %.

Esos porcentajes perduraron varios años y los resultados perinatales siguieron mejorando, tanto en la Obstetricia, como en los cuidados de los recién nacidos, y eso contribuyó a que la muy incipiente Neonatología creciera como una importante disciplina dentro de la Pediatría y lograra mejorar sustancialmente los cuidados en los neonatos de término y los prematuros, con una progresiva disminución de la mortalidad y morbilidad.

Sin embargo, lamentablemente esos años no duraron mucho y en los finales de la década de 1980, la medicina fue decayendo en varios aspectos que principalmente alteraron la atención de los pacientes, lo cual llevó a que aumentaran los problemas en el cuidado de la salud.

Es de destacar, que uno de los mayores y graves problemas que surgieron en la medicina perinatal, fue el notorio aumento progresivo de las cesáreas no justificadas.

Ese incremento fue lento en un principio y luego avanzó a mayor velocidad en este siglo, hasta alcanzar tasas que nunca podríamos haber supuesto ya que nada menos se estaba modificando la forma del nacimiento de los seres humanos que desde que estamos en este mundo, era por la vía vaginal.

Fueron esos años en donde la medicina era invadida por el mercantilismo, en especial en la actividad privada de los médicos,y en lo que preocupaba en ese tiempo que para los obstetras era mejor recurrir a la cesárea porque el pago era mayor que en el parto vaginal y además eran más rápidas en comparación con el trabajo del parto, que obviamente suele ser lento, en especial en la madres primerizas, porque así lo determina la naturaleza.

Esto fue sucediendo en muchos otros países, y ya desde hace varios años surgió el término *"cesárea por conveniencia"* que lamentablemente es lo que hacen los obstetras, ya que sin ninguna duda, es lo que ocurre en las cesáreas que no tienen ninguna justificación.

Actualmente, en la gran mayoría de las instituciones médicas privadas, la tasa de cesáreas no justificada supera el 75 % de los nacimientos (en algunas, más), al menos en Buenos Aires. En los hospitales públicos los porcentajes son inferiores pero suelen superar el 30-35 % que significa un tercio de los nacimientos.

Es definitivamente claro, que cuando no existe ninguna causa o riesgo en el trabajo de parto, ni en las madres y ni en el feto, solo es evidente que hacer una cesárea depende exclusivamente de lo que desea el obstetra, y no lo que se debería hacer para realizar una buena y honesta medicina.

Múltiples estudios señalaron evidentes riesgos cuando se efectúan cesáreas no justificadas que afectan tanto a las madres como al feto y el recién nacido.Ya en los primeros años de este siglo, Villar et al.,[1] publicaron un estudio multicéntrico realizado en ocho países de América Latina con 97 000 nacimientos. La media de cesáreas fue de 33 % (24-43), siendo ya en esos años, las tasas eran más elevadas en los centros privados (51 %). El nacimiento por cesárea se asoció significativamente con mayor mortalidad y morbilidad grave materna debido al tratamiento de antibióticos posparto. El aumento en la tasa de cesárea también se asoció con un incremento de la mortalidad fetal y un mayor número de RN ingresados en cuidados intensivos neonatales. Asimismo, el nacimiento por cesárea en prematuros, aumentó la mortalidad neonatal entre el 10 % al 20 %.

Un año después, el grupo liderado por Villar, publicó otro estudio de cohortes efectuado en 420 hospitales de América Latina.[2] Sus principales resultados observaron que las madres con parto

por cesárea tuvieron un significativo mayor riesgo de morbilidad materna grave en comparación con las que tuvieron parto vaginal (cociente de probabilidad 2,0 (95 % intervalo de confianza 1,6 a 2,5 en la cesárea).

Varios estudios han hallado riesgos en diferentes aspectos, referidos en especial a diversos trastornos respiratorios en los RN en sus primeros minutos y horas de vida. Branco de Almeida et al.,[3] observaron en 2087 neonatos nacidos por cesárea no urgente y 4842 por vía vaginal, la anestesia en la cesárea aumentó el riesgo de ventilación con bolsa y máscara (OR 1,42, IC 95 % 1,07 a 1,89) ajustada para el número de gestaciones, hipertensión materna y peso al nacer. Otro estudio realizado en la Argentina,[4] evaluó la morbilidad en 1120 neonatos de término nacidos por vía genital y 901 por cesárea La mayor morbilidad respiratoria neonatal fue en los RN por cesárea a las 37 y 38 semanas (cesáreas 7,4 % vs. vaginal 2,1 %; RR 3,5; IC 95 % 1,5-8,1). Asimismo, el 68 % de madres con cesárea manifestaron dolor moderado-intenso en el puerperio, contra 36 % en parto vaginal (RR 1,9; IC 95 % 1,7-2,1). La lactancia exclusiva al momento del alta fue menor en madres con cesárea (90 % contra 96 %; RR 0,94 IC 95 % 0,92-0,96).

Finn et al.,[5] evaluaron la frecuencia respiratoria, el volumen y el dióxido de carbono al nacimiento. Los valores aumentaron significativamente en los nacidos por cesárea y hubo una asociación con la presencia de taquipnea transitoria.

En los últimos años, surgieron propuestas para tratar de reducir la enorme tasa de cesáreas. Un reciente artículo[6] hace una actualización sobre cuál podría ser el mejor tratamiento para reducir la necesidad de realizar cesáreas. Aborda preferentemente las investigaciones acerca del uso de oxitocina en dosis elevadas para reducir en madres nulíparas las frecuentes demoras en el trabajo de parto vaginal. Si bien, aún son escasos los estudios, señalan que hay tres destacados ensayos en curso que comparan las dosis bajas y las dosis altas para disminuir el retraso en la primera etapa del trabajo de parto en mujeres nulíparas. Hay consenso que es muy probable que esos estudios proporcionen evidencia sobre la efectividad y la seguridad de dosis altas de oxitocina para reducir la duración del parto y de esa forma lograr un nacimiento vaginal espontáneo. Así no habría excusas para realizar cesáreas en nulíparas ya que más allá de los riesgos señalados, genera que los próximos hijos van a nacer también por cesárea.

McClelland et al.,[7] realizaron un estudio para identificar los factores asociados con la variabilidad en las tasas de parto por cesárea en una sola institución y observaron una amplia oscilación de las tasas de cesáreas entre los obstetras.

Finalmente, abordaré los aspectos éticos brevemente, que como siempre son imprescindibles en la práctica médica para que nuestras acciones estén basadas en los pacientes. Para lograrlo, debemos respetar los principios de beneficencia y de no maleficencia que nos lleva a que nuestras acciones sean beneficiosas para el paciente. Como he señalado, las inadecuadas conductas que llevan a riesgos potencialmente graves en la madre y el RN, suceden al efectuar cesáreas no justificadas que suelen ocurrir por conveniencia de los profesionales. Esto produce una colisión entre los intereses del médico contra los intereses del paciente, y sin duda, eso no es éticamente correcto.

La realidad que hoy estamos viendo en la indicación de cesárea injustificada y por conveniencia no es lícitamente ética y por lo tanto debemos bregar mucho para poder reducir su muy alta tasa, que está afuera de los principios éticos ancestrales de la medicina. ■

Dr. José María Ceriani Cernadas
Editor

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.66
Texto completo en inglés: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.66

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. La epidemia de cesáreas no justificadas, ¿podremos revertirla? *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):66-67.

REFERENCIAS

1. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global Survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006; 367(9525):1819-29.
2. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, et al. Maternal and neonatal individuals risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ*. 2007; 335:1025-35.
3. de Almeida MF, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, et al. Non-urgent caesarean delivery increases the need for ventilation at birth in term newborn infants**.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95(5):F326-30.
4. Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Pardo A, Aguirre A, et al. Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(1):17-23.
5. Finn D, De Meulemeester J, Dann L, Herlihy I, et al. Respiratory adaptation in term infants following elective caesarean section. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(5):F417-F421.
6. Kenyon S, Sanders J, Middleton L, Johnston T. What is the best treatment to reduce the need for caesarean section in nulliparous women at term with delayed first stage of labour? *BMJ*. 2017; 357:j2469.
7. McClelland S, Gorfinkle N, Arslan AA, Benedetto-Anzai MT, et al. Factors associated with cesarean delivery rates: a single-institution experience. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017; 3:8.

Is it possible to reverse the epidemics of unnecessary cesarean sections?

For thousands of years, beginning in the 19th century, the surgical technique of cesarean section was started. Was used as a last resource by obstetricians in life-threatening situations for the mothers. Therefore, the surgery was done exceptionally; its use started increasing progressively in the 20th century. Up until World War II, data from several hospitals in developed countries showed that the percentage of elective cesarean sections was not more than 3-4 %.

Among other aspects, it is worth noting that they were cautiously considered only if warranted because a cesarean section itself increased maternal mortality significantly.

Later, in the 1950s, the advances in medicine markedly reduced such potentially serious risks for the mother. After such advances, the rate of elective cesarean sections increased progressively until reaching 10-15 %. This rate remained consistent for many years and was accepted by the World Health Organization, which considered it an adequate action to reduce certain severe disorders that may occur during vaginal delivery. While maintaining such rate, fetal and newborn morbidity and mortality were reduced.

I started my training in Neonatology when I was accepted as part of the residency program at Maternidad Sardá, in Buenos Aires, in 1968. Among the memories I treasure from those wonderful years, I remember that the rate of elective cesarean sections for evident risks ranged between 10 % and 12 %. Later, in 1977, I started working at Hospital Italiano de Buenos Aires, and the rate there ranged between 13 % and 15 %.

These ranges remained consistent for several years and perinatal outcomes continued improving, both in the field of obstetrics and neonatal intensive care, and this helped to the development of neonatology, an incipient but major discipline in the field of pediatrics, and its critical improvement of term and preterm care with a progressive reduction in morbidity and mortality.

However, unfortunately this did not last much longer and around the end of the 1980s, several aspects of medicine declined. Most of all, this affected patient care and resulted in increasing health care-related problems.

It is worth noting that one of the greatest problems in perinatal medicine was the marked progressive increase in the number of unnecessary cesarean sections.

Such increase was slow at first; however, in this century, it progressed at a faster pace until reaching rates never imagined before in terms of how it affected the manner humans are born, which has always been, ever since humans have inhabited the Earth, via vaginal delivery.

During this period, medicine was invaded by commoditization, especially in the private medical sector. Obstetricians were concerned about performing a cesarean section because payment was higher than attending a vaginal delivery; and cesarean sections were even faster than waiting for hours alongside women in labor, which usually takes longer, especially in the case of primiparous mothers, as determined by nature.

This also occurred in many other countries and, for several years now, we have coined the term "*cesarean section out of convenience*." This is regrettably what obstetricians do, what happens in the case of medically unnecessary cesarean sections.

Currently, at most private medical facilities, the rate of unnecessary cesarean sections is over 75 % of births (in some, it is even higher), at least in Buenos Aires. At public hospitals, percentages are smaller but still above 30-35 %, i.e., one third of births.

It is perfectly clear that, if there is no reason or risk for the mother or the unborn baby during labor, performing a cesarean section is exclusively up to the obstetrician's desire, contrary to what should be done in pursuit of a correct and honest practice of medicine.

Multiple studies have pointed out the evident risks involved by unnecessary cesarean sections to both the mother and the newborn baby. In the first years of the century, Villar et al.[1] published a multicenter study carried out in eight Latin American countries that included 97 000 births. The mean number of cesarean sections was 33 % (24-43 %), and even back then, the rate was even higher at private facilities (51 %). Birth by cesarean section was significantly associated with a higher severe maternal morbidity and mortality due to postpartum antibiotic therapy. The larger number of cesarean sections was also associated with an increase in fetal mortality and a higher number of newborn infants admitted to the neonatal intensive care unit. Likewise, cesarean sections in preterm births increased neonatal mortality by 10-20 %.

One year later, the group led by Villar published a cohort study conducted in 420 Latin American hospitals.[2] The main outcomes of that

study indicated that mothers with a cesarean section had a higher significant risk for severe maternal morbidity compared to those with a vaginal delivery (odds ratio [OR]: 2.0, 95 % confidence interval [CI]: 1.6-2.5 for cesarean section).

Several studies have found varying risks, especially in relation to different breathing disorders in the first minutes and hours of a newborn infant's life. Branco de Almeida et al.[3] observed 2087 infants born via a non-urgent cesarean section and 4842 infants born via vaginal delivery and noted that anesthesia used for the cesarean section increased the risk for bag-mask ventilation (OR: 1.42, 95 % CI: 1.07-1.89) as adjusted for the number of pregnancies, maternal hypertension, and birth weight. A study conducted in Argentina[4] assessed morbidity in term vaginally-born (1120) or cesarean-born (901) infants. The greatest neonatal respiratory morbidity was observed in infants born at 37 and 38 weeks of gestation via a cesarean section (cesarean section 7.4 % versus vaginal delivery 2.1 %; relative risk [RR]: 3.5; 95 % CI: 1.5-8.1). Likewise, 68 % of mothers with a cesarean section stated moderate to severe postpartum pain, compared to 36 % of those with a vaginal delivery (RR: 1.9; 95 % CI: 1.7-2.1). The rate of exclusive breastfeeding at the time of discharge was smaller among mothers with a cesarean section (90 % versus 96 %; RR: 0.94; 95 % CI: 0.92-0.96).

Finn et al.[5] assessed respiratory rate, respiratory volume, and carbon dioxide. Values increased significantly in cesarean-born infants and an association was established with the presence of transient tachypnea.

In recent years, different proposals have been made to reduce the huge cesarean section rate. A recent article[6] has provided an update on which would be the best treatment to reduce the need for cesarean sections. It mostly focused on research in the use of high doses of oxytocin to reduce frequent labor delays in nulliparous mothers during vaginal delivery. Although studies are scarce yet, they point out three ongoing clinical trials that compare low and high doses to reduce delays during the first stage of labor in nulliparous mothers. There is consensus about the fact that those studies may very likely provide evidence on the safety and effectiveness of high doses of oxytocin to reduce labor and delivery duration, thus achieving a spontaneous vaginal birth. This way, there would be no excuse to perform a cesarean section in a nulliparous woman because, other than the risks mentioned here, it leads to have any subsequent baby also via a cesarean section, which is common for the patients of most obstetricians.

McClelland et al.[7] conducted a study to identify the variability-associated factors in the rate of cesarean sections at a single site and observed a broad range of cesarean section rates among obstetricians.

Finally, here I will briefly discuss the ethical aspects, which are always critical in medical practice so that our actions are patient-oriented. To this end, we should adhere to the beneficence and the nonmaleficence principles that guide our actions towards the patient's benefit. As I have mentioned above, an inadequate behavior leading to potentially severe risks for the mother and the newborn infant takes place every time an unnecessary cesarean section is performed, usually for the convenience of health care providers.This results in a clash between the physician's and the patient's interests, which is undoubtedly ethically wrong.

The reality we are facing in relation to the indication of a cesarean section that is unnecessary and for convenience purposes only is not legal or ethical; therefore, we should strongly advocate for a reduction in such high cesarean section rates, which are away from ancient medical ethical principles.

José María Ceriani Cernadas, M.D.
Editor

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.66

To cite: Ceriani Cernadas JM. Is it possible to reverse the epidemics of unnecessary cesarean sections? *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):66-67.

REFERENCES

1. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global Survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367(9525):1819-29.
2. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, et al. Maternal and neonatal individuals risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ*. 2007;335:1025-35.
3. de Almeida MF, Guinsburg R, da Costa JO, Anchieta LM, et al. Non-urgent caesarean delivery increases the need for ventilation at birth in term newborn infants**.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(5):F326-30.
4. Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Pardo A, Aguirre A, et al. Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(1):17-23.
5. Finn D, De Meulemeester J, Dann L, Herlihy I, et al. Respiratory adaptation in term infants following elective caesarean section. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Sep;103(5):F417-F421.
6. Kenyon S, Sanders J, Middleton L, Johnston T. What is the best treatment to reduce the need for caesarean section in nulliparous women at term with delayed first stage of labour? *BMJ*. 2017;357:j2469.
7. McClelland S, Gorfinkle N, Arslan AA, Benedetto-Anzai MT, et al. Factors associated with cesarean delivery rates: a single-institution experience. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:8.

Algo podría cambiar en el tratamiento de la apendicitis aguda no complicada

Something may change in the management of uncomplicated acute appendicitis

El 7 % de los seres humanos tendrá una apendicitis aguda (AA) en el trascurso de su vida.[1] Desde hace 130 años, la apendicectomía es la cirugía de urgencia más frecuente.[1-2] Solo ante un plastrón o masa apendicular, se prefiere el tratamiento antibiótico a la cirugía inmediata.

En la apendicitis aguda no complicada (AANC), la inflamación se limita al apéndice cuya pared está íntegra. El paciente está en buen estado, con dolor y signos característicos en la fosa ilíaca derecha. En la ecografía, el apéndice no es compresible y su diámetro es mayor de 6 mm. La grasa mesentérica es hiperecogénica y puede haber escaso líquido claro periapendicular o retrovesical. En la AA complicada, se deteriora el estado general y hay evidencias de perforación, absceso periapendicular o peritonitis generalizada. No se discute la cirugía en la AA complicada.

En la última década, se propuso el tratamiento médico de la AANC para disminuir los costos del alto número de apendicectomías y evitar el estrés quirúrgico y las complicaciones de la cirugía con anestesia general, que ocurrían en el 7-17 % de los casos.[1-4] Se han publicado metaanálisis de series de adultos con AANC, tratados exclusivamente con antibióticos, con resultados disímiles: fueron efectivos en el 68-95 % de los casos y la tasa de recurrencia de AA varió entre el 4,4 % y el 39 %.[3-6] En un metaanálisis realizado en 2016 sobre 5 series que sumaron 1430 adultos con AANC, la efectividad del tratamiento médico fue del 63 %. Sin embargo, el 53-79 % de los pacientes fue finalmente operado. Estos estudios tienen baja calidad de evidencia sobre el resultado terapéutico, por defectos en el diseño.[7]

En 2017, un metaanálisis seleccionó 10 estudios en los que se analizaba el resultado del tratamiento médico y de la cirugía de la AANC en un total de 413 niños. El tratamiento antibiótico fue efectivo en el 97 % de los pacientes y evitó la cirugía en el 82 %. Tanto las complicaciones como el tiempo de internación fueron similares. La recurrencia de AA luego del tratamiento médico fue del 14 %.[1] Solo 6 de estos estudios fueron comparativos y uno solo fue aleatorio, pero con insuficiente número de casos.[2] Este estudio piloto permitió saber que el tratamiento antibiótico de la AANC ofrecía una tasa aceptable de complicaciones o de recurrencia de AA y, además, que la apendicectomía tardía, por falla del tratamiento médico, no tenía más complicaciones que la cirugía inmediata.[2,4,6]

Hasta 2018, no hay ningún estudio en niños, con fortaleza estadística suficiente, para afirmar que el tratamiento antibiótico de la AANC es mejor que la cirugía.[1,4,6]

En 2017, comenzó un estudio aleatorio, multicéntrico, que siguiendo protocolos estadísticos y rigurosos aspectos éticos; tiene como objetivo comparar los resultados del tratamiento médico y de la cirugía inmediata en la AANC. En este estudio, conocido como *Appy Trial*, se planea reclutar a 978 niños con AANC de 5 a 16 años de edad y seguirlos durante 1 año luego del episodio inicial.[6] El diagnóstico de AANC será clínico y ecográfico, y se empleará la tomografía axial computada (TAC) con contraste oral solo cuando la clínica o la ecografía sean dudosas. Se excluirán los pacientes con sospecha de perforación, los que hubieran recibido más de una dosis de antibiótico y los menores de 5 años. Los niños pequeños tienen una evolución rápida de la AA, su presentación puede ser atípica y, en el 12,5-30 % de los casos, tienen una perforación apendicular inicial.[6,8,9] Tampoco se incluirán niños con antecedentes compatibles con otros episodios de AA, los que tengan mucoviscidosis o enfermedades malignas y las adolescentes embarazadas. La presencia de un fecalito apendicular no excluirá al niño del estudio.[6] Algunos autores desaconsejan el tratamiento médico en estos casos, por mayor incidencia de complicaciones.[2-4]

En los niños con AANC elegibles, se asignará aleatoriamente el tratamiento antibiótico elegido por cada centro o la cirugía videolaparoscópica inmediata como mejor opción quirúrgica.[6] El tratamiento antibiótico será intravenoso por un mínimo de 12 h, y se controlará su resultado a las 24 y a las 48 h. Ante una buena respuesta, se completarán 10 días por vía oral. Si hay empeoramiento a las 24 h o falta de mejoría a las 48 h del inicio, se indicará la cirugía.

Se obtendrá el consentimiento para asignar aleatoriamente el tratamiento al niño con AANC.

En el estudio piloto, preparatorio del *Appy Trial*, solo el 40 % de los padres de los niños elegibles aceptó el proceso aleatorio.[2] Otro estudio en niños con AANC no pudo realizarse en forma aleatoria y, aunque comunicaba un 98,7 % de efectividad del tratamiento médico, no tenía fortaleza estadística.[3]

Si el *Appy Trial* demostrara que el tratamiento antibiótico de la AANC es más conveniente que la operación inmediata, será una revolución en la cirugía pediátrica.

Esto merece algunas reflexiones:

El cirujano pediatra realizaría el diagnóstico de la AANC, patología frecuente en su práctica diaria, y solo operaría cuando fallara el tratamiento antibiótico.[4] Si el diagnóstico estuviera a cargo del clínico pediatra, sería conflictivo. El diagnóstico de la AA es, muchas veces, difícil y hay retrasos en el 27-57 % de los casos. En centros del mayor nivel, en el 4-6 % de las apendicectomías, el apéndice estaba sano.[6,9]

En la AA, la ecografía tiene una sensibilidad del 99 % y una especificidad del 95 %. Solo en casos dudosos, se utiliza la TAC con contraste oral, que tampoco es infalible y puede omitir una perforación apendicular.

Cuando no se opera a un niño con una "supuesta" AANC, podría indicarse un tratamiento antibiótico innecesario si tuviera una adenitis mesentérica viral o una ruptura folicular ovárica. Asimismo, habría riesgo de no operar oportunamente a un niño con un divertículo de Meckel infectado o complicado o con otras causas quirúrgicas de infección intraperitoneal.

La AA es motivo frecuente de juicios por mala praxis médica. Se deberá validar tanto la conducta no quirúrgica en la AANC como la cirugía diferida 48 h cuando el tratamiento antibiótico sea inefectivo.

La medicina ejercida en forma "defensiva" motiva estudios innecesarios. La falta de una ecografía o una TAC, para tener más certeza diagnóstica de una AANC, podría motivar derivaciones inconvenientes de pacientes con una patología de baja complejidad a centros de alta complejidad.

Si, en nuestro medio, se pretende disminuir los costos con el tratamiento médico de la AANC, el tiempo de internación debería ser similar al de una apendicectomía videolaparoscópica. Un estudio no aleatorio en niños con AANC mostró un tiempo promedio alto, de 5 días de internación, para el tratamiento antibiótico.[8] En otro estudio japonés, la internación para el tratamiento médico de la AANC fue de 6 días porque el sistema de salud lo consideraba preferible.[3] En cada caso, deberá decidirse si el nivel de alarma de la familia permite el alta precoz para completar el tratamiento ambulatoriamente.

No operar una AANC resulta atractivo para el niño y sus padres, pero hay incertidumbre sobre la efectividad del tratamiento médico. En un estudio, 82 de los 197 pacientes con AANC no respondió al antibiótico y fueron operados (el 42 %).[8] Superado el episodio inicial, persistirá el temor a una recurrencia, especialmente, en pacientes del área rural o los que viajen por vacaciones, por estudio, por campamentos, por giras deportivas, etc. Un estudio mostró la recurrencia de la AANC en el 28 % de los pacientes tratados con antibióticos.[3] Fue publicado que más del 40 % de los niños con AANC tratados con antibióticos tuvieron reinternaciones y fueron, al final, operados.[8,10]

Es necesario demostrar estadísticamente que el tratamiento médico de la AANC en los niños mayores de 5 años es más efectivo que la cirugía inmediata, con menos complicaciones y baja recurrencia. Se deben definir los criterios para seleccionar a los pacientes.[6]

Hasta conocer los resultados que apoyen la elección del tratamiento médico en la AANC, no deberíamos cambiar la actual indicación de cirugía precoz.[2,4,6] ■

Dr. Fernando L. Heinen
Especialista en Cirugía Infantil
Sanatorio de Los Arcos (SMG)
Ciudad de Buenos Aires
fernando.heinen@gmail.com

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.68
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.68

Cómo citar: Heinen FL. Algo podría cambiar en el tratamiento de la apendicitis aguda no complicada. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):68-70.

REFERENCIAS

1. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, et al. Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017; 139(3):e20163003.
2. Svensson JF, Patkova B, Almstrom M, Naji H, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015; 261(1):67-7.1
3. Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, et al.

Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(11):1893-7.
4. Gorter R, Van der Lee JH, Heijsters FA, Cense HA, et al. Outcome of initially nonoperative treatment for acute simple appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(9):1849-54.
5. Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, Katkhouda N. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012; 13(2):74-84.
6. Hall NJ, Eaton S, Abbo O, Arnaud AP, et al. Appendectomy versus non-operative treatment for acute uncomplicated appendicitis in children: study protocol for a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *BMJ Paediatr Open*. 2017; 1(1):e000028.
7. Rollins KE, Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Antibiotics versus appendicectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Surg*. 2016; 40(10):2305-18.
8. Caruso AM, Pane A, Garau R, Atzori P, et al. Acute appendicitis in children: not only surgical treatment. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(3):444-8.
9. Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, Barbi E. Appendicitis in children less than five years old: a challenge for the general practitioner. *World J Clin Pediatr*. 2015; 4(2):19-24.
10. Bachur RG, Lipsett SC, Monuteaux MC. Outcomes of Nonoperative Management of Uncomplicated Appendicitis. *Pediatrics*. 2017; 140(1):e20170048.

Chupete: Asesorar en lugar de prohibir. La nueva Iniciativa del Hospital Amigo del Niño

Pacifiers: Counseling instead of prohibiting. The new Baby-friendly Hospital Initiative

El inicio

Las primeras horas y días de la vida de un recién nacido son un periodo crítico para establecer la lactancia y para proporcionar a las madres el apoyo que necesitan para amamantar exitosamente a sus hijos. Se considera que la leche humana es la norma biológica para alimentar al bebé y una acción preventiva tanto para la madre (cáncer) como para el niño (infecciones).

La Declaración Conjunta OMS/Unicef (Ginebra, 1989) instó a todos los servicios de maternidad y atención de recién nacidos a poner en marcha las medidas que se resumen en los "Diez pasos hacia una feliz lactancia natural".[1]

Un año después, la "Declaración de Innocenti", producto de una reunión de la OMS/UNICEF realizada en el *Ospedale degli Innocenti*, en Florencia, Italia, realizó un fuerte llamamiento a los gobiernos del mundo para apoyar la lactancia materna a través de programas y legislaciones, por ejemplo, el derecho a amamantar de la mujer que trabaja y jerarquizó la implementación de los "Diez pasos para una lactancia exitosa".[2]

Iniciativa Hospital Amigo del Niño

Ambas declaraciones pueden tomarse como los antecedentes inmediatos de la Iniciativa Hospital Amigo del Niño (IHAN). Esta iniciativa establece que los Diez pasos para una feliz lactancia natural son de cumplimiento obligado en los hospitales acreditados por Unicef como Hospital Amigo del Niño.

En la actualidad se estima que solo el 10 % de los nacimientos a nivel mundial se producen en hospitales galardonados por la IHAN como Hospital Amigo del Niño.[3] Si bien se pudo demostrar que el programa beneficia la lactancia de las madres con bajo nivel de educación,[4] ha recibido críticas en cuanto a las dificultades de sustentabilidad. Asimismo, se cuestionó la imposición vertical de las recomendaciones. Estas apreciaciones fueron expresadas en el Sumario Ejecutivo de la nueva Guía de Implementación de la IHAN.[3]

Personalmente, sostengo que en la redacción original del Paso 9, "No dar a los niños alimentados a pecho ni biberones ni chupetes", prevalece el espíritu fundamentalista sobre el científico, adoptado por ciertos grupos y/o asociaciones profesionales que han logrado institucionalizar una conducta intransigente y estricta con respecto al amamantamiento que se cristalizó en todo el ámbito de la niñez.

Esta postura tuvo su fundamento en un momento en que el porcentaje de niños alimentados con pecho exclusivo era ínfimo con la consecuencia de una elevada mortalidad y morbilidad infantil (alteración de la microbiota y contaminación de la leche). De esta manera la lucha en favor de la lactancia se constituyó en una medida salvadora de vidas.

La oposición al uso del chupete está basada

en presuntos factores de riesgo que no pudieron ser confirmados por ensayos controlados aleatorizados (la mejor evidencia para evaluar una intervención en salud).[5] El Paso 9, tal cual como fue redactado en el año 1989, constituye **el dogma no ético de la lactancia[6] en virtud de que se demostró que el uso del chupete a la hora del sueño del bebé disminuye el riesgo del síndrome de muerte súbita del lactante.**[7] En el momento de su redacción no existía ninguna evidencia epidemiológica que demostrara perjuicio alguno del uso del chupete con respecto a la lactancia. Debemos tomar en consideración que Victora y col., publicaron el primer estudio observacional que concluyó que los chupetes estaban causalmente asociados con el destete, publicado en la revista *Lancet* en 1993[8] es decir cuatro años después de la redacción de los Diez Pasos. Las investigaciones continuaron y las conclusiones de otros cuatro estudios aleatorizados revelaron que no había diferencias entre los resultados de la lactancia y diferentes escenarios del uso del chupete: en prematuros,[9] en recién nacidos de término sanos luego de los 15 días de vida[10] en hospitales pertenecientes a IHAN[11] y luego de programas educacionales que enfatizaban el no uso del chupete.[12] En este mismo sentido, en 2016 se publicó un análisis Cochrane que concluyó que el uso de chupetes en bebés lactantes a término sanos, desde el nacimiento o después de establecida la lactancia, no afectó significativamente la prevalencia o la duración de la lactancia materna exclusiva y parcial hasta los cuatro meses de edad.[7]

La modificación: un cambio más amigable para los bebés

En 2015, la OMS y Unicef iniciaron un proceso para reevaluar y revitalizar el programa IHAN: estudios de caso, entrevistas a informantes clave, una encuesta de política global y revisiones bibliográficas para comprender mejor el estado y el impacto de la iniciativa. Se realizó una revisión sistemática de la literatura, examinando cuidadosamente la evidencia de cada uno de los Diez Pasos. El abril de 2018, finalmente, la OMS y Unicef publicaron la versión final de la *Guía de Implementación: Proteger, promover y apoyar la lactancia materna en instituciones que brindan servicios de maternidad y neonatología: la Iniciativa Hospital Amigo del Niño 2018 revisada.*[3]

Tabla 1. *Diez pasos para una lactancia exitosa (Ginebra 1989) y OMS (2018)*

Diez Pasos 1989	Diez Pasos 2018
1. Disponer de una norma escrita sobre la lactancia natural.	1. Disponer de los procedimientos institucionales necesarios para garantizar que la atención se brinde de manera consistente y ética.
2. Capacitar a todo el personal de salud de forma que esté en condiciones de poner en práctica esa norma.	2. Asegurarse de que el personal tenga los conocimientos, la competencia y las habilidades suficientes para apoyar la lactancia materna.
3. Informar a todas las embarazadas de los beneficios que ofrece la lactancia y la forma de ponerla en práctica.	3. Discutir la importancia y el manejo de la lactancia materna con mujeres embarazadas y sus familias.
4. Ayudar a las madres a iniciar la lactancia durante la primera hora siguiente al parto.	4. Facilitar el contacto directo e ininterrumpido piel con piel y el apoyo a las madres para iniciar la lactancia tan pronto como sea posible después del nacimiento.
5. Mostrar a las madres cómo dar de mamar al niño y cómo mantener la lactancia natural, incluso si deben separarse de sus hijos.	5. Apoyar a las madres para iniciar y mantener la lactancia materna y manejar las dificultades comunes.
6. No dar a los recién nacidos más que leche materna sin ningún otro alimento o bebida, a no ser que esté medicamente indicado.	6. No proporcionar a los recién nacidos alimentados con leche materna ningún alimento o líquido que no sea leche materna a menos que esté médicamente indicado.
7. Favorecer la cohabitación de la díada durante las 24 horas del día.	7. Permitir que las madres y sus bebés permanezcan juntos y practiquen el alojamiento conjunto las 24 horas del día.
8. Favorecer la lactancia materna a demanda	8. Apoyar a las madres para que reconozcan y respondan a las señales de alimentación de sus bebés.
9. No dar a los niños alimentados a pecho ni biberones ni chupetes.	9. Aconsejar a las madres sobre el uso y los riesgos de alimentación con biberones, tetinas y chupetes.
10. Fomentar el establecimiento de grupos de apoyo a la lactancia natural y derivar a las madres a estos grupos luego del alta hospitalaria.	10. Coordinar el alta para que los padres y sus bebés tengan acceso oportuno a asistencia y atención continua.

El documento presenta la primera revisión de los Diez Pasos desde 1989 (ver *Tabla 1*). **El Paso 9 no ha cambiado su temática, pero se ha actualizado bajo las directrices de la medicina basada en la evidencia y la política de salud pública mundial: "**Asesorar a las madres sobre el uso y los riesgos de biberones, tetinas y chupetes".[3] Esta modificación incluye un cambio de paradigma que permite a las familias tomar decisiones informadas sobre el uso o la evitación del chupete. A los médicas/os, enfermeras/o y personal de salud en general les abre el camino para seguir apoyando la lactancia sin omitir una adecuada recomendación del chupete al acostar al bebé a dormir, medida que está claramente demostrado que disminuye el riesgo de la muerte súbita e inesperada del lactante. Para aquellas madres que no pueden o no desean amamantar, revierte el dogma y mitiga la culpa al ofrecer un espectro más amplio de opciones.

Agradecimiento

Al Dr. Néstor Vain por su revisión crítica.

Dr. Alejandro G. Jenik
Hospital Italiano de Buenos Aires
alejandro.jenik@hospitalitaliano.org.ar

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.70
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.70

Cómo citar: Jenik A. Chupete: Asesorar en lugar de prohibir. La nueva Iniciativa del Hospital Amigo del Niño. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):70-72.

REFERENCIAS

1. OMS/UNICEF. Protección, promoción y apoyo de la lactancia natural: la función especial de los servicios de maternidad. Ginebra: OMS; 1989. [Consulta: 19 de diciembre de 2018] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41246/9243561308_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. UNICEF. Innocenti Declaration on the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding. Florence, Italy: UNICEF; 1990. [Consulta: 19 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.unicef.org/spanish/nutrition/index_24807.html?p=printme
3. UNICEF/WHO. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative. Geneva: WHO; 2018. [Consulta: 20 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation-2018.pdf
4. Patnode CD, Henninger ML, Senger CA, Perdue LA, Whitlock E. Primary Care Interventions to Support Breastfeeding: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016; 316(16):1694-705.
5. Jenik AG, Vain N. The pacifier debate. *Early Hum Dev*. 2009; 85(10 Suppl:S89-91.
6. Flaherman V, Von Kohorn I. Interventions Intended to Support Breastfeeding Updated Assessment of Benefits and Harms. *JAMA*. 2016; 316(16):1685-7.
7. Jenik A. Pacifier Use and SIDS. In: Cohen MC, Scheimberg I, Beckwith B, Hauck F. Investigation of Sudden Infant Death Syndrome. London: Cambridge University Press; 2019. [In press]
8. Victora CG, Tomasi E, Olinto MT, Barros FC. Use of pacifiers and breastfeeding duration. *Lancet*. 1993; 341(8842):404-6.
9. Collins CT, Ryan P, Crowther CA, McPhee A, et al. Effect of bottles, cups, and dummies on breast feeding in preterm infants: a randomised controlled trial. *BMJ*. 2004; 329(7459):193-8.
10. Jenik AG, Vain NE, Gorestein AN, Jacobi NE. Does the recommendation to use a pacifier influence the prevalence of breastfeeding? *J Pediatr*. 2009; 155(3):350-4.
11. Schubiger G, Schwarz U, Tönz O. UNICEF/WHO baby-friendly hospital initiative: does the use of bottles and pacifiers in the neonatal nursery prevent successful breastfeeding? Neonatal Study Group. *Eur J Pediatr*.1997; 156(11):874-7.
12. Kramer MS, Barr RG, Dagenais S, Yang H, et al. Pacifier use, early weaning, and cry/fuss behavior: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 286(3):322-6.

Something may change in the management of uncomplicated acute appendicitis

Seven percent of humans will experience acute appendicitis (AA) in their lifetime.[1] For the past 130 years, appendectomy has been the most common emergency surgery.[1-2] Only in the case of appendiceal adhesions or masses, antibiotic treatment is preferred over immediate surgery.

In uncomplicated acute appendicitis (UAA), inflammation is limited to the appendix, while the appendiceal wall maintains integrity. Patients are in good shape and have the typical signs and pain in the right iliac fossa. An ultrasound shows that the appendix is non-compressible and measures more than 6 mm in diameter. Mesenteric fat is hyperechoic and little clear liquid may be observed in the periappendiceal or retrovesical areas. In complicated AA, patients' general health status is impaired and there is evidence of perforation, periappendiceal abscess or generalized peritonitis. There is no discussion regarding surgery in complicated AA.

Antibiotic treatment for UAA has been proposed in the past decade to reduce the costs of the high number of appendectomies and prevent surgical stress and complications of general anesthesia, which occurred in 7-17 % of cases.[1-4] Case series meta-analyses have been published, which included adults with UAA treated exclusively with antibiotics, and results have been dissimilar: antibiotics were effective in 68-95 % of cases and the rate of AA recurrence ranged from 4.4 % to 39 %.[3-6] In a 2016 meta-analysis of five series that included 1430 adults with UAA, antibiotic treatment was effective in 63 %. However, 53-79 % of patients underwent surgery in the end. These studies have a low quality of evidence in terms of therapeutic outcomes due to their design defects.[7]

In 2017, a meta-analysis selected 10 studies that investigated antibiotic treatment and surgery for UAA outcomes in 413 children. Antibiotic treatment was effective in 97 % of patients, and surgery was prevented in 82 %. Both complications and the length of stay were similar. AA recurrence after non-surgical treatment was 14 %.[1] Only six of these studies were comparative, and only one was randomized, although the number of cases was small.[2] This pilot study showed that, with antibiotic treatment given for UAA, the rate of complications and AA recurrence was acceptable and that late appendectomy due to drug treatment failure did not result in more complications than immediate surgery.[2,4,6]

Up to 2018, no study in children has been conducted that showed sufficient statistical power to state that antibiotic treatment for UAA is superior to surgery.[1,4,6]

In 2017, a multicenter, randomized study was started which, in accordance with statistical protocols and strict ethical aspects, will compare the results of antibiotic treatment and immediate surgery for UAA. It will compare the outcomes of antibiotic treatment and immediate surgery for UAA. This study, known as the APPY trial, plans to recruit 978 children with UAA aged 5-16 years with follow-up for 1 year after the initial event.[6] UAA diagnosis will be made based on clinical criteria and ultrasound, and a computed tomography (CT) with oral contrast administration will be used only if clinical and/or ultrasound diagnosis is unclear. Patients with suspicion of perforated appendicitis or who received more than one round of antibiotics or younger than 5 years will be excluded. In young children, AA progresses rapidly, it may present atypically and, in 12.5-30 % of cases, an initial appendiceal perforation is observed.[6,8,9] Children with a history of other events compatible with AA, cystic fibrosis or malignancies, and pregnant adolescents will be also excluded. The presence of an appendiceal fecalith will not exclude a child from study participation.[6] Some authors advise against non-surgical treatment in these cases, due to the higher incidence of complications.[2-4]

Eligible children with UAA will be randomly assigned to the antibiotic treatment selected by each site or to immediate videolaparoscopic surgery as the best surgical option.[6] Antibiotics will be administered intravenously for at least 12 hours and outcomes will be assessed at 24 and 48 hours. If an adequate response is observed, children will complete 10 days of antibiotics given orally. If the patient's status worsens within 24 hours or no improvement is observed within 48 hours of initiation, surgery will be indicated.

The consent for the randomization of children with UAA will be obtained. For the pilot study of the APPY trial, only 40 % of the parents of eligible children gave their consent for randomization.[2]Another study in children with

UAA could not be carried out in a randomized manner because, although it reported a 98.7 % effectiveness with antibiotic treatment, it did not show statistical power.[3]

If the APPY trial showed that antibiotic treatment for UAA is better than immediate surgery, it would create a revolution in the field of pediatric surgery.

This deserves some considerations:

A pediatric surgeon would diagnose UAA, a common condition in their daily practice, and would only perform a surgery in case of antibiotic treatment failure.[4] If the diagnosis of UAA and the non-surgical therapeutic decision were to be done exclusively by a clinical pediatrician, it would be controversial. Many times, AA diagnosis is challenging, and delays occur in 27-57 % of cases. At facilities with a higher level of care, 4-6 % of appendectomies were done in patients with a healthy appendix.[6,9]

In AA, an ultrasound has a sensitivity of 99 % and a specificity of 95 %. Only in doubtful cases, a CT scan with oral contrast administration would be used, but this test is not infallible and may overlook a perforation.

If children with an "alleged" UAA do not undergo surgery, antibiotic treatment would be unnecessary if they had viral mesenteric adenitis or ruptured ovarian follicles. In addition, children with an infected or complicated Meckel's diverticulum or other surgical causes of intraperitoneal infection who do not undergo surgery in a timely manner would be put at risk.

AA is a common reason for medical malpractice litigation. Both a non-surgical conduct in UAA and a 48-hour surgery delay when antibiotic treatment is ineffective require validation.

Medicine practiced "on the defensive" results in unnecessary studies. Not performing an ultrasound or CT scan, which would provide a more certain diagnosis of UAA, may cause the inappropriate referral of a patient with a low complexity condition to tertiary care facilities.

If, in our setting, we are looking to reduce the costs of drug treatment for UAA, the length of stay in such cases should be similar to that of a videolaparoscopic appendectomy. A non-randomized study carried out in children with UAA showed a longer average length of stay of 5 days for antibiotic treatment.[8] In another Japanese study, the length of stay for drug treatment in UAA was 6 days based on health care system preferences.[3] In each case, the decision should be made based on the family's level of alarm so as to complete an outpatient treatment.

Not having to undergo surgery in the case of an UAA appeals both children and parents, but there is uncertainty regarding the effectiveness of drug treatment. In a study, 82 out of 197 patients with UAA did not respond to the antibiotics and underwent surgery (42 %).[8] Once the child overcomes the initial event, the fear of recurrence will linger, especially in the case of patients living in rural areas or traveling for vacations, education, camping, sporting tours, etc. A study showed UAA recurrence in 28 % of patients who received antibiotics.[3] Publications showed that more than 40 % of children with UAA treated with antibiotics were readmitted to the hospital and finally underwent surgery.[8,10]

Statistical proof is required to demonstrate that drug treatment for UAA in children older than 5 years is more effective than immediate surgery, has fewer complications and a low level of recurrence. Besides, patient selection criteria should be defined.[6]

Until outcomes support the selection of drug treatment for UAA, the current indication for early surgery should not be modified.[2,4,6] ■

Fernando L. Heinen, MD
Specialist in Pediatric Surgery
Sanatorio de Los Arcos (SMG)
Autonomous City of Buenos Aires
fernando.heinen@gmail.com

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.68

To cite: Heinen FL. Something may change in the management of uncomplicated acute appendicitis. *Arch Argent Pediatr*2017; 117(2):68-70.

REFERENCES

1. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, et al. Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017; 139(3):e20163003.
2. Svensson JF, Patkova B, Almstrom M, Naji H, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015; 261(1):67-7.1
3. Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, et al. Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(11):1893-7.
4. Gorter R, Van der Lee JH, Heijsters FA, Cense HA, et al. Outcome of initially nonoperative treatment for acute simple appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2018; 53(9):1849-54.

5. Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, Katkhouda N. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2012; 13(2):74-84.
6. Hall NJ, Eaton S, Abbo O, Arnaud AP, et al. Appendectomy versus non-operative treatment for acute uncomplicated appendicitis in children: study protocol for a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *BMJ Paediatr Open.* 2017; 1(1):e000028.
7. Rollins KE, Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Antibiotics versus appendicectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2016; 40(10):2305-18.
8. Caruso AM, Pane A, Garau R, Atzori P, et al. Acute appendicitis in children: not only surgical treatment. *J Pediatr Surg.* 2017; 52(3):444-8.
9. Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, Barbi E. Appendicitis in children less than five years old: a challenge for the general practitioner. *World J Clin Pediatr.* 2015; 4(2):19-24.
10. Bachur RG, Lipsett SC, Monuteaux MC. Outcomes of Nonoperative Management of Uncomplicated Appendicitis. *Pediatrics.* 2017; 140(1):e20170048.

Pacifiers: Counseling instead of prohibiting. The new Baby-friendly Hospital Initiative

The beginning

The first few hours and days of a newborn's life are a critical window for establishing lactation and for providing mothers with the support they need to breastfeed successfully. Breast milk is considered the biological norm to feed the baby and a preventive action for both the mother (cancer) and the infant (infections).

The joint World Health Organization (WHO)/ United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) statement (Geneva, 1989) urged all mother and child health care services to implement the measures summarized in the "Ten Steps to Successful Breastfeeding."[1]

One year later, the "Innocenti Declaration" was launched after a meeting held at the Ospedale degli Innocenti, Florence, Italy. The declaration made a strong appeal to governments worldwide to support breastfeeding through programs and legislation, such as breastfeeding rights of working women, and prioritized the implementation of the "Ten Steps to Successful Breastfeeding."[2]

Baby-friendly Hospital Initiative

Both statements may be considered the immediate precedent of the Baby-friendly Hospital Initiative (BFHI). The BFHI establishes that the Ten Steps to Successful Breastfeeding are mandatory at the hospitals certified as baby-friendly by the UNICEF.

It is estimated that, at present, only 10% of births worldwide take place at facilities that have been designated as baby-friendly hospitals according to the BFHI.[3] Although it has been demonstrated that the program promotes breastfeeding among mothers with a low level of education,[4] it has met with criticism in terms of its difficult sustainability. The vertical enforcement of recommendations has also been questioned. These considerations were outlined in the Executive Summary of the new BFHI implementation guidance.[3]

I personally believe that the original Step 9 "Give no artificial teats or pacifiers (also called dummies or soothers) to breastfeeding infants" was worded this way due to the prevalence of fundamentalism over science, which had been adopted by certain professional associations that had managed to institutionalize a strict and unyielding behavior in relation to breastfeeding that took form throughout child care settings.

Such stance was sustained at a time when the percentage of exclusively breastfed infants was really small, which resulted in a high infant morbidity and mortality (gut microbiota alteration and milk contamination). This way, breastfeeding advocacy became a life-saving intervention.

The recommendation against the use of pacifiers was based on alleged risk factors that were not confirmed in randomized controlled trials, which is the best evidence to assess a health intervention.[5] Step 9, as it was written in 1989, constitutes the **unethical dogma of breastfeeding[6] because it has been demonstrated that pacifiers during the baby's sleep time reduce the risk for sudden infant death syndrome.**[7] At the time the Ten Steps were developed, there was no epidemiological evidence showing that pacifier use was harmful for breastfeeding. It is worth noting that Victora et al. published the

first observational study that concluded that there was a causal association between pacifiers and weaning. The publication was made in *The Lancet* in 1993,[8] that is to say, four years after the Ten Steps were written. Investigations continued, and four other randomized trials revealed that there were no differences between breastfeeding outcomes and different pacifier use scenarios: preterm infants,[9] healthy newborn infants after 15 days of life,[10] at BFHI member hospitals,[11] and after educational programs that emphasized pacifier prohibition.[12] In this regard, a Cochrane analysis was published in 2016 that concluded that pacifier use in healthy term infants since the moment of birth or once breastfeeding was established did not significantly affect the prevalence or duration of exclusive and partial breastfeeding until four months old.[7]

The modification: a friendlier change for babies

In 2015, the WHO and the UNICEF launched a process for the reassessment and reinforcement of the BFHI program: case studies, interviews with key informants, an overall policy survey, and bibliographic reviews to better understand the initiative's status and impact. A literature systematic review was performed that carefully examined the evidence for each of the Ten Steps. Ultimately in April 2018, the WHO and the UNICEF published the final version of the *Implementation guidance: Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative 2018*.[3]

The document presents the first review of the Ten Steps since their publication in 1989 (*Table 1*). **The topic of Step 9 is still the same but it has been updated according to evidence-based medicine guidelines and the worldwide public health policy:** "Counsel mothers on the use and risks of feeding bottles, teats and pacifiers."[3] Such modification is a paradigm shift that allows families to make informed decisions on the use or avoidance of pacifiers. It paves the way for physicians, nurses, and health care staff in general to continue supporting breastfeeding without avoiding an adequate recommendation of pacifier use when putting the baby to sleep, an intervention that has clearly demonstrated to reduce the risk for sudden infant death syndrome. For mothers who cannot or do not wish to breastfeed, this change reverts the dogma and alleviates the guilt by offering a broader spectrum of options.

Table 1. *The Ten Steps to Successful Breastfeeding (Geneva 1989) and WHO (2018)*

Ten Steps 1989	Ten Steps 2018
1. Have a written breastfeeding policy.	1. Have institutional procedures necessary to ensure that care is delivered consistently and ethically.
2. Train all health care staff in skills necessary to implement this policy.	2. Ensure that staff have sufficient knowledge, competence and skills to support breastfeeding.
3. Inform all pregnant women about the benefits and management of breastfeeding.	3. Discuss the importance and management of breastfeeding with pregnant women and their families.
4. Help mothers initiate breastfeeding within the first hour of birth.	4. Facilitate immediate and uninterrupted skin-to-skin contact and support mothers to initiate breastfeeding as soon as possible after birth.
5. Show mothers how to breastfeed and how to maintain lactation, even if they should be separated from their infants.	5. Support mothers to initiate and maintain breastfeeding and manage common difficulties.
6. Give newborn infants no food or drink other than breast milk, unless medically indicated.	6. Do not provide breastfed newborns any food or fluids other than breast milk, unless medically indicated.
7. Practice rooming-in (allow mothers and infants to remain together) 24 hours a day.	7. Enable mothers and their infants to remain together and to practice rooming-in 24 hours a day.
8. Encourage breastfeeding on demand.	8. Support mothers to recognize and respond to their infants' cues for feeding.
9. Give no artificial teats or pacifiers (also called dummies or soothers) to breastfeeding infants.	9. Counsel mothers on the use and risks of feeding bottles, teats and pacifiers.
10. Foster the establishment of breastfeeding support groups and refer mothers to them on discharge from the hospital or clinic.	10. Coordinate discharge so that parents and their infants have timely access to ongoing support and care.

Acknowledgments:

I would like to thank Néstor Vain, M.D., for making a critical review of the article.

Alejandro G. Jenik, M.D.
Hospital Italiano de Buenos Aires
E-mail address: alejandro.jenik@hospitalitaliano.org.ar

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.70

To cite: Jenik A. Pacifiers: Counseling instead of prohibiting. The new Baby-friendly Hospital Initiative. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):70-72.

REFERENCES

1. OMS/UNICEF. Protección, promoción y apoyo de la lactancia natural: la función especial de los servicios de maternidad. Ginebra: OMS; 1989. [Accessed on: December 19th, 2018] Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41246/9243561308_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. UNICEF. Innocenti Declaration on the Protection, Promotion and Support of Breastfeeding. Florence, Italy: UNICEF; 1990. [Accessed on: December 19th, 2018]. Available at: https://www.unicef.org/spanish/nutrition/index_24807.html?p=printme
3. UNICEF/WHO. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative. Geneva: WHO; 2018. [Accessed on: December 20th, 2018]. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation-2018.pdf
4. Patnode CD, Henninger ML, Senger CA, Perdue LA, Whitlock E. Primary Care Interventions to Support Breastfeeding: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;316(16):1694-705.
5. Jenik AG, Vain N. The pacifier debate. *Early Hum Dev*. 2009;85(10 Suppl:S89-91.
6. Flaherman V, Von Kohorn I. Interventions Intended to Support Breastfeeding Updated Assessment of Benefits and Harms. *JAMA.* 2016;316(16):1685-7.
7. Jenik A. Pacifier Use and SIDS. In Cohen MC, Scheimberg I, Beckwith B, Hauck F. Investigation of Sudden Infant Death Syndrome. London: Cambridge University Press; 2019. [In press]
8. Victora CG, Tomasi E, Olinto MT, Barros FC. Use of pacifiers and breastfeeding duration. *Lancet.* 1993;341(8842):404-6.
9. Collins CT, Ryan P, Crowther CA, McPhee A, et al. Effect of bottles, cups, and dummies on breast feeding in preterm infants: a randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;329(7459):193-8.
10. Jenik AG, Vain NE, Gorestein AN, Jacobi NE. Does the recommendation to use a pacifier influence the prevalence of breastfeeding? *J Pediatr*. 2009;155(3):350-4.
11. Schubiger G, Schwarz U, Tönz O. UNICEF/WHO baby-friendly hospital initiative: does the use of bottles and pacifiers in the neonatal nursery prevent successful breastfeeding? Neonatal Study Group. *Eur J Pediatr.*1997;156(11):874-7.
12. Kramer MS, Barr RG, Dagenais S, Yang H, et al. Pacifier use, early weaning, and cry/fuss behavior: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(3):322-6.

Evaluación de los trastornos del sueño y propuesta de percentiles para los adolescentes

Assessment of sleep disorders and proposed percentiles for adolescents

Dra. Rossana Gómez Campos[a], Dr. Evandro Lazari[b], Dr. Miguel de Arruda[b], Dr. Jaime Pacheco Carrillo[c], Mg. Camilo Urra-Albornoz[d] y Dr. Marco Cossio-Bolaños[e,f]

RESUMEN

Objetivos. Los objetivos del estudio fueron los siguientes: a) construir un instrumento válido y confiable que evaluara, por autoinforme, los trastornos del sueño en adolescentes escolares chilenos y b) desarrollar valores percentílicos según la edad y el sexo.

Metodología. Se efectuó un estudio de tipo descriptivo de corte transversal en 2310 adolescentes escolares de la Región del Maule, Chile. Se construyó el autoinforme de trastornos del sueño considerando cinco categorías (duración, alteraciones, problemas en la respiración, fatiga y uso de estimulantes). Se validó por medio del análisis factorial confirmatorio. La fiabilidad se evaluó por la consistencia interna. Se crearon percentiles a través del método LMS (L: asimetría, M: mediana y S: coeficiente de variación).

Resultados. Las preguntas 3, 9 y 12 presentaron saturaciones inferiores a 0,40, y las demás preguntas reflejaron saturaciones superiores a 0,41. El valor de adecuación Kaiser-Meyer-Olkin fue 0,749 y la prueba de esfericidad de X_2=4790,09; el porcentaje de la varianza explicó el 62,1 %. El alfa de Cronbach mostró valores entre 0,71 y 0,76.

Conclusión. El autoinforme desarrollado para medir los trastornos del sueño en los adolescentes puede ser aplicado de forma válida y confiable en programas de ciencias de la salud, de la educación y del deporte. Se sugiere el uso de percentiles para identificar los patrones normales y/o trastornos del sueño por edad y género.

Palaras clave: *sueño, autoinforme, estudios de validación, encuestas y cuestionarios, adolescente.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.73
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.73

Cómo citar: Gómez Campos R, Lazari E, de Arruda M, Pacheco Carrillo J, et al. Evaluación de los trastornos del sueño y propuesta de percentiles para los adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):73-80.

a. Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.
b. Faculty of Physical Education, State University of Campinas, Sao Paulo, Brazil.
c. Universidad del BíoBío, Chillán. Chile.
d. Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Talca. Chile.
e. Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
f. Centro de Investigación Especializada MAROS-CINEMAROS, SAC, Arequipa, Perú.

Correspondencia:
Dra. Rossana Gómez Campos:
rossaunicamp@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-3-2018
Aceptado: 15-8-2018

INTRODUCCIÓN

El sueño es un proceso fisiológico de vital importancia para la salud integral de los seres humanos.[1] Es afectado por factores biológicos y medioambientales,[2] lo que, generalmente, se trasluce en somnolencia y fatiga, deterioro del rendimiento académico, mayor riesgo de ansiedad, depresión y abuso en el consumo de sustancias, presencia de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares.[2-3]

En los últimos años, los problemas del sueño en los adolescentes han ganado atención por parte de los investigadores de diversas regiones del mundo.[2-4] Esto se debe a que la falta de sueño es un problema de salud pública que no solo está presente en los adultos, sino también en los niños y en los adolescentes.

En esencia, la literatura ha descrito que alrededor del 25-40 % de los adolescentes, en algún momento de su crecimiento y desarrollo, han presentado trastornos del sueño.[5] De hecho, el inicio de la pubertad provoca cambios hormonales que retrasan los ritmos circadianos, lo que produce un impulso fisiológico hacia el inicio del sueño tardío y los tiempos de vigilia.[6]

En consecuencia, el estudio de los patrones del sueño en los adolescentes merece particular atención, pues la identificación y el tratamiento de los trastornos podrían contribuir a mejorar los malos hábitos del sueño antes de la edad adulta.[7,8] Sin embargo, para ello, es necesario contar con instrumentos específicos para poblaciones escolares, cuyas propiedades psicométricas sean válidas y confiables.

Actualmente, muchos cuestionarios se están creando, adaptando y/o traduciendo con poca profundidad en cuanto a sus cualidades psicométricas, su estructura, su validez y confiabilidad;[4] por ello, es necesario efectuar una adecuada operacionalización de la variable para estudiar, cuya información teórica podría ayudar a comprender los trastornos del sueño durante la adolescencia, puesto que la estructura de los cuestionarios en la edad escolar, por lo general, varía ampliamente en sus contenidos y categorías.[9] En ese sentido, es necesario desarrollar cuestionarios oriundos para cada realidad, lo que evitaría dudas y preocupaciones sustanciales, especialmente, con los instrumentos que son adaptados, traducidos y/ utilizados en otras realidades.

En consecuencia, la evaluación de los trastornos del sueño no solo es relevante para la identificación y el diagnóstico de prevalencias, sino también para definir los valores normales de los adolescentes y para la clasificación en mayor y/o menor grado de gravedad. Por lo tanto, el estudio tuvo estos objetivos: a) construir un instrumento válido y confiable que permitiera evaluar el autoinforme de los trastornos del sueño de adolescentes escolares chilenos y b) desarrollar valores percentílicos según la edad y el sexo.

METODOLOGÍA

Participantes

Se efectuó un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, en 2310 adolescentes escolares (1224 hombres y 1086 mujeres) de la Región del Maule, Chile. Para el desarrollo del estudio, se consideraron 4 municipios (Cauquenes, Curicó, Linares y Talca). Se analizaron ocho colegios municipales.

Esta región era considerada eminentemente agrícola. Su capital era Talca y estaba localizada a 243 km al sur de Santiago (capital de Chile).

La población de los escolares de entre 11,0 y 18,9 años fue de 19 250 adolescentes (10 203 hombres y 9047 mujeres). El tamaño de la muestra fue calculada de forma probabilística (estratificada por edad y sexo) (intervalo de confianza –IC– del 95 %). Se obtuvieron, como muestra representativa, 2310 escolares (12,0 %): 1224 hombres (6,4 %) y 1086 mujeres (5,6 %). El número de sujetos del tamaño de la muestra fue directamente proporcional al de la población total. El promedio de edad de los hombres fue de 14,41 ± 1,87 años, y el de las mujeres, de 14,20 ± 1,91 años.

Se incluyeron en el estudio los escolares que se encontraban en un rango de edad de entre los 11,0 y los 18,9 años, además de provenir de familias no fumadoras. Se excluyeron los sujetos que habían presentado tos, fiebre y problemas estomacales en el último mes y los que no autorizaron la participación en el estudio.

Antes de iniciar la aplicación de los instrumentos, los investigadores organizaron una charla dirigida a los padres y/o tutores para explicar los objetivos del proyecto y los métodos de evaluación por usar. Todos los padres firmaron el consentimiento informado, en el que autorizaron la aplicación de los cuestionarios. Se consideró también aplicar el asentimiento a los adolescentes. Posteriormente, se solicitaron los permisos respectivos a la Dirección de Administración de Educación Municipal de Talca (DAEM) y a la Dirección de los ocho colegios incluidos en el estudio. El proyecto contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile y se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Procedimientos

Se utilizó la técnica de la encuesta para medir la variable estudiada. El instrumento diseñado comprendió dos partes: a) información demográfica (fecha de nacimiento, género, localización de la vivienda, actividad física y asistencia al control médico habitual de forma general) y b) autoinforme de los contenidos del trastorno del sueño. Los contenidos del instrumento se basaron en fundamentos teóricos que la literatura ofrecía,[10,11] lo que posibilitó construir la estructura conceptual de la escala. La *Tabla 1* muestra la operacionalización y la organización del instrumento elaborado en categorías y subcategorías. Este instrumento fue diseñado a partir de cinco categorías (duración del sueño –DS–, alteraciones del sueño –AS–, problemas en la respiración –PR–, sensación de fatiga –SF– y uso de estimulantes –UE–).

Cada categoría comprendía un conjunto de preguntas que solicitaban información relacionada con el último mes. Las preguntas propuestas consideraron hasta tres alternativas. Todas fueron organizadas tipo escala de Likert. Se aceptó marcar una sola alternativa.

La aplicación del autoinforme se efectuó de forma tradicional en lápiz y papel y en las clases de los respectivos colegios. Se efectuó por las mañanas en horario escolar (de 8:00 a 12:30) de lunes a viernes. Cuatro encuestadores con amplia

experiencia estuvieron a cargo del proceso de medición. Estos profesionales orientaban a los adolescentes en el llenado del instrumento y ayudaban a resolver algunas dudas y dificultades que se solían presentar cotidianamente. Este proceso duró entre 10 y 15 minutos.

El autoinforme fue validado por constructo (análisis factorial confirmatorio –AFC–). La fiabilidad se determinó por medio de la consistencia interna. Los puntos de corte para la escala fueron determinados a partir de los percentiles por edad y sexo: p < 15, sin trastorno; ≥ p15-p85, trastorno moderado y > p85, trastorno grave *(Tabla 1)*.

Análisis de datos

La normalidad de los datos fue verificada por medio del test Kolmogorov-Smirnov. Se efectuó el análisis estadístico descriptivo de frecuencias, porcentajes, rango, media aritmética y desviación estándar. Las diferencias de frecuencias se determinaron por medio de X_2 ($p < 0,05$). La validez de constructo se llevó a cabo por el método multivariado de AFC (extracción de componentes principales), seguido de rotación Varimax y Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). Se determinaron también las cargas factoriales (valores Eigen) y el porcentaje de la varianza. La fiabilidad se estableció mediante el coeficiente de Cronbach. La distribución suavizada de percentiles fue construida por medio del método Least-Mean-Square algorithm (LMS).[12] Se calcularon los percentiles p15, p50, p85 por edad y sexo. Los datos fueron normalizados para cada edad y género. Previamente, se tuvo que realizar una transformación de potencia de Box-Cox. Para ello, se aplicó el procedimiento de máxima probabilidad de penalización a efectos de crear tres curvas suaves: L(t) asimetría, M(t) mediana y S(t) coeficiente de variación. Los cálculos fueron efectuados en plantillas de Excel y SPSS 18.0.

RESULTADOS

La *Figura 1* describe las características de la muestra estudiada. Se observó que la mayoría de los estudiantes de ambos géneros vivían en zonas urbanas. Además, los hombres (23,4 %) tenían mayor preferencia por la práctica de la actividad física en relación con las mujeres (17,7 %) y, en cuanto al control médico habitual, los hombres evidenciaron menor asistencia (10,9 %) que las mujeres (15,4 %).

En relación con la validez del constructo,

TABLA 1. *Operacionalización de la variable estudiada*

Indicadores	N.°	Preguntas
Duración del sueño	1	¿Cuántas horas, aproximadamente, duermes de un día para otro?
	2	¿Cuánto tardas en dormir luego de acostarte?
	3	Si, por casualidad, despiertas a la noche o madrugada, ¿cuánto tiempo tardas en dormir nuevamente?
	4	Cuando despiertas al día siguiente, ¿cuánto tiempo demoras en levantarte de la cama?
	5	Durante el día, ¿haces siesta?
Alteraciones del sueño	6	¿Con qué frecuencia sueles despertar a la noche o madrugada cuando estás durmiendo?
	7	A menudo, cuando duermes, ¿te levantas para ir a los servicios higiénicos?
	8	Por lo general, cuando duermes, ¿tienes pesadillas?
	9	¿Sueles dormir solo?
	10	Cuando duermes, ¿sientes que te mueves?
Problemas en la respiración	11	Cuando estás durmiendo, ¿sientes que respiras normalmente?
	12	Durante el sueño, ¿sueles toser?
	13	¿Sientes que, cuando estás durmiendo, roncas?
	14	¿Con qué frecuencia sueles roncar?
	15	Por lo general, ¿sientes que te despiertan por roncar?
Sensación de fatiga	16	Cuando por la mañana te levantas, ¿sientes que has descansado?
	17	Durante el día, ¿te sientes cansado?
	18	Últimamente, ¿te has sentido decaído?
	19	Por lo general, ¿sientes ganas de descansar (hacer siesta) durante tus actividades cotidianas?
Uso de estimulantes	20	¿Sueles tomar algún tipo de medicamento para dormir?
	21	A menudo, ¿utilizas algún tipo de energizante durante el día?
	22	¿Complementas tu alimentación con algún suplemento nutricional?
	23	Durante los últimos 30 días, ¿con qué frecuencia has ingerido bebidas alcohólicas?
	24	¿Tienes el hábito de fumar?

los valores del AFC estuvieron expresados en cargas factoriales (saturaciones) y los valores de la confiabilidad se describieron a través del alfa de Cronbach. Tras la rotación Varimax con normalización Kaiser, fue posible identificar que las preguntas 3, 9 y 12 presentaron saturaciones inferiores a 0,40, por lo que se optó por eliminar tales ítems. El porcentaje de la varianza, en ese momento, mostró el 58,1 %; posteriormente, el instrumento quedó conformado por 21 ítems, cuyas cargas factoriales oscilaron entre 0,41 y 0,74 ($p < 0,001$), lo que aumentó el porcentaje de la varianza al 62,1 %. El valor de adecuación KMO fue 0,749 y la prueba de esfericidad de X_2= 4790,09 ($p = 0,000$) y los valores propios oscilaron entre 1,3 y 1,8. Respecto a la confiabilidad de la escala de autopercepción, los valores de alfa de Cronbach fueron aceptables. Los valores oscilaron entre r= 0,71 y 0,76 *(Figura 2)* (véase *Anexo* en formato electrónico).

Las gráficas de las cinco categorías y la escala total se pueden observar en las *Figuras 3 y 4* (véase *Anexo* en formato electrónico). Los percentiles (p15, p50 y p85) suavizados por el método LMS

Figura 1. *Variables que caracterizan la muestra estudiada (* = p < 0,05)*

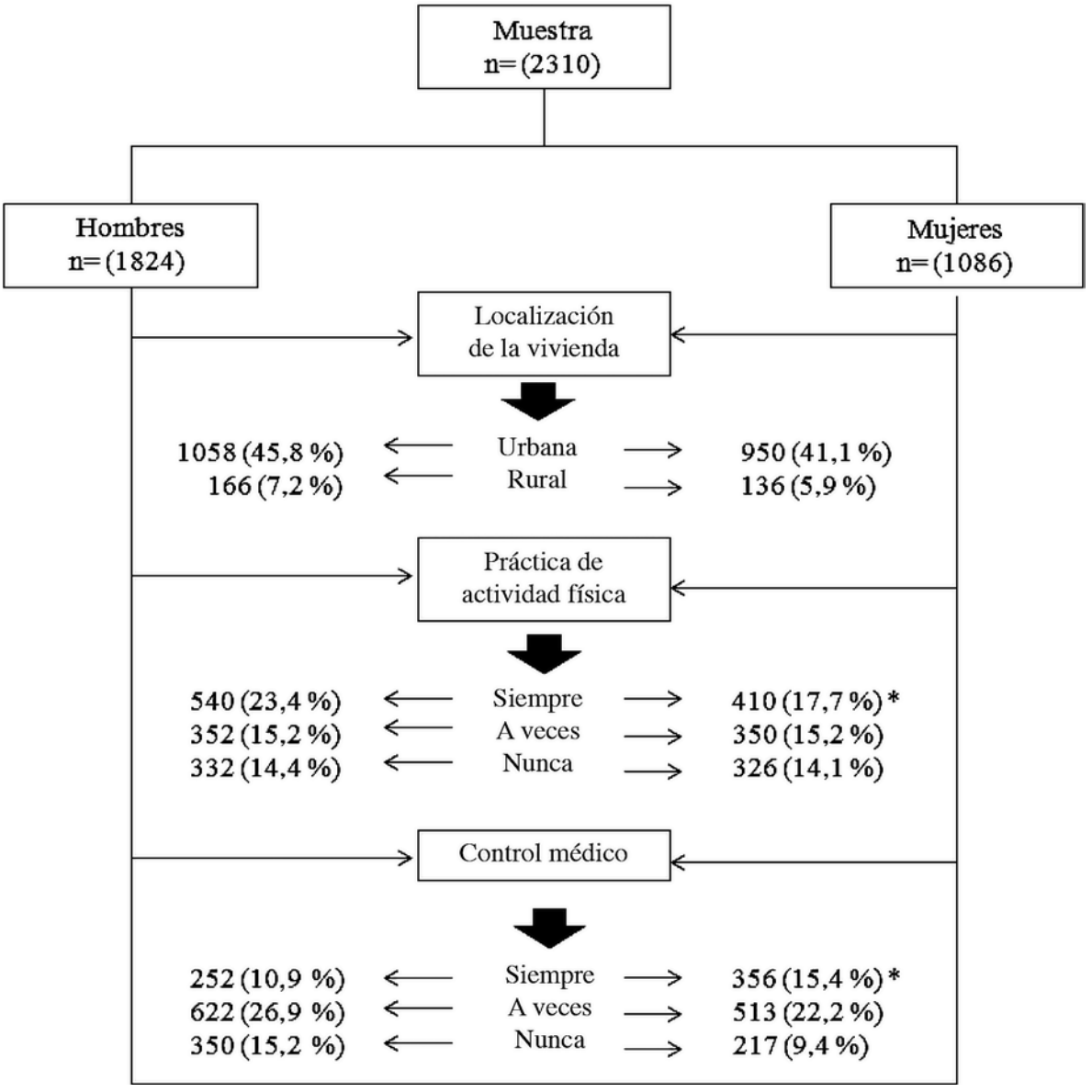


TABLA 2. *Distribución suavizada de percentiles de la escala de autopercepción de los trastornos del sueño, según categorías, edad y sexo*

Edad (años)	n	L	M	S	P15	P50	P85	n	L	M	S	P15	P50	P85
	Hombres							Mujeres						
Duración del sueño														
11,0-11,9	150	0,15	5,69	0,22	5	6	7	133	-0,39	5,45	0,24	4	5	7
12,0-12,9	165	0,05	5,71	0,23	4	6	7	187	-0,26	5,74	0,25	4	6	7
13,0-13,9	165	0,00	5,99	0,24	5	6	8	186	-0,14	6,17	0,25	5	6	8
14,0-14,9	188	0,03	6,27	0,25	5	6	8	156	-0,03	6,46	0,25	5	6	8
15,0-15,9	209	0,12	6,51	0,25	5	7	8	133	0,08	6,63	0,25	5	7	9
16,0-16,9	168	0,24	6,79	0,24	5	7	9	117	0,17	6,79	0,25	5	7	9
17,0-17,9	99	0,36	6,84	0,24	5	7	9	105	0,23	6,99	0,24	5	7	9
18,0-18,9	80	0,47	6,88	0,23	5	7	9	69	0,26	7,28	0,24	6	7	9
Alteraciones del sueño														
11,0-11,9	150	0,63	7,17	0,20	6	7	9	133	0,51	7,00	0,20	6	7	9
12,0-12,9	165	0,63	7,25	0,20	6	7	9	187	0,48	7,13	0,20	6	7	9
13,0-13,9	165	0,70	7,27	0,20	6	7	9	186	0,51	7,34	0,19	6	7	9
14,0-14,9	188	0,84	7,28	0,19	6	7	9	156	0,58	7,34	0,19	6	7	9
15,0-15,9	209	1,04	7,20	0,19	6	7	9	133	0,69	7,35	0,18	6	7	9
16,0-16,9	168	1,28	7,05	0,18	6	7	8	117	0,82	7,30	0,18	6	7	9
17,0-17,9	99	1,58	7,02	0,17	6	7	8	105	0,97	7,37	0,17	6	7	9
18,0-18,9	80	1,89	7,14	0,16	6	7	8	69	1,13	7,67	0,16	6	8	9
Problemas en la respiración														
11,0-11,9	150	-2,55	4,63	0,19	4	5	6	133	-3,78	4,37	0,14	4	4	5
12,0-12,9	165	-2,45	4,50	0,19	4	5	6	187	-3,54	4,40	0,14	4	4	5
13,0-13,9	165	-2,31	4,50	0,19	4	5	6	186	-3,40	4,39	0,15	4	4	5
14,0-14,9	188	-2,05	4,55	0,19	4	5	6	156	-3,47	4,38	0,15	4	4	5
15,0-15,9	209	-1,67	4,60	0,21	4	5	6	133	-3,63	4,39	0,14	4	4	5
16,0-16,9	168	-1,24	4,63	0,23	4	5	6	117	-3,81	4,39	0,14	4	4	5
17,0-17,9	99	-0,92	4,75	0,25	4	5	6	105	-4,01	4,38	0,13	4	4	5
18,0-18,9	80	-0,65	4,84	0,27	4	5	7	69	-4,23	4,33	0,13	4	4	5
Sensación de fatiga														
11,0-11,9	150	0,09	6,26	0,25	5	6	8	133	0,77	6,71	0,26	5	7	9
12,0-12,9	165	0,19	6,54	0,25	5	7	8	187	0,69	6,97	0,26	5	7	9
13,0-13,9	165	0,28	6,73	0,25	5	7	9	186	0,67	7,31	0,26	5	7	9
14,0-14,9	188	0,39	6,91	0,25	5	7	9	156	0,70	7,81	0,25	6	8	10
15,0-15,9	209	0,54	7,18	0,25	5	7	9	133	0,77	8,20	0,24	6	8	10
16,0-16,9	168	0,66	7,47	0,25	6	7	9	117	0,83	8,22	0,23	6	8	10
17,0-17,9	99	0,72	7,71	0,24	6	8	10	105	0,88	8,23	0,23	6	8	10
18,0-18,9	80	0,76	8,02	0,24	6	8	10	69	0,92	8,55	0,22	7	9	11
Uso de estimulantes														
11,0-11,9	150	-2,57	5,62	0,14	5	6	7	133	-3,58	5,47	0,12	5	5	6
12,0-12,9	165	-2,56	5,68	0,15	5	6	7	187	-3,46	5,47	0,12	5	5	6
13,0-13,9	165	-2,57	5,68	0,15	5	6	7	186	-3,36	5,50	0,13	5	6	7
14,0-14,9	188	-2,55	5,75	0,16	5	6	7	156	-3,27	5,49	0,14	5	6	7
15,0-15,9	209	-2,51	5,81	0,17	5	6	7	133	-3,17	5,55	0,14	5	6	7
16,0-16,9	168	-2,44	5,84	0,18	5	6	7	117	-3,00	5,66	0,16	5	6	7
17,0-17,9	99	-2,30	5,92	0,18	5	6	8	105	-2,70	5,82	0,17	5	6	7
18,0-18,9	80	-2,11	6,03	0,19	5	6	8	69	-2,30	6,04	0,18	5	6	8
Total de la escala														
11,0-11,9	150	-0,17	30,34	0,12	27	30	34	133	-0,58	29,69	0,13	26	30	34
12,0-12,9	165	-0,20	30,56	0,12	27	31	35	187	-0,53	30,52	0,14	27	31	35
13,0-13,9	165	-0,27	30,97	0,13	27	31	36	186	-0,43	31,47	0,14	27	31	36
14,0-14,9	188	-0,32	31,41	0,14	27	31	36	156	-0,35	32,22	0,14	28	32	37
15,0-15,9	209	-0,32	31,94	0,14	28	32	37	133	-0,30	32,94	0,14	29	33	38
16,0-16,9	168	-0,32	32,50	0,15	28	33	38	117	-0,28	33,46	0,14	29	33	39
17,0-17,9	99	-0,33	32,87	0,15	28	33	39	105	-0,29	33,91	0,15	29	34	40
18,0-18,9	80	-0,33	33,30	0,15	29	33	39	69	-0,29	34,66	0,15	30	35	41

L: coeficiente de asimetría; M: mediana; S: coeficiente de variación; p: percentil.

se pueden observar en la *Tabla 2*. En relación con la DS y la SF, en ambos géneros, los percentiles evidenciaron valores ascendentes conforme la edad avanzaba; sin embargo, en la categoría de UE, los valores fueron ascendentes, pero menos pronunciados. En cuanto a las AS, en los hombres, los valores permanecieron relativamente estables hasta los 14 años; luego sufrieron una ligera caída a los 15 años y se estabilizaron a los 18 años. Sin embargo, en las mujeres, los valores fueron ascendentes hasta los 13 años; luego se estabilizaron desde los 14 hasta los 18 años. Respecto a los PR, en los hombres, los valores decrecieron de los 11 a los 12 años, para luego estabilizarse hasta los 16 años; posteriormente, se produjo un ligero incremento hasta los 18 años. En las mujeres, los valores permanecieron estables desde los 11 hasta los 17 años. A los 18 años, se produjo una ligera caída. En general, la escala de la autopercepción de los trastornos del sueño mostró valores ascendentes conforme la edad cronológica aumentaba.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la escala de autoinforme de los trastornos del sueño era válida. La estructura factorial de la escala confirmó las cinco categorías operacionalizadas (DS, AS, PR, SF y UE). De las 24 preguntas propuestas inicialmente, el porcentaje de la varianza mostró el 58,1 %; sin embargo, cuando se eliminaron los tres ítems (3, 6 y 9) que presentaron saturaciones inferiores a 0,40, el porcentaje de la varianza aumentó notablemente al 62,2 %.

De hecho, las cargas factoriales observadas en este estudio fueron similares a otras investigaciones que tuvieron objetivos parecidos en relación con la construcción de instrumentos.[13-15] Estos resultados, evidentemente, demostraron una adecuada correspondencia teórica con sus respectivas categorías propuestas. Por esto, las saturaciones superiores a 0,41 reflejaron con claridad la homogeneidad en cada una de las cinco categorías operacionalizadas con sus correspondientes ítems (preguntas).

Otros estudios anteriores[14,16] también evidenciaron valores similares del porcentaje de explicación de la varianza y valores propios respecto al presente estudio. Esto es una clara muestra de que la escala de autoinforme es válida desde el punto de vista del constructo, aunque es necesario desarrollar más estudios utilizando otras técnicas de validación, como la validez de criterio por medidas de laboratorio y/o campo.

En relación con la confiabilidad, este estudio utilizó el alfa de Cronbach debido a su estrecha relación con las saturaciones que se reportaron durante el proceso del AFC.[17] En ese sentido, los valores aceptables de confiabilidad, por lo general, oscilaron entre 0,70 y 0,90.[18] De hecho, este estudio reportó valores de entre 0,71 y 0,76, lo que reflejó una moderada capacidad de reproductibilidad de la escala.

En esencia, varios estudios han utilizado la consistencia interna como un criterio de fácil uso y aplicación para demostrar la fiabilidad en sus instrumentos; algunos han reportado valores relativamente similares,[19,20] y otros, valores más altos.[13,14] A pesar de ello, el instrumento propuesto cumplió con los requisitos mínimos para reflejar su capacidad de reproductibilidad. Inclusive, a la hora de construir la escala, se tomó en cuenta la facilidad en la redacción y en la comprensión de las preguntas y la extensión prudente del instrumento, pues estas consideraciones ayudaban a disminuir el sesgo, según lo descrito por Gregory.[21] Por lo tanto, el instrumento elaborado fue confiable desde el punto de vista de la consistencia interna, aunque estudios futuros podrían considerar otros criterios, como el test retest, para verificar la estabilidad de los resultados.

En suma, dadas las propiedades psicométricas adecuadas en términos de validez y confiabilidad del autoinforme propuesto, este estudio utilizó el método LMS para construir percentiles por edad y género. Este método permitió suavizar las curvas; inclusive, los extremos de los percentiles pudieron ser estimados de forma más eficaz en relación con otros métodos.[22]

Esta nueva herramienta basada en percentiles puede ayudar a los profesionales de las ciencias de la educación, de la salud y del deporte a identificar, clasificar y monitorizar los trastornos del sueño de los adolescentes escolares. En ese sentido, la escala de autoinforme propuesta puede ser interpretada a partir del puntaje obtenido individualmente, en el que el valor más alto indica un trastorno grave del sueño y los valores más bajos, que no existe trastorno.

De hecho, varios estudios internacionales, independientemente del tipo de instrumento utilizado, han demostrado que el sueño insuficiente está asociado con la obesidad y las enfermedades cardiovasculares,[23,24] así como con el bajo rendimiento académico, aprendizaje, atención selectiva,[25] síntomas de depresión y ansiedad,[26,27] entre otros aspectos.

Por lo tanto, se ha sugerido que los problemas del sueño pueden ser más frecuentes en los adolescentes que en los adultos.[28] Por ello, es necesario su diagnóstico y monitorización frecuente para una rápida detección del problema, en especial, dentro de los contextos epidemiológicos, en los que, por falta de tiempo y de equipamiento sofisticado y por limitaciones de personal calificado, no se puedan evaluar los trastornos de manera objetiva.

De hecho, el instrumento propuesto con sus respectivos percentiles puede contribuir a establecer la sospecha clínica de los trastornos del sueño de forma general; inclusive, puede ayudar a analizar la evolución del sueño por categoría (DS, AS, PR, SF y UE). Además, proporciona información valiosa sobre el desarrollo y la variabilidad específica del sueño.

En general, los percentiles del sueño sirven para los profesionales de las ciencias de la salud, en especial, para los que se ocupan de los problemas del sueño en la práctica pediátrica.[29] Además, teniendo en cuenta las cinco categorías operacionalizadas y graficadas mediante percentiles, es posible su uso en los adolescentes de otras regiones con similares características a las del presente estudio.

Una limitación de este estudio es que las investigaciones que se basan en autoinformes (cuestionarios) están sujetas a sesgos en sus respuestas por ser subjetivos; sin embargo, en la medida de lo posible, se cumplió con los requisitos básicos de validez y confiabilidad, lo que pudo ayudar a evaluar los problemas del sueño en los adolescentes escolares.

Tampoco fue posible evaluar el origen étnico y la condición socioeconómica de los escolares, aunque, en general, a pesar de tales diferencias, los estudios han demostrado la presencia de trastornos del sueño entre los adolescentes.[30]

Los puntos fuertes de este estudio radican en que se incluyó un gran tamaño de muestra (seleccionados de forma probabilística) y, al mismo tiempo, para la construcción del instrumento, se consideraron cinco categorías que medían los trastornos del sueño de forma amplia. Inclusive sus cálculos pueden ser efectuados en el siguiente link: http://www.reidebihu.net/, y los lectores pueden tener acceso en tres versiones (español, inglés y portugués).

CONCLUSIONES

El autoinforme desarrollado para medir los trastornos del sueño en los adolescentes puede ser aplicado de forma válida y confiable en programas de ciencias de la salud, de la educación y del deporte. Se sugiere el uso de percentiles para identificar los patrones normales y/o trastornos del sueño por edad y género, aunque, para confirmar estos resultados, es necesario desarrollar estudios longitudinales y aplicar el instrumento en otros grupos étnicos de Chile y países con similares características sociodemográficas. ■

REFERENCIAS

1. Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends Neurosci*. 2008; 31(4):208-13.
2. Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*. 2010; 33(2):177-84.
3. Gamble AL, D'Rozario AL, Bartlett DJ, Williams S, et al. Adolescent Sleep Patterns and Night-Time Technology Use: Results of the Australian Broadcasting Corporation's Big Sleep Survey. *PLoS One*. 2014; 9(11):e111700.
4. Short MA, Gradisar M, Gill J, Camfferman D. Identifying Adolescent Sleep Problems. PLoS One. 2013; 8(9):e75301.
5. Owens J. Epidemiology of sleep disorders during childhood. In Sheldon S, Ferber R, Kryger M, (eds.). Principles and Practices of Pediatric Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.Págs.27-33.
6. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993; 16(3):258-62.
7. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, et al. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005; 33(2):157-63.
8. Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res*. 2006; 40(8):700-8.
9. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996; 5(4):251-61.
10. Meltzer LJ, Avis KT, Biggs S, Reynolds AC, et al. The Children's Report of Sleep Patterns (CRSP): a self-report measure of sleep for school-aged children. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(3):235-45.
11. Hysing M, Haugland S, Stormark K, Bøe T, et al. Sleep and school attendance in adolescence: Results from a large population-based study. *Scand J Public Health*. 2015; 43(1):2-9.
12. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(7244):1240-3.
13. Fernández-Jiménez E, Pérez-San-Gregorio MA, Taylor G, Bagby M, et al. Psychometric properties of a revised Spanish 20-item Toronto Alexithymia Scale adaptation in multiple sclerosis patients. *Int J Clin Health Psychol*. 2013; 13(3):226-34.
14. Cossio-Bolaños MA, Vasquez P, Luarte-Rocha C, Sulla-Torres J, et al. Evaluación de la autopercepción de la aptitud física y propuesta de normativas en adolescentes escolares chilenos: estudio EAPAF. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):319-28.
15. Simões C, Santos S, Biscaia B. Validation of the Portuguese

version of the Personal Outcomes Scale. *Int J Clin Health Psychol*. 2016; 16(2):186-200.
16. Gómez-Campos R, Bersano-Benavides G, Luarte-Rocha C, Tumi Figueroa E, et al. Validación y propuesta normativa para la valoración de la preocupación por la alimentación de adolescentes chilenos: estudio EPACH. *Nutr Hosp*. 2016; 33(2):337-44.
17. Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. J Appl Psychol. 1993; 78(1):98-104.
18. Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2005; 34(4):572-80.
19. Gómez-Campos R, de Arruda M, Camargo C, Cossio Bolaños M. Confiabilidad de un cuestionario que valora la actividad física en adolescentes normopeso y con exceso de peso. *Nutr Hosp*. 2015; 31(5):2205-11.
20. Gómez-Campos R, de Arruda M, Sulla J, Alvear F, et al. Construcción de un instrumento para valorar la actitud a la obesidad en adolescentes. *Rev Chil Nutr*. 2015; 42(3):277-83.
21. Gregory RJ. Psychological testing: history, principles and applications. Boston: Allyn and Bacon; 1992.
22. Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, et al. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(5):599-609.
23. Wing YK, Li SX, Li A.M, Zhang J, et al. The effect of weekend and holiday sleep compensation on childhood overweight and obesity. *Pediatrics*. 2009; 124(5):e994-1000.
24. Hart CN, Cairns A, Jelalian E. Sleep and obesity in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(3):715-33.
25. Beebe DW. Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(3):649-65.
26. Chorney DB, Detweiler MF, Morris TL, Kuhun BR. The interplay of sleep disturbance, anxiety, and depression in children. *J Pediatr Psychol*. 2008; 33(4):339-48.
27. Gregory AM, Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2012; 16(2):129-36.
28. Hysing M, Sivertsen B, Morten-Stormark K, O´Connor R. Sleep problems and self-harm in adolescence. *Br J Psychiatry*. 2015; 207(4):306-12.
29. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo R. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003; 111(2):302-7.
30. Vilela TS, Bittencourt LR, Tufik S, Moreira GA. Factors influencing excessive daytime sleepiness in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 92(2):149-55.

Obituario

Dr. Eduardo Schnitzler

Falleció el 14 de diciembre de 2018.

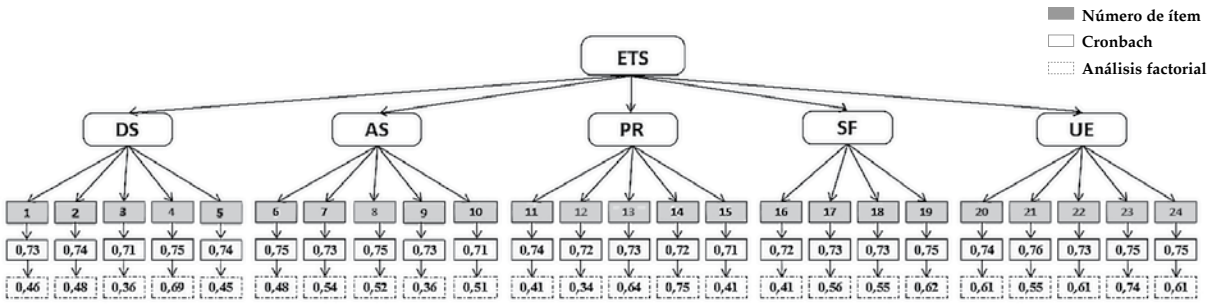
El fallecimiento de nuestro gran amigo Eduardo, es una enorme pérdida para todos los que lo conocimos y fuimos compañeros durante muchos años. Fue una excelente persona y un muy destacado profesional, con una gran dedicación a la pediatría, tanto en la residencia del Hospital Ricardo Gutierrez, como posteriormente en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Poco tiempo después de haber ingresado a este hospital, el Dr. Carlos Gianantonio lo nombró Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Departamento de Pediatría. Estuvo más de 30 años en ese cargo y su trayectoria fue muy sobresaliente, de esa forma logró que la terapia intensiva fuera una de las unidades de más alto nivel en nuestro país. También dirigió el Comité de Emergencia y Cuidados Críticos de la Sociedad Argentina de Pediatría, desde donde contribuyó mucho a la mejoría de las unidades intensivas en la Argentina.

Su ida nos ha conmovido mucho, pero por siempre estará presente entre nosotros.

Dr. José M. Ceriani Cernadas

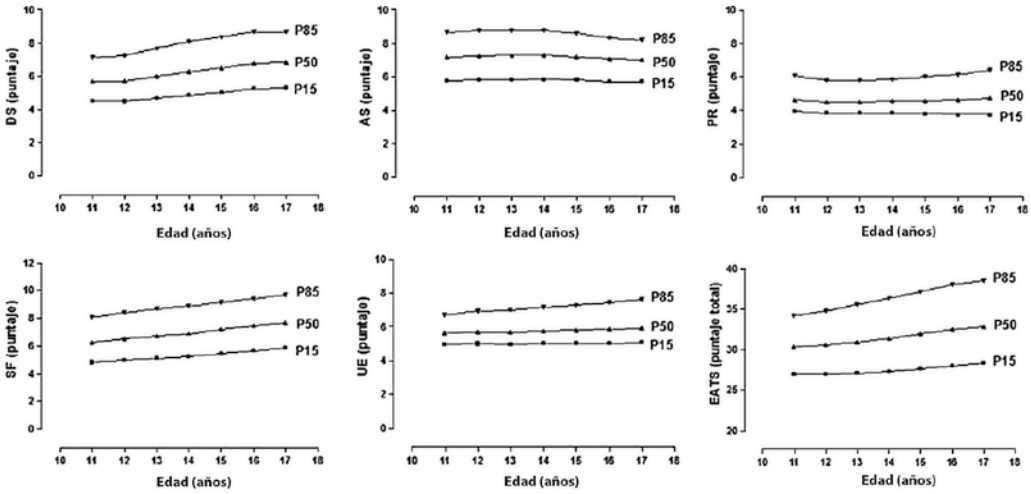
ANEXO

FIGURA 2. *Análisis factorial confirmatorio y consistencia interna del autoinforme de los trastornos del sueño*



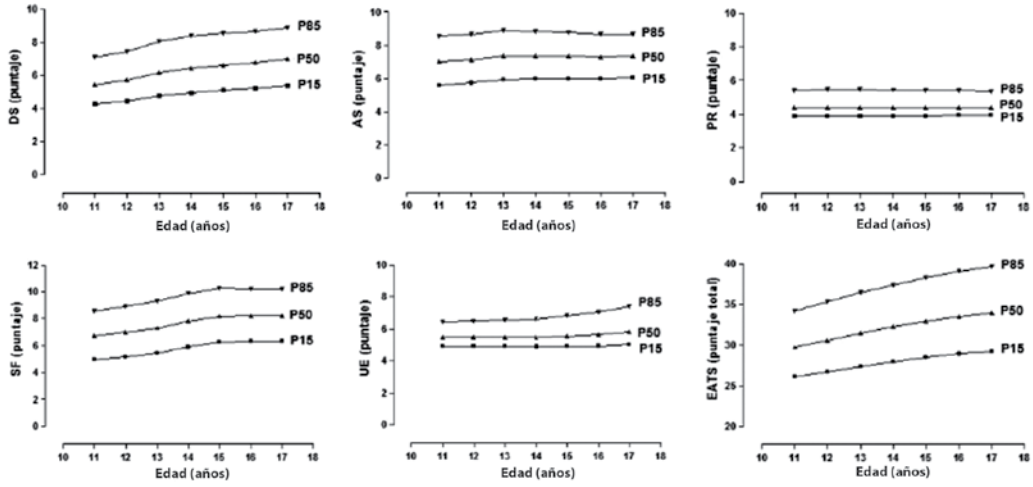
DS: duración del sueño (18,2 %); AS: alteraciones del sueño (15,0 %); PR: problemas en la respiración (12,1 %); SF: sensación de fatiga (9,0 %); UE: uso de estimulantes (7,8 %).

FIGURA 3. *Curvas percentílicas (p15, p50 y p85) de los hombres, a través del método LMS por categoría, edad y sexo*



DS: duración del sueño; AS: alteraciones del sueño; PR: problemas en la respiración; SF: sensación de fatiga; UE: uso de estimulantes; EATS: Escala de Autopercepción de los trastornos del sueño.

FIGURA 4. *Curvas percentílicas (p15, p50 y p85) en las mujeres, a través del método LMS por categoría, edad y sexo*



DS: duración del sueño; AS: alteraciones del sueño; PR: problemas en la respiración; SF: sensación de fatiga; UE: uso de estimulantes; EATS: Escala de Autopercepción de los trastornos del sueño.

Assessment of sleep disorders and proposed percentiles for adolescents

Rossana Gómez Campos, M.D.[a], Evandro Lazari, M.D.[b], Miguel de Arruda, M.D.[b], Jaime Pacheco Carrillo, M.D.[c], Camilo Urra-Albornoz, Magister[d] and Marco Cossio-Bolaños, M.D.[e,f]

ABSTRACT

Objectives. The objectives of this study included: a) to develop a valid and reliable self-reporting instrument to assess sleep disorders among Chilean adolescent students and b) to develop percentiles for age and sex.

Methodology. This was a descriptive, cross-sectional study in 2310 adolescent students conducted in the Maule Region, Chile. The sleep disorder self-report was developed considering five categories: duration, alterations, breathing problems, fatigue, and stimulant use. The instrument was validated using a confirmatory factor analysis. Reliability was assessed based on internal consistency. Percentiles were developed using the LMS method (L: lambda, asymmetry; M: mu, median; S: sigma, coefficient of variation).

Results. Questions 3, 9, and 12 showed saturation values below 0.40, while the rest had saturation values above 0.41. The Kaiser-Meyer-Olkin measure of adequacy was 0.749 and the test of sphericity X_2 was 4790.09; the percentage of variance accounted for 62.1 %. Cronbach's alpha ranged between 0.71 and 0.76.

Conclusion. The self-report developed to measure sleep disorders in adolescents is valid and reliable for its use in health, education, and sports science programs. Percentiles should be used to identify normal patterns and/or sleep disorders by sex and age.

Key words: *sleep, self-report, validation studies, surveys and questionnaires, adolescent.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.73

To cite: Gómez Campos R, Lazari E, de Arruda M, Pacheco Carrillo J, et al. Assessment of sleep disorders and proposed percentiles for adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):73-80.

a. Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.
b. Faculty of Physical Education, State University of Campinas, São Paulo, Brazil.
c. Universidad del BíoBío, Chillán. Chile.
d. School of Kinesiology, School of Health, Universidad Santo Tomás, Talca. Chile.
e. Physical Activity Science Department, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
f. Centro de Investigación Especializada MAROS-CINEMAROS, SAC, Arequipa, Perú.

E-mail address:
Rossana Gómez Campos, M.D.: rossaunicamp@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-10-2018
Accepted: 8-15-2018

INTRODUCTION

Sleep is a vital physiological process for the comprehensive health of human beings.[1] It is affected by biological and environmental factors,[2] which generally translates into somnolence and fatigue, a worsening of academic performance, a higher risk for anxiety, depression, and substance abuse, as well as obesity, diabetes, and cardiovascular disease.[2-3]

In recent years, sleep disorders in adolescents have gained attention among researchers from different regions worldwide.[2-4] This is because the lack of sleep is a public health problem not only present in adults, but also in children and adolescents.

Essentially, the bibliography has described that approximately 25-40 % of adolescents had sleep disorders at some point during their growth and development.[5] Actually, the onset of puberty leads to hormonal changes that delay circadian rhythms, causing a physiological impulse towards late sleep and waking hours.[6]

As a consequence, sleep patterns in adolescents deserve to be studied because the identification and treatment of sleep disorders may help to improve poor sleep habits before adult age.[7,8] However, to this end, it is necessary to have specific instruments targeted at the student population with valid and reliable psychometric properties.

At present, many questionnaires are being developed, adapted and/or translated but their psychometric qualities, structure, validity, and reliability are superficial;[4] therefore, it is necessary to conduct an adequate outcome measure operationalization, whose theoretical information

may help to understand sleep disorders during adolescence given that the structure of questionnairesfor school-age participants is usually widely variable in terms of content and categories.[9] In this regard, it is necessary to develop local questionnaires adapted to different realities, which would prevent fundamental concerns and doubts, especially in the case of instruments adapted or translated from and/or used in other settings.

As a consequence, the assessment of sleep disorders is not only relevant for the identification and diagnosis of prevalence values, but also for the definition of normal values in adolescents and the classification of severity to a greater or lesser extent. Therefore, the study had the following objectives: a) to develop a valid and reliable self-reporting instrument to assess sleep disorders among Chilean adolescent students and b) to develop percentiles for age and sex.

METHODOLOGY

Participants

This was a descriptive, cross-sectional study in 2310 adolescent students (1224 boys and 1086 girls) conducted in the Maule Region, Chile. Four municipalities were considered for the study: Cauquenes, Curicó, Linares, and Talca. Eight municipal schools were analyzed.

This region is considered predominantly agricultural. The capital city is Talca and it is located 243 km south of Santiago, the capital city of Chile.

The student population was made up of 19 250 adolescents aged 11.0-18.9 years (10 203 boys and 9047 girls). The sample size was estimated in a probabilistic fashion (stratified by age and sex) (95 % confidence interval). A representative sample of 2310 students (12.0 %) was obtained: 1224 boys (6.4 %) and 1086 girls (5.6 %). The number of subjects in the sample was directly proportional to the overall population. The average age was 14.41 ± 1.87 years in boys and 14.20 ± 1.91 years in girls.

The study included students aged 11.0 to 18.9 years whose families did not smoke. Subjects who had cough, fever, and stomach problems in the previous month and those who did not give their approval for study participation were excluded.

Before instrument administration, investigators organized a talk for parents and/or legal guardians to explain the study objectives and assessment methods. All parents signed an informed consent to authorize the administration of questionnaires. The possibility of obtaining adolescents' assent was also considered. Then, authorizations were obtained from the Municipal Administration of Education (Dirección de Administración de Educación Municipal, DAEM) of Talca and from the principals of the eight schools included in the study. The study was also approved by the Ethics Committee of Universidad Autónoma de Chile and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Procedures

The survey technique was used to measure the studied outcome measure. The designed instrument was made up of two parts: a) demographic data (date of birth, sex, house location, physical activity, and attendance to a regular checkup) and b) self-report on sleep disorder content. Instrument content was based on the theoretical foundations found in the bibliography,[10,11] which helped to develop the scale's conceptual framework. *Table 1* shows the instrument's operationalization and organization into categories and subcategories. This instrument was designed based on five categories: sleep duration (SD), sleep alterations (SA), breathing problems (BP), feeling of fatigue (FF), and stimulant use (SU).

Each category included a set of questions about what had occurred in the past month. All questions were organized using a Likert-like scale and had up to three possible answers. Only one option could be chosen.

The self-report was completed with pen and paper in class at the corresponding school, during morning school hours (8:00 AM-12:30 PM, Mondays through Fridays). Four highly-experienced survey-takers were in charge of the measurement process. They guided adolescents on how to complete the questionnaire and cleared their doubts or helped to solve any common problem. The process lasted 10 to 15 minutes.

The self-report was construct-validated (confirmatory factor analysis [CFA]). Reliability was assessed based on internal consistency. The scale's cut-off points were determined based on age and sex percentiles: < p15, no disorder; ≥ p15-p85, moderate disorder; and > p85, severe disorder *(Table 1)*.

Data analysis

Data normalization was verified using

the Kolmogorov-Smirnov test. A descriptive statistical analysis was performed to establish frequencies, percentages, range, arithmetic mean, and standard deviation. Frequency differences were determined using the X_2 ($p < 0.05$). The construct was validated using the multivariate CFA method (extraction of principal components technique), followed by the Varimax rotation and the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure. Factor loadings (eigenvalues) and the percentage of variance were also determined. Reliability was established using Cronbach's alpha coefficient. The smoothed percentile distribution was developed using the least-mean-square algorithm (LMS).[12] The p15, p50, and p85 percentiles for age and sex were estimated. Data were normalized for sex and each age group. A Box-Cox power transformation was performed in advance. To this end, the maximum penalized likelihood estimation was implemented to develop three smoothed curves: L(t) asymmetry, M(t) median, and S(t) coefficient of variation. Estimations were done using Excel spreadsheets and the SPSS 18.0 software.

RESULTS

Figure 1 describes the characteristics of the studied sample. Most students, both girls and boys, lived in urban areas. In addition, boys (23.4 %) were more inclined to doing physical activity than girls (17.7 %), but attended a regular checkup less frequently than girls (10.9 % versus 15.4 %).

In relation to construct validity, CFA values were described as factor loadings (saturations) and reliability values were expressed with Cronbach's alpha. After the Varimax rotation with Kaiser normalization, it was possible to identify that questions 3, 9, and 12 showed saturation values below 0.40, so they were eliminated from the questionnaire. The percentage of variance, at this time, was 58.1 %; after leaving only 21 questions in the instrument, whose factor loadings ranged between 0.41 and 0.74 ($p < 0.001$), the percentage of variance reached 62.1 %. The KMO measure of adequacy was 0.749, the test of sphericity X_2 was 4790.09 ($p = 0.000$), and the eigenvalues ranged between 1.3 and 1.8. In relation to the reliability of the self-

TABLE 1. *Operationalization of the studied outcome measure*

Indicators	No.	Questions
Sleep duration	1	How many hours, approximately, do you sleep overnight?
	2	How long does it take you to fall asleep after going to bed?
	3	If you happen to wake up in the middle of the night, how long does it take you to fall back to sleep?
	4	When you wake up the next day, how long does it take you to get out of bed?
	5	Do you nap during the day?
Sleep alterations	6	How often do you wake up in the middle of the night while you sleep?
	7	Do you often wake up to use the bathroom during the night?
	8	In general, do you have nightmares?
	9	Do you usually sleep alone?
	10	Do you feel like you move while you sleep?
Breathing problems	11	Do you feel that you breathe normally while you sleep?
	12	Do you usually cough while you sleep?
	13	Do you feel that you snore while you sleep?
	14	How often do you snore?
	15	In general, do others wake you up because you are snoring?
Feeling of fatigue	16	When you wake up in the morning, do you feel rested?
	17	Do you feel tired during the day?
	18	Have you felt down lately?
	19	In general, do you feel that you want to rest (take a nap) while doing your everyday activities?
Stimulant use	20	Do you usually take any type of sleep medicine?
	21	Do you often have energy drinks during the day?
	22	Do you use any food supplement?
	23	In the past 30 days, how often did you drink alcoholic beverages?
	24	Do you smoke?

perception scale, the Cronbach's alpha values were acceptable. Values ranged between r = 0.71 and 0.76 *(Figure 2)*.

The graphics for the five categories and the total scale are shown in *Figures 3 and 4*. Percentiles smoothed with the LMS method (p15, p50, and p85) are shown in *Table 2*. In relation to SD and FF, the percentiles showed that values increased with age in both boys and girls; however, the SU category showed increasing but less marked values. In relation to SA, the values for boys remained relatively stable up to 14 years old, then fell slightly at 15 years old and stabilized around 18 years old. However, the values observed for girls increased up to 13 years old and then stabilized as of 14 years up to 18 years. In relation to BP, boys showed decreasing values between 11 and 12 years old, which then stabilized up to 16 years and then increased slightly up to 18 years. In girls, these values remained stable as of 11 years up to 17 years. At 18 years old, values reduced slightly. In general, the sleep disorder self-perception scale showed that values increased with chronological age.

FIGURE 1. *Outcome measures characteristic of the studied sample (* = p < 0.05)*

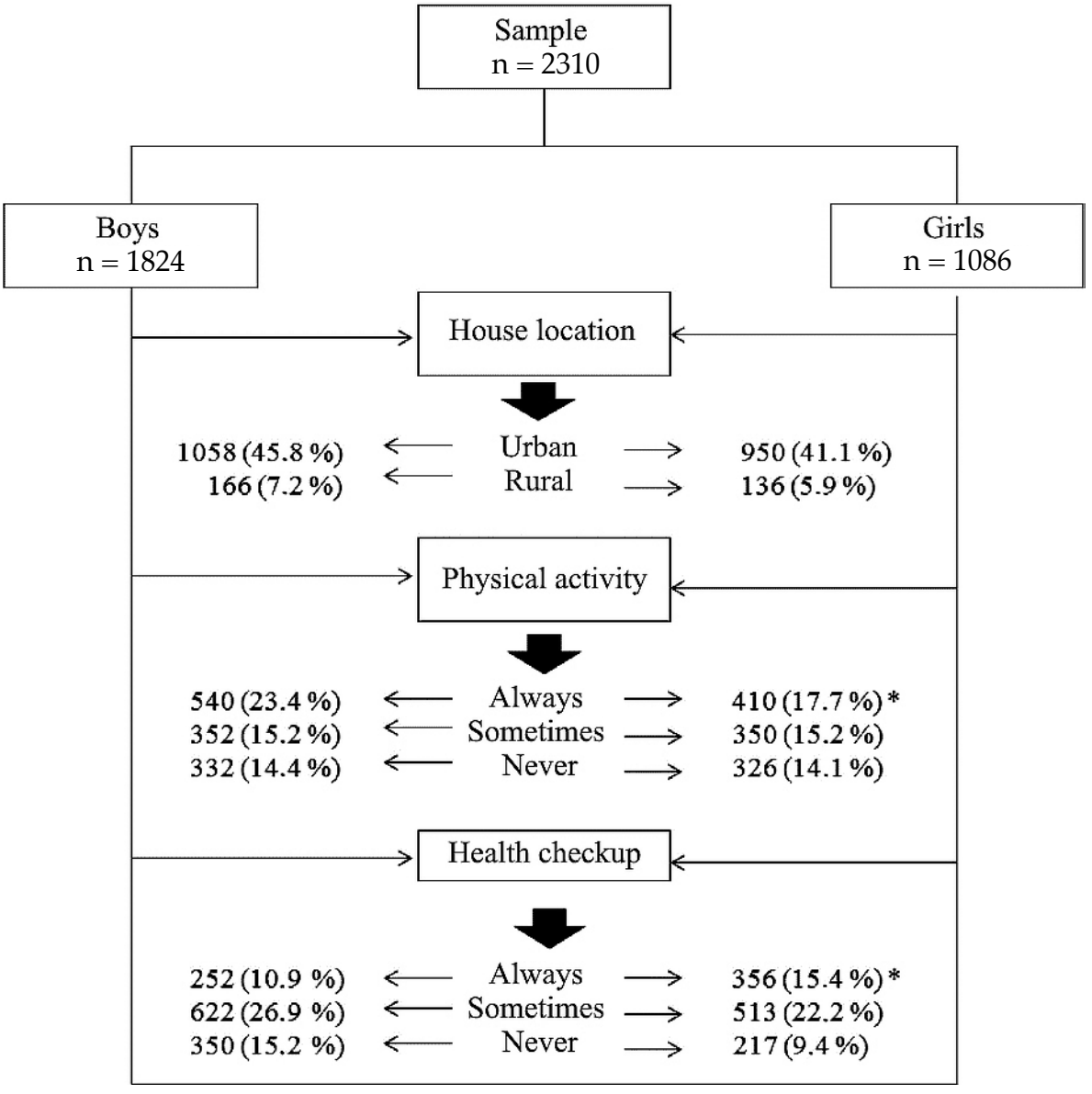
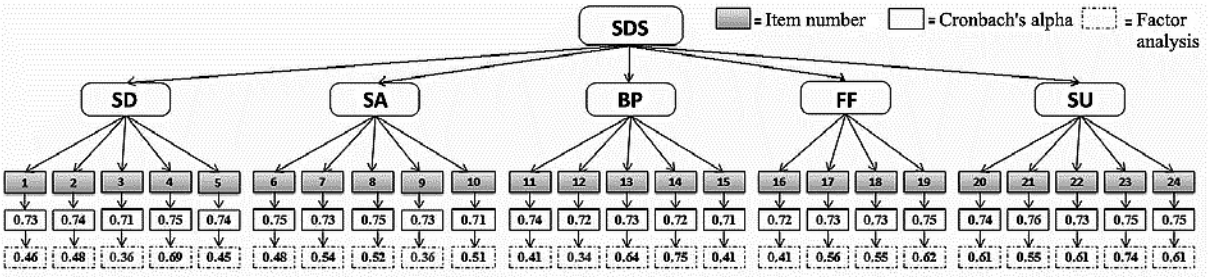
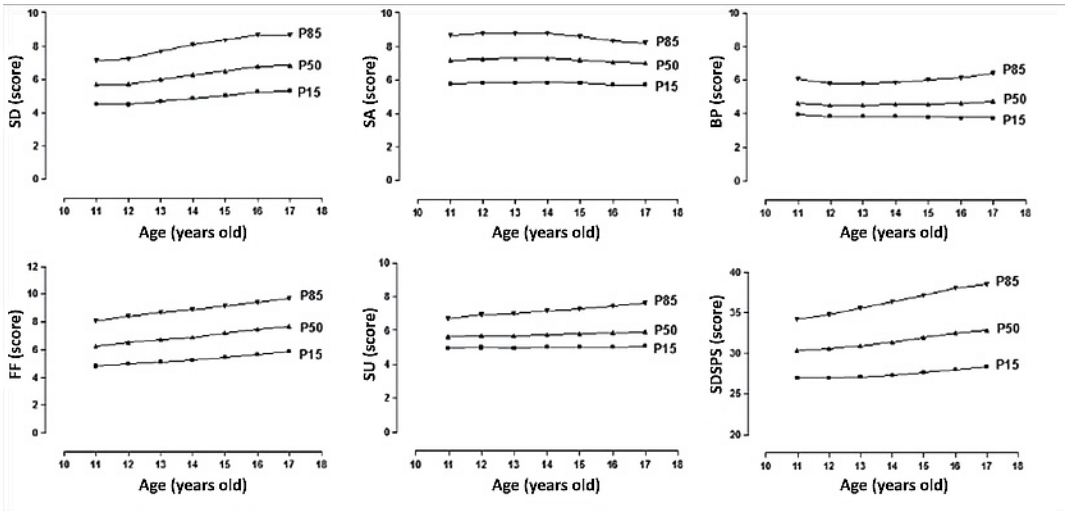


FIGURE 2. *Confirmatory factor analysis and internal consistency of the sleep disorder self-report*



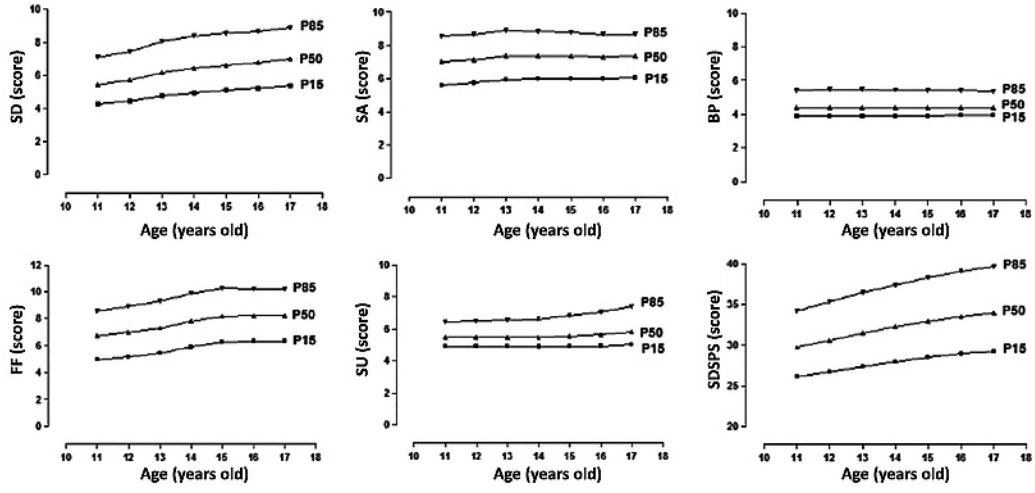
SDS: sleep disorder scale; SD: sleep duration (18.2 %); SA: sleep alterations (15.0 %); BP: breathing problems (12.1 %); FF: feeling of fatigue (9.0 %); SU: stimulant use (7.8 %).

FIGURE 3. *Percentile curves (p15, p50, and p85) for boys, using the LMS method for category, age, and sex*



SD: sleep duration; SA: sleep alterations; BP: breathing problems; FF: feeling of fatigue; SU: stimulant use; SDSPS: Sleep Disorder Self-Perception Scale.

FIGURE 4. *Percentile curves (p15, p50, and p85) for girls, using the LMS method for category, age, and sex*



SD: sleep duration; SA: sleep alterations; BP: breathing problems; FF: feeling of fatigue; SU: stimulant use; SDSPS: Sleep Disorder Self-Perception Scale.

TABLE 2. *Smoothed percentile distribution for the sleep disorder self-perception scale by category, age and sex*

Age (years)	n	L	M	S	P15	P50	P85	n	L	M	S	P15	P50	P 8 5
				Boys							Girls			
Sleep duration														
11.0-11.9	150	0.15	5.69	0.22	5	6	7	133	-0.39	5.45	0.24	4	5	7
12.0-12.9	165	0.05	5.71	0.23	4	6	7	187	-0.26	5.74	0.25	4	6	7
13.0-13.9	165	0.00	5.99	0.24	5	6	8	186	-0.14	6.17	0.25	5	6	8
14.0-14.9	188	0.03	6.27	0.25	5	6	8	156	-0.03	6.46	0.25	5	6	8
15.0-15.9	209	0.12	6.51	0.25	5	7	8	133	0.08	6.63	0.25	5	7	9
16.0-16.9	168	0.24	6.79	0.24	5	7	9	117	0.17	6.79	0.25	5	7	9
17.0-17.9	99	0.36	6.84	0.24	5	7	9	105	0.23	6.99	0.24	5	7	9
18.0-18.9	80	0.47	6.88	0.23	5	7	9	69	0.26	7.28	0.24	6	7	9
Sleep alterations														
11.0-11.9	150	0.63	7.17	0.20	6	7	9	133	0.51	7.00	0.20	6	7	9
12.0-12.9	165	0.63	7.25	0.20	6	7	9	187	0.48	7.13	0.20	6	7	9
13.0-13.9	165	0.70	7.27	0.20	6	7	9	186	0.51	7.34	0.19	6	7	9
14.0-14.9	188	0.84	7.28	0.19	6	7	9	156	0.58	7.34	0.19	6	7	9
15.0-15.9	209	1.04	7.20	0.19	6	7	9	133	0.69	7.35	0.18	6	7	9
16.0-16.9	168	1.28	7.05	0.18	6	7	8	117	0.82	7.30	0.18	6	7	9
17.0-17.9	99	1.58	7.02	0.17	6	7	8	105	0.97	7.37	0.17	6	7	9
18.0-18.9	80	1.89	7.14	0.16	6	7	8	69	1.13	7.67	0.16	6	8	9
Breathing problems														
11.0-11.9	150	-2.55	4.63	0.19	4	5	6	133	-3.78	4.37	0.14	4	4	5
12.0-12.9	165	-2.45	4.50	0.19	4	5	6	187	-3.54	4.40	0.14	4	4	5
13.0-13.9	165	-2.31	4.50	0.19	4	5	6	186	-3.40	4.39	0.15	4	4	5
14.0-14.9	188	-2.05	4.55	0.19	4	5	6	156	-3.47	4.38	0.15	4	4	5
15.0-15.9	209	-1.67	4.60	0.21	4	5	6	133	-3.63	4.39	0.14	4	4	5
16.0-16.9	168	-1.24	4.63	0.23	4	5	6	117	-3.81	4.39	0.14	4	4	5
17.0-17.9	99	-0.92	4.75	0.25	4	5	6	105	-4.01	4.38	0.13	4	4	5
18.0-18.9	80	-0.65	4.84	0.27	4	5	7	69	-4.23	4.33	0.13	4	4	5
Feeling of fatigue														
11.0-11.9	150	0.09	6.26	0.25	5	6	8	133	0.77	6.71	0.26	5	7	9
12.0-12.9	165	0.19	6.54	0.25	5	7	8	187	0.69	6.97	0.26	5	7	9
13.0-13.9	165	0.28	6.73	0.25	5	7	9	186	0.67	7.31	0.26	5	7	9
14.0-14.9	188	0.39	6.91	0.25	5	7	9	156	0.70	7.81	0.25	6	8	10
15.0-15.9	209	0.54	7.18	0.25	5	7	9	133	0.77	8.20	0.24	6	8	10
16.0-16.9	168	0.66	7.47	0.25	6	7	9	117	0.83	8.22	0.23	6	8	10
17.0-17.9	99	0.72	7.71	0.24	6	8	10	105	0.88	8.23	0.23	6	8	10
18.0-18.9	80	0.76	8.02	0.24	6	8	10	69	0.92	8.55	0.22	7	9	11
Stimulant use														
11.0-11.9	150	-2.57	5.62	0.14	5	6	7	133	-3.58	5.47	0.12	5	5	6
12.0-12.9	165	-2.56	5.68	0.15	5	6	7	187	-3.46	5.47	0.12	5	5	6
13.0-13.9	165	-2.57	5.68	0.15	5	6	7	186	-3.36	5.50	0.13	5	6	7
14.0-14.9	188	-2.55	5.75	0.16	5	6	7	156	-3.27	5.49	0.14	5	6	7
15.0-15.9	209	-2.51	5.81	0.17	5	6	7	133	-3.17	5.55	0.14	5	6	7
16.0-16.9	168	-2.44	5.84	0.18	5	6	7	117	-3.00	5.66	0.16	5	6	7
17.0-17.9	99	-2.30	5.92	0.18	5	6	8	105	-2.70	5.82	0.17	5	6	7
18.0-18.9	80	-2.11	6.03	0.19	5	6	8	69	-2.30	6.04	0.18	5	6	8
Total scale														
11.0-11.9	150	-0.17	30.34	0.12	27	30	34	133	-0.58	29.69	0.13	26	30	34
12.0-12.9	165	-0.20	30.56	0.12	27	31	35	187	-0.53	30.52	0.14	27	31	35
13.0-13.9	165	-0.27	30.97	0.13	27	31	36	186	-0.43	31.47	0.14	27	31	36
14.0-14.9	188	-0.32	31.41	0.14	27	31	36	156	-0.35	32.22	0.14	28	32	37
15.0-15.9	209	-0.32	31.94	0.14	28	32	37	133	-0.30	32.94	0.14	29	33	38
16.0-16.9	168	-0.32	32.50	0.15	28	33	38	117	-0.28	33.46	0.14	29	33	39
17.0-17.9	99	-0.33	32.87	0.15	28	33	39	105	-0.29	33.91	0.15	29	34	40
18.0-18.9	80	-0.33	33.30	0.15	29	33	39	69	-0.29	34.66	0.15	30	35	41

L = asymmetry; M = median; S = variation coefficient; p: percentile.

DISCUSSION

This study demonstrated that the sleep disorder self-report scale was valid. The scale's factor structure confirmed the five operationalized categories (SD, SA, BP, FF, and SU). For the 24 questions proposed initially, the percentage of variance was 58.1 %; however, once the three items with saturation values below 0.40 (questions 3, 6, and 9) were eliminated, the percentage of variance increased significantly to 62.2 %.

In fact, factor loadings observed in this study were similar to those seen in other studies with comparable objectives in relation to instrument development.[13-15] These outcomes have evidently demonstrated an adequate theoretical agreement with the corresponding proposed categories. For this reason, saturation values above 0.41 clearly reflected homogeneity in each of the five operationalized categories with the corresponding items (questions).

Previous studies[14,16] also evidenced a percentage of explained variance and eigenvalues that were similar to those of this study. This is a clear sign that the self-report scale displays construct validity, although further studies are required using other validation techniques, such as criterion validity with laboratory and/or field measurements.

In relation to reliability, in this study we used the Cronbach's alpha because of its close relation to the saturation values reported during the CFA process.[17] In this regard, acceptable reliability values in general ranged between 0.70 and 0.90.[18] Actually, this study reported a reliability between 0.71 and 0.76, which demonstrated the scale's moderate reproducibility.

Basically, several studies have used internal consistency as a criterion that is easily used and implemented to demonstrate instrument reliability; some studies have reported relatively similar values,[19,20] while others showed higher values.[13,14] In spite of this, the proposed instrument met the minimum requirements to reflect its reproducibility. Even at the time of developing the scale, simply written and easily understandable questions and the length of the questionnaire were taken into consideration because these factors helped to reduce bias, as described by Gregory.[21] Therefore, the instrument we developed was reliable in terms of internal consistency, although future studies may consider other criteria, such as testing-retesting reliability, to verify outcome stability.

In brief, given the adequate psychometric properties in terms of validity and reliability of the proposed self-report, in this study we used the LMS method to develop percentiles for sex and age. Curves were smoothed with this method, and even the extremes of percentiles were estimated more effectively compared to other methods.[22]

This new percentile-based tool may help professionals in the education, health, and sports sciences to identify, classify, and monitor sleep disorders among adolescent students. In this regard, the proposed self-report scale may be interpreted based on individual scores, with the highest value pointing to a severe sleep disorder and the lowest value indicating that there is no disorder at all.

Actually, several international studies, regardless of the instrument used, have demonstrated that insufficient sleep is associated with obesity and cardiovascular diseases,[23,24] as well as a poor academic performance, selective attention,[25] symptoms of depression and anxiety.[26,27]

Therefore, it has been suggested that sleep disorders may be more frequent among adolescents than adults.[28] So they should be diagnosed and monitored frequently for an early detection, especially within epidemiological contexts where the lack of time and sophisticated equipment and the restricted availability of qualified personnel hinder the possibility of assessing sleep disorders in an objective manner.

In fact, the proposed instrument and its respective percentiles may help to establish the clinical suspicion of sleep disorders in general, and it may even help to analyze how sleep progresses by category (SD, SA, BP, FF, and SU). It also provides valuable information on the development and specific variability of sleep.

In general, sleep-related percentiles are useful for health science professionals, especially those who study sleep problems in pediatric practice.[29] In addition, considering the five operationalized categories plotted using percentiles, they could be used in adolescents from other regions whose characteristics are similar to those included in this project.

A limitation of this study is that any investigation based on self-reports (questionnaires) is subject to bias because answers are subjective; however, to the extent possible, the basic validity and reliability requirements were met, which may have helped to assess sleep

problems in adolescent students.

Also, it was not possible to assess students' ethnic origin and socioeconomic status, although, in general –and in spite of such differences– studies have demonstrated the presence of sleep disorders in adolescents.[30]

The strengths of this study were that it included a large sample (selected in a probabilistic manner) and also that the instrument development considered five categories to measure sleep disorders comprehensively. Estimations may be done in the following link: http://www.reidebihu.net/, and readers may access three versions of the questionnaire (Spanish, English, and Portuguese).

CONCLUSIONS

The self-report developed to measure sleep disorders in adolescents is valid and reliable for its use in health, education, and sports science programs. Percentiles should be used to identify normal patterns and/or sleep disorders by sex and age, although, to confirm such outcomes, it is necessary to conduct longitudinal studies and administer the instrument to other ethnic groups from Chile and other countries with similar sociodemographic characteristics. ■

REFERENCES

1. Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends Neurosci*. 2008; 31(4):208-13.
2. Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*. 2010; 33(2):177-84.
3. Gamble AL, D'Rozario AL, Bartlett DJ, Williams S, et al. Adolescent Sleep Patterns and Night-Time Technology Use: Results of the Australian Broadcasting Corporation's Big Sleep Survey. *PLoS One*. 2014; 9(11):e111700.
4. Short MA, Gradisar M, Gill J, Camfferman D. Identifying Adolescent Sleep Problems. PLoS One. 2013; 8(9):e75301.
5. Owens J. Epidemiology of sleep disorders during childhood. In Sheldon S, Ferber R, Kryger M, (eds.). Principles and Practices of Pediatric Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.Págs.27-33.
6. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*. 1993; 16(3):258-62.
7. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, et al. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005; 33(2):157-63.
8. Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res*. 2006; 40(8):700-8.
9. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996; 5(4):251-61.
10. Meltzer LJ, Avis KT, Biggs S, Reynolds AC, et al. The Children's Report of Sleep Patterns (CRSP): a self-report measure of sleep for school-aged children. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(3):235-45.
11. Hysing M, Haugland S, Stormark K, Bøe T, et al. Sleep and school attendance in adolescence: Results from a large population-based study. *Scand J Public Health*. 2015; 43(1):2-9.
12. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(7244):1240-3.
13. Fernández-Jiménez E, Pérez-San-Gregorio MA, Taylor G, Bagby M, et al. Psychometric properties of a revised Spanish 20-item Toronto Alexithymia Scale adaptation in multiple sclerosis patients. *Int J Clin Health Psychol*. 2013; 13(3):226-34.
14. Cossio-Bolaños MA, Vasquez P, Luarte-Rocha C, Sulla-Torres J, et al. Evaluación de la autopercepción de la aptitud física y propuesta de normativas en adolescentes escolares chilenos: estudio EAPAF. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):319-28.
15. Simões C, Santos S, Biscaia B. Validation of the Portuguese version of the Personal Outcomes Scale. *Int J Clin Health Psychol*. 2016; 16(2):186-200.
16. Gómez-Campos R, Bersano-Benavides G, Luarte-Rocha C, Tumi Figueroa E, et al. Validación y propuesta normativa para la valoración de la preocupación por la alimentación de adolescentes chilenos: estudio EPACH. *Nutr Hosp*. 2016; 33(2):337-44.
17. Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. J Appl Psychol. 1993; 78(1):98-104.
18. Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2005; 34(4):572-80.
19. Gómez-Campos R, de Arruda M, Camargo C, Cossio Bolaños M. Confiabilidad de un cuestionario que valora la actividad física en adolescentes normopeso y con exceso de peso. *Nutr Hosp*. 2015; 31(5):2205-11.
20. Gómez-Campos R, de Arruda M, Sulla J, Alvear F, et al. Construcción de un instrumento para valorar la actitud a la obesidad en adolescentes. *Rev Chil Nutr*. 2015; 42(3):277-83.
21. Gregory RJ. Psychological testing: history, principles and applications. Boston: Allyn and Bacon; 1992.
22. Kułaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, et al. Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(5):599-609.
23. Wing YK, Li SX, Li A.M, Zhang J, et al. The effect of weekend and holiday sleep compensation on childhood overweight and obesity. *Pediatrics*. 2009; 124(5):e994-1000.
24. Hart CN, Cairns A, Jelalian E. Sleep and obesity in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(3):715-33.
25. Beebe DW. Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(3):649-65.
26. Chorney DB, Detweiler MF, Morris TL, Kuhun BR. The interplay of sleep disturbance, anxiety, and depression in children. *J Pediatr Psychol*. 2008; 33(4):339-48.
27. Gregory AM, Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2012; 16(2):129-36.
28. Hysing M, Sivertsen B, Morten-Stormark K, O´Connor R. Sleep problems and self-harm in adolescence. *Br J Psychiatry*. 2015; 207(4):306-12.
29. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo R. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003; 111(2):302-7.
30. Vilela TS, Bittencourt LR, Tufik S, Moreira GA. Factors influencing excessive daytime sleepiness in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 92(2):149-55.

Niveles de empatía en estudiantes de medicina de Córdoba, Argentina

Empathy in medical students of Córdoba, Argentina

Mg. María J. Ulloque[a], Dra. Silvina Villalba[a], Dra. Teresa Varela de Villalba[a], Méd. Esp. Adrián Fantini[a], Méd. Esp. Susana Quinteros[a] y Dr. Víctor Díaz-Narváez (PhD)[b]

RESUMEN

Introducción. La empatía en médicos es ventajosa para una mejor atención del paciente y resolución de estados patológicos, y se considera relevante en la formación profesional.

Objetivo. Medir los niveles de empatía y de sus componentes en estudiantes de Medicina, en Córdoba, Argentina.

Métodos. Se realizó un estudio exploratorio, de corte transversal. Se aplicó la escala de empatía médica de Jefferson, versión en español, para estudiantes de Ciencias de la Salud (versión S), validada en México y Chile, y adaptada culturalmente a Argentina por criterio de jueces. Se utilizó un análisis de varianza modelo III bifactorial para evaluar diferencias de las medias entre años académicos, géneros y la interacción entre estos factores.

Resultados. Población: 306/497 estudiantes, de 1º a 5º año evaluados en noviembre de 2016. La muestra se estratificó por año académico y por género. Se encontraron diferencias significativas de la empatía en general y en el cuidado compasivo en ambos factores. Estos aumentaron a través de los años (mayor en quinto y menor en primero) y las mujeres tuvieron mayores valores que los hombres en la empatía y en el cuidado con compasión.

Conclusión. Los niveles de empatía en general y, particularmente, del componente cuidado compasivo registraron aumento de primero a quinto año (mayor en mujeres que en hombres), lo que evidenció un creciente desarrollo del componente afectivo de la empatía. El porcentaje de crecimiento de la empatía en general y de los componentes vinculados a sus aspectos cognitivos registró escaso nivel de desarrollo.

Palabras clave: *capacitación profesional, medicina, estudiantes, empatía.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.81
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.81

Cómo citar: Ulloque MJ, Villalba S, Varela de Villalba T, Fantini A, et al. Niveles de empatía en estudiantes de medicina de Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(2):81-86.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.
b. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Atacama, Copiapó, III Región, Chile

Correspondencia:
Mg. María J. Ulloque: mjulloque@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Universidad Católica de Córdoba, Argentina, Secretaría de Investigación, código del proyecto: 80020150200082CC.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-12-2017
Aceptado: 15-8-2018

INTRODUCCIÓN

Se ha enunciado que la empatía es la síntesis de dos componentes esenciales:[1] uno cognitivo, la habilidad para comprender la experiencia y los sentimientos de otras personas y la capacidad de observar y entender el mundo desde la perspectiva del otro, y uno emocional, que relaciona el aspecto afectivo con la aptitud de unirse a las experiencias de otros.[2,3] La contribución de los determinantes sociales a la salud individual como colectiva adquiere cada vez mayor relevancia en los planes de estudio de la educación médica y el necesario involucramiento de los estudiantes en la atención de los grupos vulnerables. Se reconoce la empatía como una forma de vincular a los estudiantes con los pacientes, pero aún existe escasa evidencia acerca de cómo desarrollar esta aptitud en los estudiantes a favor de las poblaciones.[4]

En los tiempos actuales, numerosos factores influyen en el actuar de los profesionales médicos: la crisis económica, el excesivo tecnicismo, la burocratización, que aportan explicación al declive de los valores de empatía, integridad, solidaridad, altruismo o la confidencialidad.[5] Estudios publicados muestran las ventajas de un trato empático en los médicos para una mejor atención del paciente[6,7] y, cuando la relación médico-paciente es positiva, la posibilidad de la solución del estado patológico o el mantenimiento del estado de salud aumenta y constituye, por lo tanto, uno de los elementos fundamentales en la práctica médica.[7,8] Se destaca la importancia del desarrollo de la

empatía en la medicina pediátrica, ya que aporta a una relación médico-paciente-familia más favorable y, consecuentemente, a una mejora de la calidad asistencial, que logra un papel activo en el cuidado y en la recuperación de la salud del paciente niño.[9]

La empatía y sus componentes en los estudiantes de Medicina se ha estudiado en diferentes países de Europa, de Asia, de Latinoamérica y en Estados Unidos;[1,2,4,6,7,10-16] sin embargo, no se han publicado estudios sobre cómo opera en los estudiantes de Medicina en Universidades de Argentina.

El objetivo del presente estudio fue medir los niveles de empatía y de sus componentes en estudiantes de Medicina de Córdoba, Argentina.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio, de corte transversal, en el marco de las normas de Helsinki. La población estuvo constituida por estudiantes de primero a quinto año académico de la carrera de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba (UCC), Argentina. La recolección de datos se realizó en junio de 2016. Se aplicó la escala de empatía médica de Jefferson (EEMJ) en la versión en español para estudiantes de Medicina (versión S), validada en México y en Chile,[17,18] y adaptada culturalmente a Argentina por criterio de jueces[19] y que fue empleada en el trabajo realizado por Díaz et al.[6] Además del constructo de empatía en general (E), fueron analizados los tres componentes o dimensiones que lo contienen: cuidado compasivo (CC), toma de perspectiva (TP) y habilidad para ponerse en los zapatos de los otros (HPZO). La aplicación fue confidencial (operador neutral), con la firma previa del consentimiento informado. La comprensión de los estudiantes de la escala adaptada culturalmente se realizó mediante una prueba piloto. Los datos fueron sometidos a pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y de homocedasticidad (Levene). Se estimó la confiabilidad interna de los datos mediante el alfa de Cronbach general y los valores de este estadígrafo en la medida en que se eliminaban cada uno de los elementos (preguntas), coeficiente de correlación intraclase, T2 de Hotelling y prueba de no aditividad de Tukey. Se estimaron la media y la desviación estándar. Se aplicó un análisis de varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) bifactorial (modelo III) con el objeto de encontrar diferencias de las medias entre los años académicos, entre los géneros y en la interacción de estos dos factores. Los datos fueron descritos mediante gráficos aritméticos simples y procesados mediante el programa estadístico SPSS 22.0®. Se consideró el porcentaje de crecimiento (PC) como el cociente entre dos magnitudes: a) la diferencia efectiva entre los puntajes observados de estudiantes de quinto año menos el puntaje de los estudiantes de primer año (D1) con respecto a b) la diferencia posible entre el mayor valor de empatía que permite el instrumento (140) con respecto al valor efectivo de la empatía de los estudiantes de primer año (D2): PC= D1/D2. El PC es un indicador que muestra el grado de avance de los niveles de empatía que son posibles de observar en los estudios transversales y longitudinales. El nivel de significación utilizado fue de $\alpha \leq 0,05$ y $\beta < 0,20$ en todos los casos.

RESULTADOS

La población estuvo constituida por 497 estudiantes de Medicina y se estudió una muestra de 306 (el 61,57 % del total). En esta, se encontró la siguiente estratificación por año académico: primero= 49; segundo= 40; tercero= 95; cuarto= 46 y quinto= 76. En el factor género, la distribución fue femenino= 195 y masculino= 111. No se trabajó con el total de los estudiantes debido a lo siguiente: a) ausencia y atrasos en la llegada a las clases (125 estudiantes) en el momento de la aplicación del instrumento; b) instrumentos no respondidos por completo (36 estudiantes); c) no aceptaron participar voluntariamente (30 estudiantes). No se repitió la aplicación a los estudiantes faltantes para evitar una posible contaminación de las respuestas. Los resultados de la estimación de la media y la desviación estándar de las variables en estudio y el tamaño de la muestra para cada nivel y combinación de los niveles de los dos factores estudiados en la empatía en general y en cada uno de sus componentes se muestran en la *Tabla 1*.

Las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene no fueron significativas ($p > 0,05$); los datos se distribuyeron en forma normal y existió homocedasticidad. El alfa de Cronbach fue satisfactorio (sin tipificar= 0,766 y tipificados= 0,789), de lo cual se infirió que los datos tenían confiabilidad interna. El valor del alfa de Cronbach total, si se eliminaba un elemento (pregunta), fluctuó entre 0,744 y 0,777, y se infirió que la prueba demostraba confiabilidad, independientemente de que se eliminara uno los elementos. El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,766 ($F= 4,27$; $p= 0,001$), lo cual ratificó la buena confiabilidad de los datos. La

prueba T2 de Hotelling (F= 114,3; p= 0,001) y de no aditividad de Tukey (F= 10,32; p= 0,001) permitió, en el primer caso, inferir que las medias de las preguntas eran diferentes entre sí. Esto demostró que no todas aportaban por igual a la media global (5,64) y expuso la variabilidad entre las respuestas del instrumento. En el segundo caso, se infirió que no existía carácter aditivo en los datos (exigía un aumento de la muestra) y se demostró que los métodos empleados para su análisis fueron los correctos.

En la *Tabla 2*, se presentan los resultados del ANOVA aplicado a la empatía y a cada uno de sus componentes. Se observó que, en E, fue

Tabla 1. *Estimación de los puntajes de la escala de empatía en general (y de cada uno de sus componentes) según el año académico y el género*

Año académico	Género	Empatía		Cuidado compasivo		Toma de perspectiva		Habilidad para ponerse en los zapatos de otros		n
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Primero	Femenino	111,63	8,650	42,26	4,667	58,69	6,328	10,69	2,938	35
	Masculino	106,71	11,678	39,21	6,542	57,79	5,309	9,71	2,840	14
	Total	110,22	9,745	41,39	5,381	58,43	6,014	10,41	2,915	49
Segundo	Femenino	110,62	10,265	41,65	5,051	57,77	6,901	11,19	2,638	26
	Masculino	107,93	13,135	41,21	4,995	55,29	8,713	11,43	3,413	14
	Total	109,68	11,258	41,50	4,972	56,90	7,568	11,28	2,891	40
Tercero	Femenino	115,27	9,216	43,97	4,980	59,86	6,278	11,44	3,143	66
	Masculino	108,38	10,818	40,41	5,852	57,79	8,028	10,17	3,413	29
	Total	113,17	10,187	42,88	5,483	59,23	6,883	11,05	3,263	95
Cuarto	Femenino	114,31	16,323	43,62	7,514	60,41	8,588	10,28	2,750	29
	Masculino	114,29	10,815	43,00	6,364	60,29	4,767	11,00	3,221	17
	Total	114,30	14,400	43,39	7,044	60,37	7,347	10,54	2,919	46
Quinto	Femenino	117,77	9,097	44,85	3,964	61,56	5,734	11,36	2,951	39
	Masculino	111,86	14,281	42,51	6,569	58,65	8,908	10,70	3,439	37
	Total	114,89	12,192	43,71	5,482	60,14	7,543	11,04	3,193	76
Total	Femenino	114,35	10,755	43,48	5,274	59,79	6,701	11,08	2,950	195
	Masculino	110,18	12,516	41,46	6,198	58,14	7,738	10,58	3,307	111
	Total	112,84	11,581	42,75	5,700	59,20	7,127	10,90	3,089	306

DE: desviación estándar.

Tabla 2. *Resultados de la relación de empatía en general y de sus componentes según el año académico y el género*

Empatía general	F	(p)	Eta-cuadrado	Potencia
AA	2,73	0,029	0,036	0,752
G	8,05	0,005	0,026	0,807
AA*G	0,777	0,541	0,010	0,249
Cuidado con compasión				
AA	2,45	0,045	0,032	0,788
G	7,91	0,005	0,026	0,801
AA*G	0,796	0,529	0,011	0,254
Toma de perspectiva				
AA	2,097	0,081	0,028	0,620
G	3,553	0,060	0,012	0,468
AA*G	0,336	0,854	0,005	0,126
Ponerse en los zapatos de los otros				
AA	0,758	0,554	0,010	0,243
G	0,966	0,326	0,003	0,165
AA*G	0,926	0,449	0,012	0,293

(p) probabilidad de cometer el error de tipo i.
* Símbolo de interacción entre los factores AA y G.
AA: año académico; G: género.

significativo el factor AA (F= 2,73; p= 0,029); el mayor valor fue en quinto año y el menor en segundo (*Tabla 1, Figura 1. a*); el valor de eta-cuadrado (0,036) y la potencia observada (0,752) fue satisfactoria; en el factor G, se encontraron diferencias altamente significativas (F= 8,05; p= 0,005) y la media fue mayor en las mujeres que en los hombres (*Tabla 1*); el eta-cuadrado fue de 0,026 y la potencia, de 0,807, y ambos valores fueron satisfactorios. En el componente CC, se encontraron diferencias significativas en el factor AA (F= 2,45; p= 0,045), en el que el mayor valor se registró en quinto año y el menor, en primer año; el valor de eta-cuadrado (0,032) y la potencia observada (0,788) fueron satisfactorios. En G, se encontraron diferencias altamente significativas (F= 7,91; p= 0,005), en el que el mayor valor se registró en las mujeres (*Tabla 1, Figura 1. b*). En el componente TP, se observó que el ANOVA no encontró diferencias significativas en ninguno de los factores ni en la interacción; por lo tanto, no hubo diferencias entre hombres y mujeres ni entre los cursos estudiados (*Tabla 1, Figura 1. c*). Por último, en el componente HPZO, se encontró la misma situación que en el componente anteriormente analizado (*Tabla 1, Figura 1. d*). Los resultados encontrados demandaron ser discutidos con cautela, especialmente cuando el valor de eta-cuadrado y de potencia no fue del todo satisfactorio.

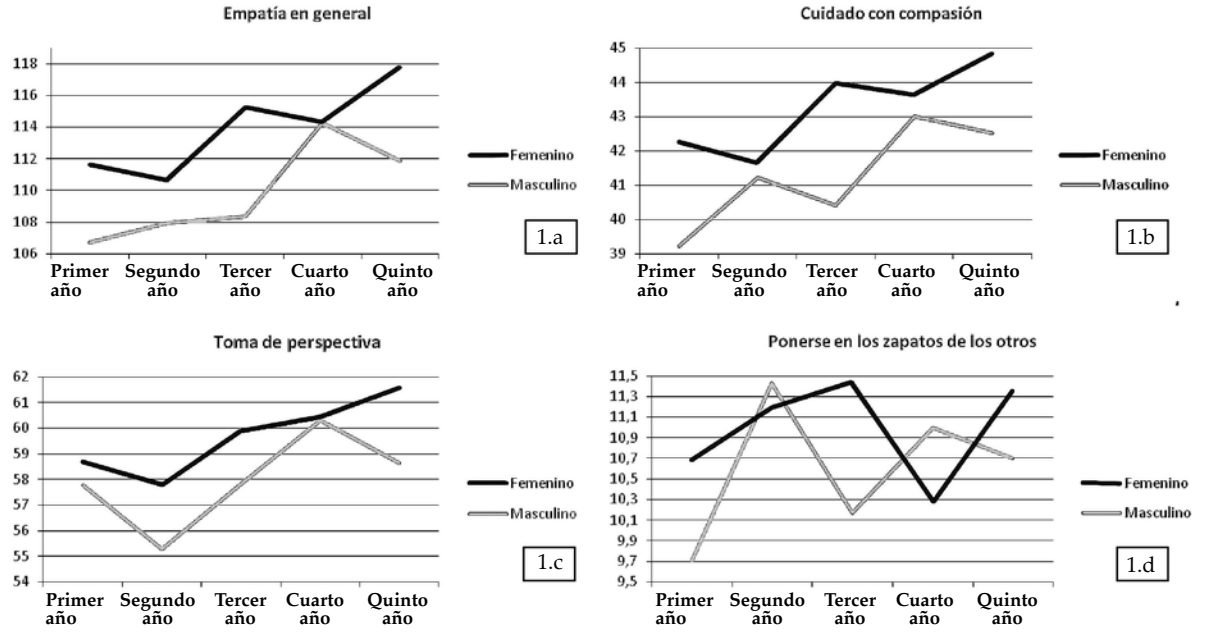
La estimación del PC de E de los estudiantes de primer año fue de 30,83 (140-109,17): la diferencia entre la empatía de los estudiantes de quinto con respecto a los de primer año (114,82-100,17) fue de 5,65 puntos, es decir, solo fue cubierto un 18,33 % de su potencial total de crecimiento posible.

El PC en el componente CC en los estudiantes de primer año fue de 5,29 (49-43,71): la diferencia entre la empatía de los estudiantes de quinto con respecto a los de primer año (43,71-41,39) fue de 2,32 puntos, es decir, fue cubierto un 43,86 % del potencial de crecimiento posible de este componente.

En relación con el componente TP, se observó que el potencial de crecimiento fue de 9,86 puntos (70-60,14): la diferencia entre primero y quinto año fue de 1,71 (60,14-58,43); como consecuencia, el potencial de crecimiento en este componente fue de un 17,34 %. Por último, se observó que, en el componente HPZO, el potencial de crecimiento fue de 9,96 (21-11,04); por lo tanto, el porcentaje de cobertura del potencial de crecimiento total fue de un 0,63 %.

En la *Figura 1* (1. a-1. d), se muestra gráficamente el comportamiento de las medias de

FIGURA 1. *Distribución de los niveles de empatía en general y de cada uno de los componentes en los factores año académico y género*



los niveles de los factores AA y G. Se manifiesta el aumento de los niveles de empatía y CC a través de los años académicos y se observan las diferencias de este crecimiento entre los géneros estudiados. Desde luego, este comportamiento es analizado sobre la base de que existen solo diferencias estadísticas entre los géneros en E y CC.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio evidencian que las mujeres presentaron valores superiores a los hombres en E y en el componente CC (diferencias significativas) y solo difieren en valores absolutos en el componente TP y HPZO. Los niveles más altos observados en el componente CC, vinculado a lo emocional, implican la existencia de una base compasiva en los estudiantes. Otros estudios realizados en distintas carreras de diversas Universidades y países de Latinoamérica relataron esta diferencia entre géneros en favor de las mujeres.[6,10,17,20-23] El estudio de Varela et al.,[19] halló, asimismo, esta diferencia en estudiantes de Odontología en Universidades estudiadas en América Latina.

Además, la empatía registró un aumento conforme al avance en los años académicos. Estos resultados concordaron con los obtenidos por Erazo et al.,[24] y Howard et al.,[25] en estudiantes de Odontología, en los que la empatía aumentó hacia los últimos años de la carrera, mientras que difirieron de los resultados en estudiantes de Medicina publicados por Hojat et al.,[11] y Díaz-Narváez et al.,[6] que observaron la existencia del proceso de erosión empática (disminución de los valores de la empatía a medida que aumentaba el curso estudiado). Silva et al.,[20]encontró que los años de estudio no afectaron los niveles empáticos de los estudiantes de República Dominicana. El estudio de Varela et al.,[19] en estudiantes de Odontología de la UCC encontró una tendencia ascendente de los niveles y componentes de empatía hasta 3er año, disminución en 4º año y luego aumento en 5º, a excepción del componente HPZO, el cual disminuyó a través de los años académicos.

Como se enunció anteriormente, la empatía resulta de la síntesis de dos componentes, el cognitivo y el emocional. La habilidad para comprender la experiencia y los sentimientos de otras personas y la capacidad de observar y entender el mundo desde la perspectiva del otro están relacionadas con el componente cognitivo, y el aspecto afectivo está relacionado con la aptitud de unirse a las experiencias de otros,[1] aunque esta disección del concepto tiene un propósito estrictamente analítico[16] En las diferencias estadísticas encontradas en el componente CC, el factor AA reflejó un aumento de este y la estimación del crecimiento fue de un 43,86 % de su potencial total posible, mayor que el resto de los componentes. Coincidieron con los estudios de Díaz-Narváez et al.[1] Calzadilla-Nuñez[16] postuló que la compasión estaba muy asociada con la moral; que la combinación de las emociones y la moral estaba estrechamente relacionada con la compasión y que los sujetos dotados de altos fundamentos morales y rodeados de una cultura de principios establecidos de respeto y consideración de los otros no deberían experimentar cambios en este componente, especialmente, una disminución en la empatía causada por la presencia de sufrimiento, según se había postulado en las líneas de investigación que afirmaban que ocurría "erosión de la empatía conforme se avanzaba en los años académicos".[11]

Los resultados del presente estudio manifestaron una tendencia al aumento del componente afectivo de la empatía. Estos hallazgos estarían poniendo en evidencia una base empática del plano emocional de importante valor y la necesidad de desarrollar los componentes cognitivos a través de acciones específicas vinculadas al plan de estudios. Este aspecto es estimulado durante el trayecto formativo de los estudiantes, en tanto participan en actividades y propuestas vinculadas a voluntariados, pastoral universitaria, proyectos de proyección social y asignaturas específicas. Se trabaja el contacto directo con los pacientes –y, por lo tanto, con el sufrimiento humano de una manera vivencial y no teórica– desde los inicios de la carrera, tanto en espacios de abordaje individual como familiar-grupal, lo que aporta a la conexión emocional.

Los componentes relacionados con lo cognitivo (TP y HPZO) registraron bajos niveles, como escasos niveles de cobertura de su PC.

La empatía es el resultado del desarrollo evolutivo y ontogénico de sujetos que interactúan con el medioambiente: puede haber factores particulares que abarcan y modulan la empatía en interacción con factores ontogénicos específicos de cada sujeto, ya que se ha observado la presencia de varios factores que afectan la determinación de la respuesta empática.[16] Será necesario avanzar en un proceso indagatorio de estos factores con el propósito de completar el diagnóstico empático y el comportamiento de sus niveles en el factor

género y años académicos. Calzadilla-Nuñez et al.,[16] postulan que el proceso de diagnóstico ayudará a identificar si la empatía general, o uno de sus componentes, está en proceso de desarrollo, se ha detenido o simplemente ha declinado, todo lo cual puede guiar la estrategia de respuesta pedagógica para aumentar los niveles de empatía. Estos resultados, finalmente, entregan información que permitirá trabajar estrategias específicas para promover el desarrollo de este atributo en la formación profesional del estudiante.

CONCLUSIONES

Los niveles de la empatía en general y, particularmente, del componente cuidado compasivo registraron un aumento de primero a quinto año (mayor en mujeres que en hombres), lo que evidenció un creciente desarrollo del componente afectivo de la empatía. El potencial de crecimiento de la empatía en general y de los componentes vinculados a sus aspectos cognitivos registró escaso nivel de desarrollo. ■

REFERENCIAS

1. Díaz-Narváez VP, Alonso-Palacio LM, Caro SE, Silva M, et al. Compassionate Care, Component of the Construct Empathy in Medical Students in Colombia and Dominican Republic. *Acta Med Mediterr.* 2017; 33:115-21.
2. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, Cohen MJM, et al. The Jefferson Scale of Physician Empathy: Development and Preliminary Psychometric Data. *Educ Psychol Meas*. 2001; 61(2):349-65.
3. Gallangher HL, Frith CD. Functional imaging of "theory of mind". *Trends Cogn Sci*. 2003; 7(2):77-83.
4. Wellberry C, Saunders PA, Kureshi S, Visconti A. Medical Students' Empathy for Vulnerable Groups: Results From a Survey and Reflective Writing Assignment. *Acad Med.* 2017; 92(12):1709-14.
5. Martínez González C, Tasso Cereceda M, Sánchez Jacob M, Riaño Galán I. Pediatras sólidos en tiempos líquidos. Reanimando la profesionalidad. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86(6):354.e1-4.
6. Díaz-Narváez VP, Alonso Palacio LM, Caro SE, Silva MG, et al. Orientación empática de estudiantes de medicina en tres universidades de Barranquilla, Colombia y en una universidad de la Republica Dominicana. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(1):41-9.
7. Mangione S, Kane GC, Caruso JW, Gonnella JS, et al. Assessment of empathy in different years of internal medicine training. *Med Teach.* 2002; 24(4):370-3.
8. Díaz-Narváez VP, Muñoz-Gámbaro G, Duarte-Gómez N, Reyes-Martínez MC, et al. Empatía en estudiantes de enfermería de la Universidad. Mayor, Sede Temuco, IX región, Chile. *Aquichan.* 2014; 14(3):388-402.
9. Cruz Hernández M. Un renovado reto en la formación pediátrica: la relación médico-paciente familia. *Educ Med.* 2004; 7(4):119-24.
10. Bilbao JL, Iglesias JE, Díaz-Narváez VP, Crespo-Camacho E, et al. Orientación empática en estudiantes de medicina de las Universidades Libre y San Martin, Barranquilla, Colombia. Investigación original. *Rev Fac Med.* 2015; 63(4):657-63.
11. Hojat M, Vergare M, Maxwell K, Brainard G, et al. The devil is the third year: a longitudinal study of erosion of empathy in medical school. *Acad Med*. 2009; 84(9):1182-91.
12. Chen D, Lew R, Hershman W, Orlander J. A Cross-sectional Measurement of Medical Student Empathy. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(10):1434-8.
13. Roh MS, Hahm B, Lee DH, Suh DH. Evaluation of Empathy Among Korean Medical Students: A Cross-Sectional Study Using the Korean Version of the Jefferson Scale of Physician Empathy. *Teach Learn Med*. 2010; 22(3):167-71.
14. Magalhães E, Salgueira AP, Costa P, Costa MJ. Empathy in senior year and first year medical students: a cross-sectional study. *BMC Med Educ*. 2011; 11:52.
15. Tavakol S, Dennick R, Tavakol M. Empathy in UK medical year and specialty interest. *Educ Prim Care.* 2011; 22(5):297-303.
16. Calzadilla-Núñez A, Díaz-Narváez VP, Dávila Pontón Y, Aguilera-Muñoz J, et al. Erosión empática durante la formación médica según el género. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(6):556-61.
17. Carrasco DE, Bustos A, Díaz–Narváez V. Orientación empática en estudiantes de odontología chilenos. *Rev Estomatol Herediana.* 2012; 22(3):145-51.
18. Alcorta-Garza A, González-Guerrero JF, Tavitas-Herrera SE, Rodríguez-Lara FJ, et al. Validación de la Escala de Empatía Médica de Jefferson en Estudiantes de Medicina Mexicanos. *Salud Ment (Mex).* 2005; 28(5):57-63.
19. Varela T, Villaba R, Gargantini P, Quinteros S, et al. Niveles de orientación empática en estudiantes de Odontología de la Universidad Católica de Córdoba, Argentina (UCC). *Claves Odontol*. 2012; 19(70):15-22.
20. Silva M, Arboleda Castillo J, Díaz-Narváez VP. Orientación empática en estudiantes de odontología de la Universidad Central del Este. *Odontoestomatología*. 2013; 15(22):24-33.
21. Bullen M, Salazar L, Díaz-Narváez VP. Orientación empática en estudiantes de odontología de la Universidad de Panamá (República de Panamá). *Salud, Barranquilla.* 2015; 31(2):266-75.
22. Díaz-Narváez VP, Salas-Alarcón D, Bracho-Milic F, Ocaranza-Ozímica J. Empatía en estudiantes de Kinesiología. Universidad Mayor, sede Temuco, Chile. *Revista Ciencias de la Salud*. 2015; 13(3):383-93.
23. Rivera Ugalde I, Arratia Bulboa R, Zamorano Arancibia A, Díaz Narváez VP. Evaluación del nivel de orientación empática en alumnos de odontología. *Salud Uninorte*. 2011; 27(1):63-72.
24. Díaz-Narváez VP, Erazo Coronado AM, Bilbao JL, González F, et al. Empathy Level of Dental Student of Central America and the Caribbean. *Health.* 2015; 7(12):1678-86.
25. Howard Mora M, Navarro Rodríguez S, Rivera Ugalde I, Zamorano Arancibia A, et al. Medición del nivel de orientación empática en el estudiantado de la Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica. *Publicación Científica Facultad de Odontología UCR.* 2013; 15:21-9.

Empathy in medical students of Córdoba, Argentina

María J. Ulloque, Magister[a], *Silvina Villalba, M.D.*[a], *Teresa Varela de Villalba, M.D.*[a], *Adrián Fantini, Medical Specialist*[a], *Susana Quinteros, Medical Specialist*[a] *and Víctor Díaz-Narváez, PhD.*[b]

ABSTRACT

Introduction. Physicians' empathy is an advantage for a better patient care and resolution of disease, and is considered a relevant part of professional training.

Objective. To measure the level of empathy and its components in medical students of the city of Córdoba, Argentina.

Methods. This was an exploratory, cross-sectional study. The Jefferson Scale of Physician Empathy was administered, in its Spanish version for health sciences students (version S), validated in Mexico and Chile, and culturally adapted to Argentina based on experts' opinion. A two-factor analysis of variance (model III) was used to assess mean differences between sexes and school years, and the interaction between these factors.

Results. 306/497 students from first through fifth year assessed in November 2016. The sample was stratified by school year and sex. Significant differences were observed in overall empathy and in compassionate care in both factors. These differences increased over the years (higher among fifth year students and lower among first year ones), and women showed higher values than men in terms of empathy and compassionate care.

Conclusion. Overall empathy, and the compassionate care component specifically, increased from first through fifth year (and were higher among women compared to men), which evidenced the progressive development of the affective component of empathy. The percentage of development of overall empathy and the cognitive components showed little progression.

Key words: *professional training, medicine, students, empathy.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.81

To cite: Ulloque MJ, Villalba S, Varela de Villalba T, Fantini A, et al. Empathy in medical students of Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):81-86.

a. School of Health Sciences, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.
b. School of Health Sciences, Universidad de Atacama, Copiapó, Region III, Chile.

E-mail address:
María J. Ulloque: Magister: mjulloque@yahoo.com.ar

Funding:
Universidad Católica de Córdoba, Argentina, Research Secretariat, project code: 80020150200082CC.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-19-2017
Accepted: 8-15-2018

INTRODUCTION

Empathy has been described as the synthesis of two core components:[1] cognitive empathy, which is the ability to understand the experience and feelings of other people and the capability to observe and understand the world from another person's perspective, and emotional empathy, which relates the affective aspect to the ability to share the experiences of others.[2,3] The contribution of social determinants to both individual and collective health has been gaining relevance in medical training programs, together with students' involvement in the care of vulnerable populations. Empathy is recognized as a manner of binding students and patients together, but there is still scarce evidence on how to help students develop such skill in favor of these populations.[4]

At present, numerous factors have an effect on health care providers' practice: the economic crisis, excessive technicality, and bureaucracy, which account for the deterioration in empathy, integrity, solidarity, altruism or confidentiality.[5] Published studies have demonstrated the advantages of physicians' empathetic manner for a better patient care[6,7] and, when the patient-doctor relationship is positive, there are more possibilities of disease resolution or maintenance of health status; therefore, this is an essential element in medical practice.[7,8] It is worth noting the importance of developing empathy in pediatrics because it contributes to a more favorable doctor-patient-family relationship and, therefore, an improved health care, thus playing an

active role in a pediatric patient's health care and recovery.[9]

Medical students' empathy, and its components, have been assessed in different countries of Europe, Asia, Latin America and also in the United States of America;[1,2,4,6,7,10-16] however, no studies have been published on how they work in medical students attending Argentine universities.

The objective of this study was to measure the level of empathy and its components in medical students of the city of Córdoba, Argentina.

POPULATION AND METHODS

This was an exploratory, cross-sectional study conducted in the context of the Helsinki guidelines. The population was made up of students from the first through fifth year of the school of Medicine of Universidad Católica de Córdoba (UCC), Argentina. Data were collected in June 2016. The Jefferson Scale of Physician Empathy (JSPE) was administered, in the Spanish version for medical students (version S), which had been validated in Mexico and Chile,[17,18] and culturally adapted to Argentina based on experts' opinion,[19] which had also been used in the study by Díaz et al.[6] In addition to the construct of overall empathy (E), its three components or domains were analyzed: compassionate care (CC), perspective taking (PT), and ability to stand in someone else's shoes (ASSES). The scale was administered confidentially (neutral operator), once participants had signed the informed consent. Students' comprehension of the culturally adapted scale was pilot-tested. Data were tested for normality (Kolmogorov-Smirnov) and homoscedasticity (Levene). The internal reliability of data was measured using the total Cronbach's alpha and this statistics' values as each element was removed (questions), an intraclass correlation coefficient, Hotelling's T^2 distribution, and Tukey's test of non-additivity were estimated. The mean and standard deviation were also estimated. A two-factor analysis of variance (ANOVA) (model III) was done to establish mean differences between sexes and school years, and the interaction between these two factors. Data were described using single arithmetic diagrams and processed with the SPSS 22.0® statistical software. The percentage of development (PD) was considered the quotient between two magnitudes: a) the effective difference between the scores observed in fifth year students minus the score observed in first year students (D1) compared to b) the possible difference between the highest empathy value permitted by the scale (140) in relation to the effective empathy value among first year students (D2): PD = D1/D2. The PD is an indicator that shows the extent of progression in empathy levels that may be observed in cross-sectional and longitudinal studies. The significance level was established at $\alpha \leq 0.05$ and $\beta \leq 0.20$ in all cases.

RESULTS

The population was made up of 497 medical students; a sample of 306 was analyzed (61.57 % of the total). The sample stratified by school year was as follows: first year = 49, second year = 40, third year = 95, fourth year = 46, and fifth year = 76. In terms of sex, the sample was distributed into 195 female students and 111 male students. The total student population was not analyzed because a) they were absent or late for class (125 students) on the day the scale was administered, b) the instruments were not fully completed (36 students); or c) they did not agree to participate voluntarily (30 students). The scale was not administered to students who were absent to prevent any potential answer contamination. The results of the mean and standard deviation of the study outcome measures and the sample size for each level and combination of the two factors that were analyzed for overall empathy and each of its components are shown in *Table 1*.

The Kolmogorov-Smirnov test and the Levene test were not significant ($p > 0.05$); data were distributed normally and showed homoscedasticity. Cronbach's alpha values were satisfactory (non-typified = 0.766; typified = 0.789), and this suggested that data displayed internal reliability. The total Cronbach's alpha value, if an element (question) was removed, ranged between 0.744 and 0.777; and it was inferred that the test showed a high reliability, regardless of the removal of any element. The intraclass correlation coefficient was 0.766 ($F = 4.27$, $p = 0.001$), which confirmed that data were adequately reliable. Hotelling's T^2 test ($F = 114.3$, $p = 0.001$) and Tukey's test of non-additivity ($F = 10.32$, $p = 0.001$) allowed to infer, in the first case, that the mean values of questions differed from one another. This demonstrated that not all questions provided the same value to the overall mean (5.64) and showed variability among the answers of the scale. In the second case, it was inferred that data showed no additive effect (it

required a sample increase); the methods used for analysis proved to be adequate.

Table 2 shows the ANOVA results applied to empathy and each of its components. It was observed that, for E, the school year (SY) factor was significant (F = 2.73, $p = 0.029$); the highest value was observed in fifth year and the lowest one, in second year (*Table 1, Figure 1.a*); the Eta-squared (0.036) and the observed power (0.752) were satisfactory; the sex (S) factor showed highly significant differences (F = 8.05, $p = 0.005$) and the mean value was higher among women than men (*Table 1*); the Eta-squared value was 0.026 and the power, 0.807, and both values were satisfactory. For the CC component, significant differences were observed in the SY factor (F = 2.45, $p = 0.045$); the highest value was recorded in fifth year students and the lowest one, in first year students; the Eta-squared (0.032) and the observed power (0.788) were satisfactory. In

TABLE 1. *Estimation of scores for overall empathy (and each of its components) by school year and sex*

School year	Sex	Empathy		Compassionate care		Perspective taking		Ability to stand in someone else's shoes		n
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
First	Female	111.63	8.650	42.26	4.667	58.69	6.328	10.69	2.938	35
	Male	106.71	11.678	39.21	6.542	57.79	5.309	9.71	2.840	14
	Total	110.22	9.745	41.39	5.381	58.43	6.014	10.41	2.915	49
Second	Female	110.62	10.265	41.65	5.051	57.77	6.901	11.19	2.638	26
	Male	107.93	13.135	41.21	4.995	55.29	8.713	11.43	3.413	14
	Total	109.68	11.258	41.50	4.972	56.90	7.568	11.28	2.891	40
Third	Female	115.27	9.216	43.97	4.980	59.86	6.278	11.44	3.143	66
	Male	108.38	10.818	40.41	5.852	57.79	8.028	10.17	3.413	29
	Total	113.17	10.187	42.88	5.483	59.23	6.883	11.05	3.263	95
Fourth	Female	114.31	16.323	43.62	7.514	60.41	8.588	10.28	2.750	29
	Male	114.29	10.815	43.00	6.364	60.29	4.767	11.00	3.221	17
	Total	114.30	14.400	43.39	7.044	60.37	7.347	10.54	2.919	46
Fifth	Female	117.77	9.097	44.85	3.964	61.56	5.734	11.36	2.951	39
	Male	111.86	14.281	42.51	6.569	58.65	8.908	10.70	3.439	37
	Total	114.89	12.192	43.71	5.482	60.14	7.543	11.04	3.193	76
Total	Female	114.35	10.755	43.48	5.274	59.79	6.701	11.08	2.950	195
	Male	110.18	12.516	41.46	6.198	58.14	7.738	10.58	3.307	111
	Total	112.84	11.581	42.75	5.700	59.20	7.127	10.90	3.089	306

SD: standard deviation.

TABLE 2. *Results of the relationship of overall empathy and each of its components by school year and sex*

Overall empathy	F	(p)	Eta-squared	Power
SY	2.73	0.029	0.036	0.752
S	8.05	0.005	0.026	0.807
SY*S	0.777	0.541	0.010	0.249
Compassionate care				
SY	2.45	0.045	0.032	0.788
S	7.91	0.005	0.026	0.801
SY*S	0.796	0.529	0.011	0.254
Perspective taking				
SY	2.097	0.081	0.028	0.620
S	3.553	0.060	0.012	0.468
SY*S	0.336	0.854	0.005	0.126
Standing in someone else's shoes				
SY	0.758	0.554	0.010	0.243
S	0.966	0.326	0.003	0.165
SY*S	0.926	0.449	0.012	0.293

(p) Probability of making a type I error.
* Symbol for the interaction between SY and S.
SY: school year; S: sex.

relation to S, highly significant differences were observed (F = 7.91, p = 0.005), and the highest value was recorded in women (*Table 1, Figure 1.b*). For the PT component, the ANOVA showed no significant differences in any of the factors or the interaction; therefore, no differences were observed between men and women and among the school years (*Table 1, Figure 1.c*). Lastly, the situation for the ASSES component was similar to that of the component analyzed above (*Table 1, Figure 1.d*). Results observed here should be interpreted with caution, especially when the Eta-squared and the power values were not entirely satisfactory.

The PD of E in first year students was estimated to be 30.83 (140-109.17): the difference in empathy between fifth and first year students (114.82-100.17) was 5.65 points; this means that only 18.33 % of the total possible development potential was covered.

The PD of the CC component in first year students was estimated to be 5.29 (49-43.71): the difference in empathy between fifth and first year students (43.71-41.39) was 2.32 points; this means that only 43.86 % of the total possible development potential was covered.

The development potential of the PT component was observed to be 9.86 points (70-60.14): the difference between first and fifth year students (60.14-58.43) was 1.71 points; as a result, the development potential of this component was 17.34 %. Lastly, it was observed that for the ASSES component, the development potential was 9.96 (21-11.04); therefore, the percentage of coverage of the total development potential was 0.63 %.

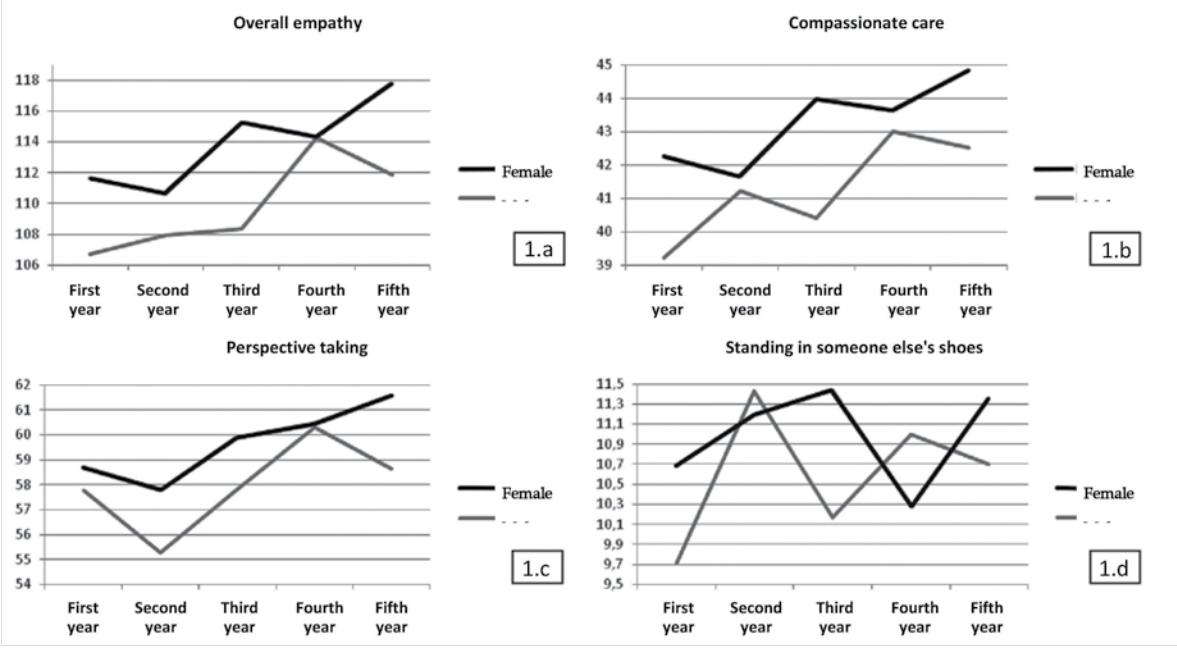
Figure 1 (1.a-1.d) is a graphic representation of the mean values for the SY and S factors. Empathy and CC increase with school years, and differences in such development are observed between both sexes. Certainly, such behavior is analyzed based on the fact that there are statistical differences between sexes in terms of E and CC.

DISCUSSION

The results of this study show that women had higher E and CC levels than men (significant differences) and only had absolute value differences in relation to the PT and ASSES components. The higher levels observed in the CC component, which is related to emotional empathy, indicate that students have a compassionate basis. Other studies conducted in different courses from several universities and Latin American countries also showed such contrast between sexes in favor of women.[6,10,17,20-23] Likewise, the study by Varela et al.[19] found such difference in dental students from Latin American universities.

In addition, empathy progressed along school years. These results were consistent with those

FIGURE 1. *Distribution of overall empathy and each of its components in the school year and sex factors*



obtained by Erazo et al.[24] and by Howard et al.[25] in dental students, in whom empathy increased towards the final years of school, whereas the results in medical students published by Hojat et al.[11] and by Díaz-Narváez et al.[6] indicated a process of erosion of empathy (decrease in empathy with school years). Silva et al.[20] found that the progression of school years did not affect the empathy of students in the Dominican Republic. The study by Varela et al.[19] in dental students from the UCC observed that empathy and its components increased until third year, reduced in fourth year and increased again in fifth year, except for the ASSES component, which reduced with school years.

As mentioned before, empathy is the synthesis of two components: cognitive and emotional processing. The ability to understand the experience and feelings of other people and the capability to observe and understand the world from another person's perspective are related to the cognitive component, while the affective aspect is related to the ability to share the experiences of others,[1] although this approach is strictly for analysis purposes.[16] The statistical differences observed in the CC component showed that the SY factor reflected its increase, and progression was estimated at 43.86 % of its total possible potential, i.e., greater than the other components. This is consistent with the studies by Díaz-Narváez et al.[1] Calzadilla-Nuñez[16] suggested that compassion was highly associated with morals, that the combination of emotion and morals was closely related to compassion, and that subjects with important moral foundations, embedded in a culture of established principles of respect and consideration for others should not experience changes in this component, especially, a reduction of empathy caused by the presence of suffering, as proposed by other lines of research that stated that "the erosion of empathy occurred with the progression of school years."[11]

The results of this study showed that affective empathy tended to increase. These findings would demonstrate that the empathic basis of the emotional aspect is relevant and that it is necessary to develop the cognitive component through specific actions in relation to the academic program. This aspect is encouraged during students' training as they participate in activities and projects related to voluntary service, ecclesiastic campus activities, social work, and specific courses. They work in direct contact with patients –and therefore, with human suffering first hand, not in theory– since they start their academic program, both in individual and family/group settings, which allows them to develop an emotional connection.

Cognitive components (PT and ASSES) showed low values and scarce PD coverage levels.

Empathy is the result of subjects' ontogenetic and evolutionary development in interaction with their environment; therefore, there may be specific factors that encompass and modulate empathy in interaction with each subject's specific ontogenetic factors, given that several factors have been observed to affect the determination of an empathic response.[16] It will be necessary to further look into these factors in order to complete an empathic diagnosis and the behavior of empathy levels in relation to sex and school year. Calzadilla-Nuñez et al.[16] proposed that the diagnosis process will help to identify whether overall empathy or any of its components are under development, have stopped or simply deteriorated, and this may guide the training response strategy so as to improve empathy levels. In the end, these results provide information that will allow to establish specific strategies aimed at promoting the development of empathy during students' professional training.

CONCLUSIONS

Overall empathy, and the CC component specifically, increased from the first through fifth year of school (and it was higher among women compared to men), which evidenced the progressive development of the affective component of empathy. The development potential of overall empathy and cognitive components showed little progression. ■

REFERENCES

1. Díaz-Narváez VP, Alonso-Palacio LM, Caro SE, Silva M, et al. Compassionate Care, Component of the Construct Empathy in Medical Students in Colombia and Dominican Republic. *Acta Med Mediterr.* 2017; 33:115-21.
2. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, Cohen MJM, et al. The Jefferson Scale of Physician Empathy: Development and Preliminary Psychometric Data. *Educ Psychol Meas*. 2001; 61(2):349-65.
3. Gallangher HL, Frith CD. Functional imaging of "theory of mind". *Trends Cogn Sci*. 2003; 7(2):77-83.
4. Wellberry C, Saunders PA, Kureshi S, Visconti A. Medical Students' Empathy for Vulnerable Groups: Results From a Survey and Reflective Writing Assignment. *Acad Med.* 2017; 92(12):1709-14.
5. Martínez González C, Tasso Cereceda M, Sánchez Jacob M, Riaño Galán I. Pediatras sólidos en tiempos líquidos. Reanimando la profesionalidad. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86(6):354.e1-4.
6. Díaz-Narváez VP, Alonso Palacio LM, Caro SE, Silva MG,

et al. Orientación empática de estudiantes de medicina en tres universidades de Barranquilla, Colombia y en una universidad de la Republica Dominicana. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(1):41-9.
7. Mangione S, Kane GC, Caruso JW, Gonnella JS, et al. Assessment of empathy in different years of internal medicine training. *Med Teach.* 2002; 24(4):370-3.
8. Díaz-Narváez VP, Muñoz-Gámbaro G, Duarte-Gómez N, Reyes-Martínez MC, et al. Empatía en estudiantes de enfermería de la Universidad. Mayor, Sede Temuco, IX región, Chile. *Aquichan.* 2014; 14(3):388-402.
9. Cruz Hernández M. Un renovado reto en la formación pediátrica: la relación médico-paciente familia. *Educ Med.* 2004; 7(4):119-24.
10. Bilbao JL, Iglesias JE, Díaz-Narváez VP, Crespo-Camacho E, et al. Orientación empática en estudiantes de medicina de las Universidades Libre y San Martin, Barranquilla, Colombia. Investigación original. *Rev Fac Med.* 2015; 63(4):657-63.
11. Hojat M, Vergare M, Maxwell K, Brainard G, et al. The devil is the third year: a longitudinal study of erosion of empathy in medical school. *Acad Med.* 2009; 84(9):1182-91.
12. Chen D, Lew R, Hershman W, Orlander J. A Cross-sectional Measurement of Medical Student Empathy. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(10):1434-8.
13. Roh MS, Hahm B, Lee DH, Suh DH. Evaluation of Empathy Among Korean Medical Students: A Cross-Sectional Study Using the Korean Version of the Jefferson Scale of Physician Empathy. *Teach Learn Med.* 2010; 22(3):167-71.
14. Magalhães E, Salgueira AP, Costa P, Costa MJ. Empathy in senior year and first year medical students: a cross-sectional study. *BMC Med Educ.* 2011; 11:52.
15. Tavakol S, Dennick R, Tavakol M. Empathy in UK medical year and specialty interest. *Educ Prim Care.* 2011; 22(5):297-303.
16. Calzadilla-Núñez A, Díaz-Narváez VP, Dávila Pontón Y, Aguilera-Muñoz J, et al. Erosión empática durante la formación médica según el género. Estudio transversal. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(6):556-61.
17. Carrasco DE, Bustos A, Díaz–Narváez V. Orientación empática en estudiantes de odontología chilenos. *Rev Estomatol Herediana.* 2012; 22(3):145-51.
18. Alcorta-Garza A, González-Guerrero JF, Tavitas-Herrera SE, Rodríguez-Lara FJ, et al. Validación de la Escala de Empatía Médica de Jefferson en Estudiantes de Medicina Mexicanos. *Salud Ment (Mex).* 2005; 28(5):57-63.
19. Varela T, Villaba R, Gargantini P, Quinteros S, et al. Niveles de orientación empática en estudiantes de Odontología de la Universidad Católica de Córdoba, Argentina (UCC). *Claves Odontol.* 2012; 19(70):15-22.
20. Silva M, Arboleda Castillo J, Díaz-Narváez VP. Orientación empática en estudiantes de odontología de la Universidad Central del Este. *Odontoestomatología.* 2013; 15(22):24-33.
21. Bullen M, Salazar L, Díaz-Narváez VP. Orientación empática en estudiantes de odontología de la Universidad de Panamá (República de Panamá). *Salud, Barranquilla.* 2015; 31(2):266-75.
22. Díaz-Narváez VP, Salas-Alarcón D, Bracho-Milic F, Ocaranza-Ozímica J. Empatía en estudiantes de Kinesiología. Universidad Mayor, sede Temuco, Chile. *Revista Ciencias de la Salud.* 2015; 13(3):383-93.
23. Rivera Ugalde I, Arratia Bulboa R, Zamorano Arancibia A, Díaz Narváez VP. Evaluación del nivel de orientación empática en alumnos de odontología. *Salud Uninorte.* 2011; 27(1):63-72.
24. Díaz-Narváez VP, Erazo Coronado AM, Bilbao JL, González F, et al. Empathy Level of Dental Student of Central America and the Caribbean. *Health.* 2015; 7(12):1678-86.
25. Howard Mora M, Navarro Rodríguez S, Rivera Ugalde I, Zamorano Arancibia A, et al. Medición del nivel de orientación empática en el estudiantado de la Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica. *Publicación Científica Facultad de Odontología UCR.* 2013; 15:21-9.

Prevalencia y factores de riesgo del fracaso de extubación en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de alta complejidad

Prevalence of extubation and associated risk factors at a tertiary care pediatric intensive care unit

Lic. Julia Simonassi[a] y Lic. Juan P. Bonora Sanso[a]

RESUMEN

Introducción. El fracaso de la extubación (FE) está asociado a mayor riesgo de neumonía, estadía hospitalaria y mortalidad.

Objetivo. Determinar la prevalencia del FE e identificar factores asociados en nuestra población.

Materiales y métodos. Diseño observacional y retrospectivo. Ingresaron todos los pacientes mayores de 1 mes hasta 18 años que, en el período 2012-2016, requirieron asistencia respiratoria mecánica más de 12 h, y al menos tuvieron una extubación programada durante su internación. Se registraron los aspectos relacionados con la ventilación y las causas de fracaso.

Resultados. Se extubaron 731 pacientes y la prevalencia de FE fue del 19,3 %. Las causas de fracaso fueron la obstrucción alta de la vía aérea (51,4 %), fatiga muscular (20,1 %), depresión del centro respiratorio (14,6 %) e incapacidad de proteger la vía aérea (9,7 %). Los factores independientes para explicar el FE según el análisis multivariado fueron afección crónica compleja neurológica (*odds ratio* [OR]= 2,27; intervalo de confianza del 95 % [IC]= 1,21-4,26); infección respiratoria aguda baja en el paciente con una secuela previa (OR= 1,87; IC 95 %= 1,11-3,15); lesión neurológica aguda (OR= 1,92; IC 95 %= 1,03-3,57); extubación no planeada (OR= 2,52; IC 95 %= 1,02-6,21) y la presencia de estridor (OR= 5,84; IC 95%= 3,66-9,31).

Conclusión. La principal causa de FE fue la obstrucción alta de la vía aérea. La secuela neurológica y la afección neurológica aguda, la extubación no planeada y la presencia de estridor posextubación fueron identificadas como factores de riesgo asociados al FE.

Palabras clave: *extubación traqueal, desconexión del ventilador mecánico, obstrucción de la vía aérea superior.*

a. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Lic. Julia Simonassi: jsimonassi@garrahan.gov.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 15-3-2018
Aceptado: 16-8-2018

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.87
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.87

Cómo citar: Simonassi J, Bonora Sanso JP. Prevalencia y factores de riesgo del fracaso de extubación en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):87-93.

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica (VM) en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) es una herramienta fundamental para el sostén de los pacientes con patologías de diversa gravedad. Sin embargo, los riesgos que acarrea su utilización, junto con la instauración de la vía aérea artificial, la sedación y la exposición a posibles infecciones, hace imperiosa la reducción de los tiempos de uso para evitar las complicaciones asociadas, con la consecuente prolongación de la estadía hospitalaria y el aumento de los costos. Además, las acciones prematuras pueden llevar al fracaso de la extubación (FE), la cual también está asociada a mayor riesgo de neumonía, estadía prolongada en la UCIP y mortalidad.[1-3]

La tasa de FE es muy variable en la población pediátrica y oscila entre el 2,7 % y el 22 %. Esta diversidad se debe a la selección de la población estudiada, los diseños utilizados y los diferentes criterios de inclusión.[4]. Se han estudiado diversos factores pronósticos en las terapias intensivas pediátricas para poder prevenir y disminuir el FE, pero los resultados no son concluyentes.[5,6] El uso de sedantes y analgésicos, el tiempo de asistencia respiratoria mecánica (ARM), la edad de los pacientes, los trastornos de la oxigenación, la inestabilidad hemodinámica, la afección crónica compleja (ACC), la lesión neurológica, los trastornos nutricionales o hidroelectrolíticos y la disfunción diafragmática parecerían aumentar, ya sea en su conjunto o en forma independiente, las posibilidades del FE.[7-9]

Dentro de las causas del FE, se le atribuye el 40 % a la obstrucción alta de la vía aérea (OAVA), que es la principal causa de falla en la población pediátrica.[7] Los motivos de OAVA pueden ser dinámicos, como edema generado por el apoyo del tubo endotraqueal y trastornos deglutorios, o estructurales, como malformaciones, parálisis cordal y granulomas. Es muy difícil poder predecirlos antes de la extracción de la vía aérea artificial. El inadecuado intercambio gaseoso, la debilidad de la musculatura respiratoria, la inestabilidad hemodinámica y la lesión neurológica completan los diversos motivos del FE.[4,10]

Es importante conocer los factores de riesgo asociados al FE para poder implementar conductas que reduzcan la reintubación en los pacientes que presenten uno o más de ellos.

OBJETIVO

Determinar la prevalencia del FE e identificar los factores asociados al fracaso en nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y analítico de 5 años de duración, comprendido entre el 1° de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016 en una UCIP clínico-quirúrgica de 17 camas de alta complejidad.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 1 mes y hasta 18 años de edad, que requirieron intubación orotraqueal conectados a VM, por lo menos, 12 horas o más y que fueron extubados, al menos, una vez. Se excluyeron los pacientes con traqueostomía al momento del ingreso.

El registro se realizó por los kinesiólogos de la UCIP en forma diaria y estandarizada en fichas de registro computarizadas y se consideró la primera extubación de cada paciente en el caso de que fuera más de una.

Las variables que se registraron correspondieron a 4 grupos:

a. Demográficas: edad (meses); sexo; peso (kg); puntaje de mortalidad pediátrico *(pediatric index of mortality 2; PIM 2, por sus siglas en inglés);* mortalidad; días de internación; diagnóstico al ingresar por categorías: *1. trauma:* politraumatismo, traumatismo encéfalo-craneano –TEC–, herida por arma de fuego, casi ahogamiento, intoxicación, electrocución. *2. Afección respiratoria en el paciente previamente sano:* infección respiratoria aguda baja (IRAB), neumonía, bronquiolitis. *3. Posquirúrgico general:* posquirúrgico de cuello, tórax, abdominal o miembros. *4. Neuroquirúrgico:* exerésis tumoral, craneosinostosis, descompresión medular, hemisferectomía, colocación de un drenaje, evacuación de un hematoma intracraneal. 5. *Inmunosuprimidos:* oncológicos, inmunodeficiencia congénita o adquirida, aplasia medular. *6. Afección respiratoria aguda en el paciente con secuela previa:* secuela neurológica y/o respiratoria. *7. Infección no respiratoria:* meningococcemia, peritonitis, absceso muscular, celulitis. *8. Evento neurológico agudo:* accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, síndrome convulsivo, encefalopatía, meningitis, hidrocefalia, malformación arteriovenosa. *9. Neuromusculares:* botulismo, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, distrofias musculares, miopatías congénitas, atrofias espinales. *10. Misceláneas/otros:* síndrome de apneas obstructivas del sueño, cetoacidosis diabética, metabolopatías, enfermedades mitocondriales, afecciones cardiovasculares, miocardiopatía dilatada, asma. *ACC:* si el paciente presentaba alguna afectación respiratoria, neurológica, cardiológica, oncológica de base, trastornos de la vía aérea, hepáticas u otras, que condicionara su evolución durante un proceso agudo. Desorden crónico o de base: paciente que requería seguimiento clínico mayor que el del "niño sano".[11,12] *Lesión neurológica aguda:* paciente con alteración en su estado de conciencia y/o cognitivo que pudiera afectar la dinámica normal de los mecanismos protectivos de la vía aérea al momento de la extubación (estatus convulsivo, *delirium*, abstinencia).[13-15]
b. Vía aérea: tubo endotraqueal (TET) con balón o sin balón; tamaño del TET; tamaño adecuado del TET según la fórmula de Cole (EDAD/4 + 4); traqueostomía durante la internación.
c. Ventilación y trastornos de oxigenación: días de VM; síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); decúbito prono; uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO); días de VAFO; días de relajantes musculares.
d. Proceso de *weaning* y extubación: La decisión de extubación se llevaba a cabo por el equipo tratante, después de la realización de una prueba de respiración espontánea (PRE) en tubo en T, de, al menos, 30 min. La PRE

se consideraba positiva si el paciente no desarrollaba ninguna de las siguientes afecciones durante ella: a. signos de dificultad respiratoria, b. hipoxemia, c. hipercapnia, d. depresión del sensorio (con inefectividad del patrón respiratorio), e. mal manejo de las secreciones, f. otros (ej.: convulsiones, alteraciones hemodinámicas). En el caso de ocurrir alguna de estas situaciones, la PRE se consideraba negativa y el paciente no se extubaba y se reevaluaba al día siguiente. FE: se consideraba la necesidad de recolocación de un TET, dentro de las primeras 72 h posextubación. Extubación no planeada: se definía como la extubación no programada por el equipo tratante (extubación accidental –EA– y autoextubación); el abordaje terapéutico posextubación era similar al evento planificado. Causas de FE: OAVA (afectación de la vía aérea superior que condicionaba una clínica de dificultad respiratoria bifásica con predominio inspiratorio), mala protección de la vía aérea (trastornos deglutorios e incapacidad de movilizar las secreciones), fatiga muscular (aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca con signos de diaforesis y tiraje), hipoxemia, depresión del sensorio *(state behavioral scale* ≤ -2*)*.[16] Estridor: se clasificaba en 2 categorías, estridor leve/moderado (presentaba estridor sin requerir reintubación) y estridor grave (estridor que requería reintubación).

Análisis estadístico: el análisis descriptivo se realizó con tablas comparativas y porcentajes; para las variables continuas, se utilizó, como medida de tendencia central, la mediana y, como medida de dispersión, el percentil 25-75. Se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para la comparación de las variables numéricas. Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi^2 o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Se calculó el odds ratio y sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística con falla de extubación como la variable dependiente; las variables independientes fueron seleccionadas si presentaban una $p < 0,1$ en el análisis univariado. Para la construcción final del modelo, se utilizó el método de máxima verosimilitud y la eliminación por pasos de las variables que presentaran una $p < 0,1$ en cada etapa. Se evaluó la calibración y la discriminación del modelo de regresión logística mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el análisis del área bajo la curva (ABC). Se estableció como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ en todas las pruebas. Para el análisis de los datos, se utilizó el *software* IBM SPSS Windows, versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Aspectos éticos

Estudio aprobado para su publicación por el Comité Hospitalario de Ética del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

RESULTADOS

Durante el período de análisis, ingresaron a la UCIP 2280 pacientes (*Figura 1*), de los cuales se excluyeron 1255 por no recibir ARM y 17 por ser mayores de 18 años. De los 1008 pacientes que recibieron ARM por, al menos, 12 h, 112 tenían cánula de traqueostomía previa y 165 nunca se extubaron.

Por lo tanto, quedaron dentro del análisis 731 pacientes y se determinó una prevalencia de FE del 19,3 % (141/731).

No se encontraron diferencias en el peso, el sexo y el *PIM 2* entre los éxitos y los FE. Los pacientes que tuvieron ACC neurológica, IRAB secuelar y lesión neurológica aguda presentaron diferencias significativas entre los 2 grupos anteriores. La edad no presentó diferencias entre los que fallaron (mediana: 24 meses; rango intercuartílico –RIC–: 9-85) y aquellos que no lo hicieron; (mediana 24 meses; RIC: 6-108; p= 0,63). Se realizó un análisis estratificado de esta variable en el que se comparó la prevalencia de falla entre los menores de 6 meses (n= 184; p= 0,59), de 7 meses a 1 año (n= 98; p= 0,76), de 13 meses a 5 años (n= 239; p= 0,70), de 5 a 12 años (n= 112; p= 0,71) y más de 12 años (n= 98; p= 0,60). Ningún estrato mostró diferencias significativas.

En la *Tabla 1*, se presentan las variables demográficas y el análisis univariado de factores de riesgo, y se comparan los pacientes que tuvieron éxito y los que fracasaron en la extubación.

Los motivos de FE fueron la OAVA en el 51,4 %; la fatiga muscular en el 20,1 %; la depresión del sensorio en el 14,6 %; la incapacidad de proteger la vía aérea en el 9,7 % y otras causas, como inestabilidad hemodinámica e hipoxemia, en el 4,2 %.

Hubo 31 casos de extubación no planeada (4,3 %); de los cuales 7 continuaron extubados. Los otros 24 se reintubaron y luego 13 fracasaron la extubación programada. Los motivos de fracaso fueron: 7 por obstrucción alta, 2 por fatiga,

2 por no proteger la vía aérea y 2 por disminución del sensorio.

El análisis univariado mostró que el FE estuvo asociado a ACC neurológica y otras ACC; pacientes con IRAB secuelares, posquirúrgicos generales; lesión neurológica aguda; extubación no planeada; dificultad respiratoria; requerimiento de VAFO; decúbito prono; estridor; mayor tiempo con ARM y relajantes musculares. Estas variables fueron sometidas a un análisis multivariado de regresión logística (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

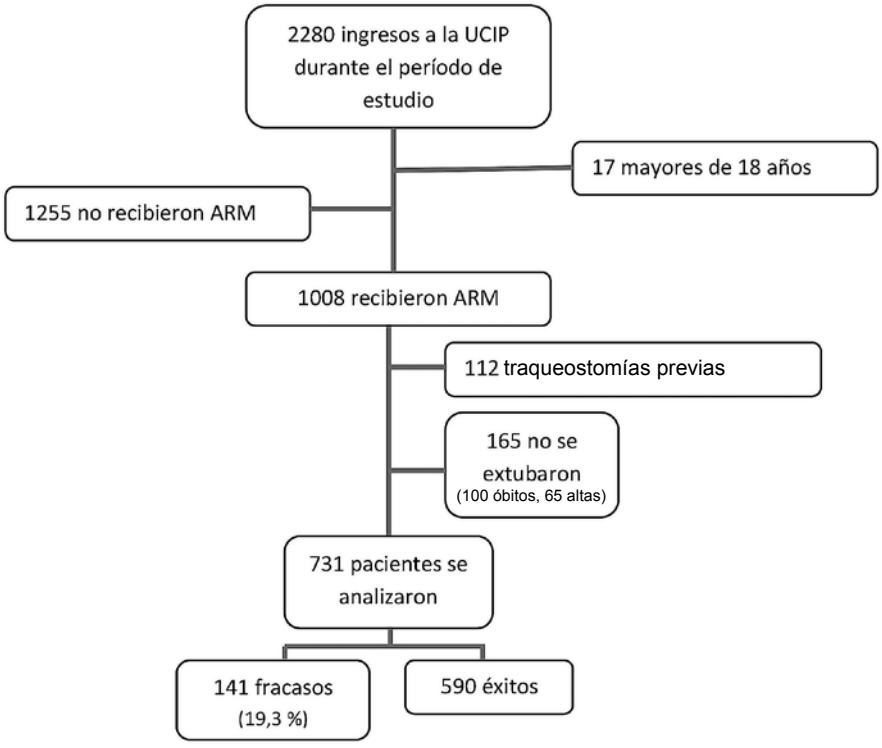
En nuestro estudio, se pudo determinar la prevalencia del FE, que fue del 19,3 %. El FE en pediatría ha sido abordado por varios autores, pero la prevalencia descrita es diversa, entre un 2,7 % y un 22 %.[17] Se acepta que esto puede deberse a diferentes motivos, como el diseño del trabajo, el tamaño de la población estudiada, el tipo y la complejidad de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la gravedad de los pacientes, los antecedentes patológicos, las comorbilidades y la definición del FE.

El FE está descrito como la necesidad de reintubación en un período determinado, posterior a la extubación. Trabajos como el de Thiagarajan y col.,[18] o Kurachek y col.,[4] utilizaron 24 h; otros como el de Baisch y col.,[19] 48 h y, por último, trabajos como el de Edmunds y col.,[20] abarcaron las primeras 72 h en su definición de fracaso. En nuestra Unidad, se utilizó esta última por considerar que era la que más representaba nuestra práctica diaria.

Diversos autores[5,13] observaron en sus trabajos que la edad temprana era un factor de riesgo; por lo tanto, se hizo un análisis estratificado de la edad y no se halló que esta variable tuviese una asociación significativa en nuestra población, al igual que en el trabajo de Baisch y col.,[19] en el que la edad fue un factor de riesgo únicamente en el grupo de paciente cardíacos. También se cree que esto podría deberse a la alta tasa de pacientes con ACC en nuestra UCI, que, según Simon y col.,[12] era una población de mayor edad y también con alto riesgo de FE.

Debido a que, en nuestra Unidad, se recibían derivaciones de diferentes centros del país, se

FIGURA 1. *Diagrama de flujo*



UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

encontró un alto porcentaje de pacientes con comorbilidades previas, el 61 % en la población general, que se elevó a un 74 % entre los que fracasaron en la extubación.

Según lo observado, no todas las comorbilidades parecen tener la misma influencia sobre el FE. Los pacientes con secuela neurológica tienen más probabilidad de fracasar en la extubación que los que padecen otro tipo de afección crónica. La incapacidad de proteger la vía aérea, así como la mayor posibilidad de presentar obstrucción alta por labilidad de esta, podrían

Tabla 1. *Variables demográficas y análisis univariado de factores de riesgo de extubación*

N de pacientes (%)	**Totales n= 731 (100)**	**Fracasos n= 141 (19,3)**	**Éxitos n= 590 (80,8)**	**Valor de p**
Género mujeres, % (n)	45,8 (335)	46,1 (65)	45,7 (270)	n/s
Peso en kg, *Md* [Q25-75]	12 [6,95; 24,5]	12 [7; 21,5]	12 [6,8; 25]	n/s
Edad en meses, *Md* [Q25-75]	24 [6; 96,5]	21 [7; 85]	24 [6; 104,5]	n/s
Puntaje de mortalidad PIM2, *Md* [Q25-75]	3,1 [1,2; 7,6]	3,7 [1,7; 8,1]	3 [1,2; 7,5]	n/s
ACC, % (n)				
- Respiratoria	7,8 (57)	9,9 (14)	7,3 (43)	n/s
- Neurológica	30,2 (221)	48,9 (69)	25,6 (151)	< 0,05
- Oncológica	5,3 (39)	2,8 (4)	5,9 (35)	n/s
- Cardiológica	3,8 (28)	5 (7)	3,5 (21)	n/s
- Otras	14 (102)	7,1 (10)	15,7 (93)	0,01
- Sin ACC	38,9 (284)	26,2 (37)	42 (247)	n/s
Diagnósticos, % (n)				
- Trauma	7 (51)	5 (7)	7,5 (44)	n/s
- IRAB sanos	13,3 (97)	8,5 (12)	14,4 (85)	n/s
- Posquirúrgicos	16,8 (123)	10,6 (15)	18,3 (108)	0,02
- Neuroquirúrgicos	10,7 (78)	13,5 (19)	10 (59)	n/s
- Inmunosuprimidos	2,3 (17)	1,4 (2)	2,5 (15)	n/s
- IRAB secuelares	23,4 (171)	34 (48)	20,8 (123)	0,001
- Infección no respiratoria	7,7 (56)	5,7 (8)	8,1 (48)	n/s
- Evento neurológico agudo	8,8 (64)	12,8 (18)	7,8 (46)	0,06
- Neuromusculares	3,1 (23)	4,3 (6)	2,9 (17)	n/s
- Otros	7 (51)	4,3 (6)	7,6 (45)	n/s
Análisis univariado				
Lesión neurológica aguda, % (n)	33,9 (247)	51,8 (73)	29,5 (174)	< 0,001
Extubación no planeada, % (n)	4,3 (31)	9,2 (13)	3,1 (18)	0,001
Síndrome de dificultad respiratoria aguda, % (n)	14,4 (105)	23,1 (31)	12,6 (74)	0,004
Decúbito prono, % (n)	14,8 (108)	22 (31)	13,1 (77)	0,007
VAFO, % (n)	3,7 (27)	6,4 (9)	3,1 (18)	0,063
Estridor, % (n)	26 (187)	57,4 (81)	18 (106)	< 0,001
Tubo con balón, % (n)	66,2 (484)	70 (99)	65,3 (385)	n/s
Tubo inadecuado, % (n)	23,8 (174)	19,9 (28)	24,7 (146)	n/s
Días hasta la extubación, *Md* [Q25-75]	5 [2; 9]	7 [3; 10]	5 [2; 9]	0,006
VT/peso (ml/kg), *Md* [Q25-75]	9 [7,4; 11,4]	9,21 [7,3; 11,4]	9 [7,5; 11,5]	n/s
Días de relajantes musculares, *Md* [Q25-75]	1 [0; 4]	2 [0; 5]	1 [0; 3]	0,003

n/s: no significativo; Md: mediana; ACC: afección crónica compleja; IRAB: infección respiratoria aguda baja; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria; VT: volumen *tidal*.

Tabla 2. *Análisis multivariado de regresión logística binaria*

Variables	**OR**	**IC 95 %**	**P**
IRAB secuelares	1,87	1,11 - 3,15	0,018
ACC neurológica	2,27	1,21 - 4,26	0,010
Lesión neurológica aguda	1,92	1,03 - 3,5	0,039
Extubación no planeada	2,52	1,02 - 6,21	0,045
Estridor posextubación	5,84	3,66 - 9,31	< 0,001

OR: odds ratio; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; IRAB: infección respiratoria aguda baja; ACC: afección crónica compleja.

ser las razones principales de ello. Salam y col.,[13] describieron que los pacientes neurológicos, al presentar picos de flujos espiratorios bajos o abundantes secreciones o incapacidad de responder a órdenes simples (abrir los ojos, seguir con la mirada, apretar la mano y sacar la lengua), tenían mayor probabilidad de fallar en la extubación, y empeoraba la situación al combinarse los tres factores. Otra asociación significativa relacionada con este aspecto fue el motivo de ingreso a la UCI. El análisis multivariado indicó que el paciente con ACC que ingresaba por una infección respiratoria tenía un mayor riesgo de FE. Simon y col.,[12] describieron que la ACC aumentaba considerablemente los ingresos a la UCI, los días de internación y la frecuencia de traqueostomías; en este último caso, hasta 80 veces más que quien no la tenía. Esta situación toma importancia teniendo en cuenta que la población pediátrica con ACC ha crecido de modo exponencial, posiblemente, debido a una supervivencia en la etapa neonatal y al desarrollo de tecnología para la asistencia del paciente crónico.

La obstrucción alta es la principal causa de FE en la población pediátrica. Newth y col.,[7] describieron un valor del 40 %. En nuestro estudio, se encontró que el 51 % de los pacientes fracasaban por este motivo. Varios factores pudieron estar relacionados con estos valores, como la afección neurológica, la extubación no planeada, la falta de protocolos de sedación y analgesia, y patologías propias de la vía aérea. Al igual que lo descrito por la literatura, no se hallaron diferencias en el FE en la utilización de tubo con balón o sin balón[21-23] ni en los tubos con mayor tamaño al correspondiente por fórmulas utilizadas en pediatría. Baisch y col.,[19] describieron como causas de FE luego de la OAVA la insuficiencia pulmonar, la disfunción cardíaca, la afección neurológica, la debilidad muscular y el exceso de sedación. En nuestro caso, la fatiga muscular, la depresión del sensorio y la incapacidad de proteger la vía aérea, respectivamente, fueron los motivos de FE observados.

La extubación no planeada resultó un factor de riesgo independiente de FE en nuestro estudio. Se registraron 31 casos, lo que representó el 4,3 % de los pacientes con VM. Epstein y col.,[2] describieron un rango de 3-16 %, y Boulain y col.,[24] encontraron un 10,8 % en su estudio. En un estudio pediátrico, Frank y col.,[25] describieron un rango de 0,14-4,36 EA/100 días de intubación (DDI). Por su parte, Sadowski y col.,[26] utilizando el mismo índice, hallaron que sus pacientes tenían 1,2 EA/100 DDI. En nuestra población, se encontraron 0,56 EA/100 DDI.

Este trabajo presenta ciertas limitaciones: es un estudio retrospectivo y de un solo centro, por lo que la población estudiada puede tener características propias que dificultan que los resultados sean extrapolables a otras unidades.

CONCLUSIÓN

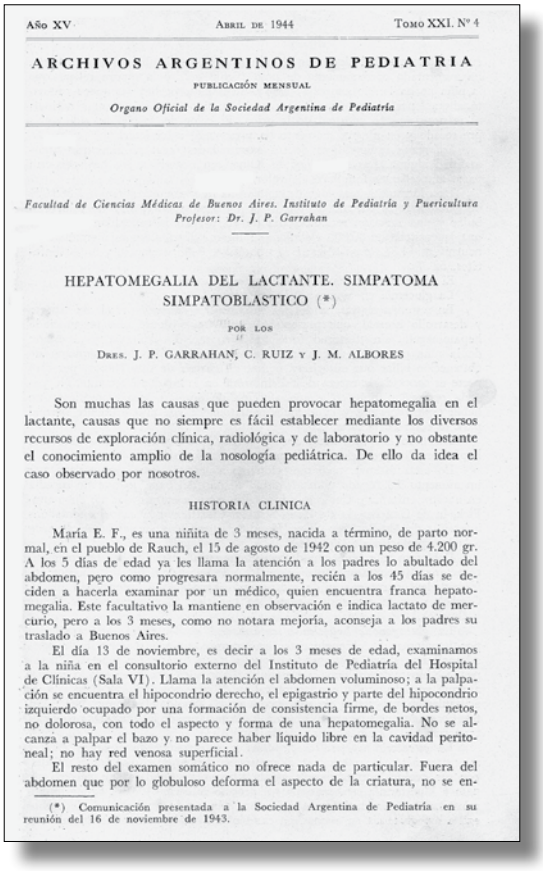
La prevalencia del FE en una UCIP polivalente de un hospital público de alta complejidad fue del 19,3 %. Se encontraron como factores independientes de riesgo de extubación los siguientes: padecer una IRAB teniendo una secuela neurológica o respiratoria previa; poseer una ACC de tipo neurológico; presentar una lesión neurológica aguda; tener una extubación no planeada previamente y presentar estridor luego de la extubación. ■

REFERENCIAS

1. Cheifetz IM. Invasive and Noninvasive Pediatric Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2003; 48(4):442-53.
2. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of Failed Extubation on the Outcome of Mechanical Ventilation. *Chest.* 1997; 112(1):186-92.
3. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(2):489-93.
4. Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, Rice T, et al. Extubation failure in pediatric intensive care: A multiple-center study of risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 2003; 31(11):2657-64.
5. Farias J, Alía I, Retta A, Olazarri F, et al. An evaluation of extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children. *Intensive Care Med.* 2002; 28(6):752-7.
6. Farias JA, Monteverde E. We need to predict extubation failure. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(5):322-4.
7. Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10(1):1-11.
8. Fontela PS, Piva JP, Garcia PC, Bered PL, et al. Risk factors for extubation failure in mechanically ventilated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(2):166-70.
9. Laham JL, Breheny PJ, Rush A. Do Clinical Parameters Predict First Planned Extubation Outcome in the Pediatric Intensive Care Unit? *J Intensive Care Med.* 2015; 30(2):89-96.
10. Khemani RG, Sekayan T, Hotz J, Flink RC, et al. Risk factors for pediatric extubation failure: The importance of respiratory muscle strength. *Crit Care Med.* 2017; 45(8):e798-805.
11. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: Updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr.* 2014; 14:199.
12. Simon TD, Berry J, Feudtner C, Stone BL, et al. Children With Complex Chronic Conditions in Inpatient Hospital Settings in the United States. *Pediatrics.* 2010; 126(4):647-55.

13. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med*. 2004; 30(7):1334-9.
14. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(3 Pt 1):658-64.
15. Cohn EC, Robertson TS, Scott SA, Finley AM, et al. Extubation Failure and Tracheostomy Placement in Children with Acute Neurocritical Illness. *Neurocrit Care*. 2018; 28(1):83-92.
16. Curley MA, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, et al. State Behavioral Scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7(2):107-14.
17. Bankhead S, Chong K, Kamai S. Preventing extubation failures in a pediatric intensive care unit. *Nurs Clin North Am*. 2014; 49(3):321-8.
18. Thiagarajan RR, Bratton SL, Martin LD, Brogan TV, t al. Predictors of Successful Extubation in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(5 Pt 1):1562-6.
19. Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, Cornfield DN. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3):312-8.
20. Edmunds S, Weiss I, Harrison R. Extubation failure in a large pediatric ICU population. *Chest*. 2001; 119(3):897-900.
21. Duracher C, Schmautz E, Martinon C, Faivre J, et al. Evaluation of cuffed tracheal tube size predicted using the Khine formula in children. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18(2):113-8.
22. Huber Baur AM, Fuenmayor A, Salgar N, Gottberg E. Factores de riesgo de extubación no planificada y reintubación en pacientes pediátricos. *AVPP*. 2013; 76(1):17-23.
23. Johnston C, de Carvalho WB, Piva J, Garcia PC, et al. Risk Factors for Extubation Failure in Infants With Severe Acute Bronchiolitis. *Respir Care*. 2010; 55(3):328-33.
24. Boulain T. Unplanned Extubations inthe Adult Intensive Care Unit: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 1):1131-7.
25. Frank B, Lewis R. Experience with intubated patients does not affect the accidental extubation rate in pediatric intensive care units and intensive care nurseries. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23(6):424-8.
26. Sadowski R, Dechert R, Bandy K, Juno J, et al. Continuous Quality Improvement: Reducing Unplanned Extubations in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2004; 114(3):628-32.

Archivos hace 75 años



Año XV — Abril de 1944 — Tomo XXI. N° 4

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor: Dr. J. P. Garrahan

HEPATOMEGALIA DEL LACTANTE. SIMPATOMA SIMPATOBLASTICO (*)

POR LOS

Dres. J. P. GARRAHAN, C. RUIZ y J. M. ALBORES

Son muchas las causas que pueden provocar hepatomegalia en el lactante, causas que no siempre es fácil establecer mediante los diversos recursos de exploración clínica, radiológica y de laboratorio y no obstante el conocimiento amplio de la nosología pediátrica. De ello da idea el caso observado por nosotros.

HISTORIA CLINICA

María E. F., es una niñita de 3 meses, nacida a término, de parto normal, en el pueblo de Rauch, el 15 de agosto de 1942 con un peso de 4.200 gr. A los 5 días de edad ya les llama la atención a los padres lo abultado del abdomen, pero como progresara normalmente, recién a los 45 días se deciden a hacerla examinar por un médico, quien encuentra franca hepatomegalia. Este facultativo la mantiene en observación e indica lactato de mercurio, pero a los 3 meses, como no notara mejoría, aconseja a los padres su traslado a Buenos Aires.

El día 13 de noviembre, es decir a los 3 meses de edad, examinamos a la niña en el consultorio externo del Instituto de Pediatría del Hospital de Clínicas (Sala VI). Llama la atención el abdomen voluminoso; a la palpación se encuentra el hipocondrio derecho, el epigastrio y parte del hipocondrio izquierdo ocupado por una formación de consistencia firme, de bordes netos, no dolorosa, con todo el aspecto y forma de una hepatomegalia. No se alcanza a palpar el bazo y no parece haber líquido libre en la cavidad peritoneal; no hay red venosa superficial.

El resto del examen somático no ofrece nada de particular. Fuera del abdomen que por lo globuloso deforma el aspecto de la criatura, no se en-

(*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en su reunión del 16 de noviembre de 1943.

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

Prevalence of extubation and associated risk factors at a tertiary care pediatric intensive care unit

Julia Simonassi, B.S.[a] *and Juan P. Bonora Sanso, B.S.*[a]

ABSTRACT

Introduction. Extubation failure (EF) is associated with a higher risk for pneumonia, hospital stay, and mortality.

Objective. To determine the prevalence of EF and identify the associated factors in our population.

Materials and methods. Observational and retrospective design. All patients aged 1 month old to 18 years old who required mechanical ventilation for more than 12 hours and underwent at least one scheduled extubation during their stay in the 2012-2016 period were included. The aspects related to ventilation and the causes of failure were recorded.

Results. Seven hundred and thirty-one patients were extubated and the prevalence of EF was 19.3 %. The causes of failure included upper airway obstruction (51.4 %), muscle fatigue (20.1 %), respiratory center depression (14.6 %), and inability to protect the airways (9.7 %). As per the multivariate analysis, the independent factors that accounted for EF were neurological complex chronic condition (odds ratio [OR] = 2.27; 95 % confidence interval [CI] = 1.21-4.26); acute lower respiratory tract infection in a patient with prior sequelae (OR = 1.87, 95 % CI = 1.11-3.15); acute neurological injury (OR = 1.92, 95 % CI = 1.03-3.57); unplanned extubation (OR = 2.52, 95 % CI = 1.02-6.21), and presence of stridor (OR = 5.84, 95 % CI = 3.66-9.31).

Conclusion. The main cause of EF was upper airway obstruction. Neurological sequelae, acute neurological injury, unplanned extubation, and the presence of postextubation stridor were identified as risk factors associated with EF.

Key words: *tracheal extubation, mechanical ventilation disconnection, upper airway obstruction.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.87

To cite: Simonassi J, Bonora Sanso JP. Prevalence of extubation and associated risk factors at a tertiary care pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):87-93.

a. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Julia Simonassi, B.S.: jsimonassi@garrahan.gov.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-15-2018
Accepted: 8-16-2018

INTRODUCTION

Mechanical ventilation (MV) at the pediatric intensive care unit (PICU) is a critical tool for the support of patients with conditions of varying severity. However, the risks entailed by its use, together with the placement of an artificial airway, sedation, and exposure to potential infections, make it imperative to reduce the length of use to prevent associated complications, including the resulting extended length of stay and increased costs. In addition, early measures may lead to extubation failure (EF), which is also associated with a higher risk for pneumonia, extended length of stay at the PICU, and mortality.[1-3]

The rate of EF is highly variable in the pediatric population and ranges from 2.7 % to 22 %. Such diversity depends on the selected studied population, study design, and the different inclusion criteria.[4] Several prognostic factors have been studied in the PICUs to prevent and reduce EF, but results are not conclusive.[5,6] The use of sedatives and analgesics, the length of assisted mechanical ventilation (AMV) use, patients' age, oxygenation disorders, hemodynamic instability, complex chronic conditions (CCCs), neurological injuries, nutritional or electrolyte balance disorders, and diaphragmatic dysfunction appear to increase the possibility of EF, either combined or individually.[7-9]

Among the causes of EF, 40 % are attributed to upper airway obstruction (UAO), which is the main reason of failure in the pediatric population.[7]The causes of UAO may be dynamic, such as edema produced by endotracheal tube support and swallowing disorders, or structural, such as malformations, vocal cord paralysis, and granulomas. Predicting these before artificial airway removal is extremely difficult. An inadequate gas exchange, weak respiratory muscles, hemodynamic instability, and neurological injury are also causes of EF.[4,10]

It is important to know the risk factors associated with EF to implement measures aimed at reducing reintubation in patients with one or more EFs.

OBJECTIVE

To determine the prevalence of EF and identify failure-associated factors in our population.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational, retrospective, analytical study conducted over 5 years, between January 1st, 2012 and December 31st, 2016 in a clinical-surgical PICU with 17 beds at a tertiary care hospital.

All patients aged 1 month to 18 years old who required orotracheal intubation connected to a mechanical ventilator for at least 12 hours and who were extubated at least once were included. Patients with a tracheostomy at the time of admission were excluded.

The physical therapists working at the PICU recorded data every day using standardized electronic cards; the first extubation was taken into consideration for those patients with more than one.

Outcome measures were recorded into four groups:

a. **Demographic outcome measures:** age (months old); sex; weight (kg); Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2); mortality; length of hospitalization in days; diagnosis at the time of admission, based on the following categories: *1. Trauma:* multiple trauma, traumatic brain injury (TBI), gunshot wound, near-drowning, poisoning, electrocution. *2. Respiratory disorder in a previously healthy patient:* acute lower respiratory tract infection (ALRTI), pneumonia, bronchiolitis. *3. Post-operative period of a general surgery:* post-operative period of neck, chest, abdominal or limb surgery. *4. Neurosurgery:* tumor resection, craniosynostosis, medullary decompression, hemispherectomy, drain placement, intracranial hematoma evacuation. 5. *Immunocompromised patients:* cancer, congenital or acquired immunodeficiency, bone marrow failure. *6. Acute respiratory condition in a patient with prior sequelae:* neurological and/or respiratory sequelae. *7. Non-respiratory infection:* meningococcal disease, peritonitis, muscle abscess, cellulitis. *8. Acute neurological event:* ischemic or hemorrhagic stroke, convulsive syndrome, encephalopathy, meningitis, hydrocephalus, arteriovenous malformation. *9. Neuromuscular conditions:* botulism, myasthenia gravis, Barre-Guillain syndrome, muscular dystrophy, congenital myopathy, spinal atrophy. *10. Miscellaneous/other:* obstructive sleep apnea syndrome, diabetic ketoacidosis, metabolopathy, mitochondrial disease, cardiovascular condition, dilated cardiomyopathy, asthma. *CCC:* a patient with an underlying respiratory, neurological, cardiac or oncological disease, airway or liver disorder, or any other disease that would condition his/her course during an acute process. Chronic or underlying disorder: a patient who required further clinical follow-up than a "healthy child."[11,12] *Acute neurological injury:* a patient with an altered level of consciousness and/or cognitive status that would affect the normal dynamics of airway protection mechanisms at the time of extubation (status epilepticus, delirium, abstinence).[13-15]
b. **Airways**: endotracheal tube (ETT) with or without balloon; ETT size; adequate ETT size as per Cole's formula (age in years/4 + 4); tracheostomy during hospital stay.
c. **Ventilation and oxygenation disorders:** days of MV; acute respiratory distress syndrome(ARDS); prone position; use of high frequency oscillatory ventilation (HFOV); days of HFOV; days of muscle relaxants.
d. **Weaning and extubation process:** the decision to extubate was made by the treating team after performing a spontaneous breathing trial (SBT) with a T tube for at least 30 minutes. The SBT was considered positive if the patient did not develop any of the following conditions during the SBT: a. signs of respiratory distress, b. hypoxemia, c. hypercapnia, d. depression of consciousness (with ineffective breathing pattern), e. poor secretion management, f. other (e.g., seizures, hemodynamic alterations). If any of these situations occurred, the SBT was considered negative and the patient was not extubated and was reassessed the following day. EF: the need for endotracheal reintubation was considered in the first 72 hours after extubation. Unplanned extubation: it was defined as an extubation that had not been scheduled by the treating team (accidental extubation [AE] and self-extubation); the postextubation therapeutic approach was similar to the planned event.

Causes of EF: UAO (involvement of the upper airways that resulted in two-phase respiratory distress, predominately inspiratory), poor airway protection (swallowing disorders and inability to mobilize secretions), muscle fatigue (increased respiratory rate and heart rate with signs of diaphoresis and intercostal retraction), hypoxemia, depression of consciousness (State Behavioral Scale ≤ -2).[16] Stridor: it was classified in two categories, mild/moderate stridor (stridor without need for reintubation) and severe stridor (stridor that required reintubation).

Statistical analysis: the descriptive analysis was done using comparative tables and percentages; for continuous outcome measures, the median value was used as a measure of central tendency and the 25th-75th percentile, as a measure of dispersion. A non-parametric Mann-Whitney's test was used to compare numerical outcome measures. The χ^2 test or Fisher's exact test were used for categorical outcome measures, as applicable. The odds ratio and the respective 95 % confidence intervals were estimated. A multivariate logistic regression analysis was done with EF as the dependent outcome measure; independent outcome measures were selected if the p value was < 0.1 in the univariate analysis. The final model was developed using the maximum likelihood method and the stepwise elimination for outcome measures with a $p < 0.1$ in each stage. The logistic regression model's calibration and discrimination were assessed using the Hosmer-Lemeshow test and the area under the curve (AUC) analysis. A p value < 0.05 was considered statistically significant for all tests. Data were analyzed using the IBM SPSS Windows software, version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

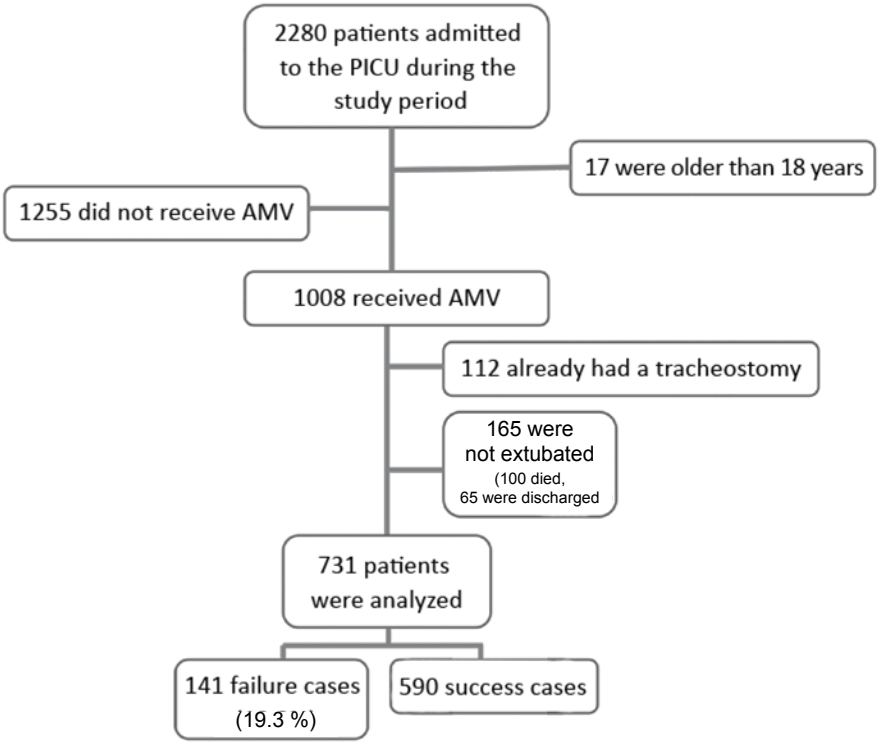
Ethical aspects

The study was approved for publication by the Hospital Ethics Committee of Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan."

RESULTS

During the analysis period, 2280 patients were admitted to the PICU (*Figure 1*); of these, 1255 were excluded because they did not require AMV and 17, because they were older than

FIGURE 1. *Flow chart*



PICU: pediatric intensive care unit;
AMV: assisted mechanical ventilation.

18 years. Out of the 1008 patients who received AMV for at least 12 hours, 112 already had a tracheostomy tube and 165 were never extubated.

Therefore, the analysis included 731 patients and the prevalence of EF was estimated at 19.3 % (141/731).

No differences were observed in terms of weight, sex, and PIM2 score between extubation success and failure cases. Significant differences between these two groups were observed among patients with neurological CCC, ALRTI with prior sequelae, and acute neurological injury. Age did not show differences between patients with EF (median: 24 months old; interquartile

TABLE 1. *Demographic outcome measures and univariate analysis of the risk factors for extubation*

No. of patients (%)	**Total n = 731 (100)**	**Failure cases n = 141 (19.3)**	**Success cases n = 590 (80.8)**	**p value**
Female sex, % (n)	45.8 (335)	46.1 (65)	45.7 (270)	n/s
Weight in kg, Md[Q25-75]	12 [6.95, 24.5]	12 [7, 21.5]	12 [6.8, 25]	n/s
Age in months, Md[Q25-75]	24 [6, 96.5]	21 [7, 85]	24 [6, 104.5]	n/s
PIM2, Md[Q25-75]	3.1 [1.2, 7.6]	3.7 [1.7, 8.1]	3 [1.2, 7.5]	n/s
CCC, % (n)				
- Respiratory	7.8 (57)	9.9 (14)	7.3 (43)	n/s
- Neurological	30.2 (221)	48.9 (69)	25.6 (151)	< 0.05
- Cancer	5.3 (39)	2.8 (4)	5.9 (35)	n/s
- Cardiac	3.8 (28)	5 (7)	3.5 (21)	n/s
- Other	14 (102)	7.1 (10)	15.7 (93)	0.01
- No CCC	38.9 (284)	26.2 (37)	42 (247)	n/s
Diagnoses, % (n)				
- Trauma	7 (51)	5 (7)	7.5 (44)	n/s
- ALRTI in previously healthy child	13.3 (97)	8.5 (12)	14.4 (85)	n/s
- Post-operative period	16.8 (123)	10.6 (15)	18.3 (108)	0.02
- Neurosurgery	10.7 (78)	13.5 (19)	10 (59)	n/s
- Immunocompromised patients	2.3 (17)	1.4 (2)	2.5 (15)	n/s
- ALRTI with prior sequelae	23.4 (171)	34 (48)	20.8 (123)	0.001
- Non-respiratory infection	7.7 (56)	5.7 (8)	8.1 (48)	n/s
- Acute neurological event	8.8 (64)	12.8 (18)	7.8 (46)	0.06
- Neuromuscular conditions	3.1 (23)	4.3 (6)	2.9 (17)	n/s
- Other	7 (51)	4.3 (6)	7.6 (45)	n/s
Univariate analysis				
Acute neurological injury, % (n)	33.9 (247)	51.8 (73)	29.5 (174)	< 0.001
Unplanned extubation, % (n)	4.3 (31)	9.2 (13)	3.1 (18)	0.001
Acute respiratory distress syndrome, % (n)	14.4 (105)	23.1 (31)	12.6 (74)	0.004
Prone position, % (n)	14.8 (108)	22 (31)	13.1 (77)	0.007
HFOV, % (n)	3.7 (27)	6.4 (9)	3.1 (18)	0.063
Stridor, % (n)	26 (187)	57.4 (81)	18 (106)	< 0.001
Tube with balloon, % (n)	66.2 (484)	70 (99)	65.3 (385)	n/s
Inadequate tube, % (n)	23.8 (174)	19.9 (28)	24.7 (146)	n/s
Days until extubation, Md[Q25-75]	5 [2, 9]	7 [3, 10]	5 [2, 9]	0.006
TV/weight (mL/kg), Md[Q25-75]	9 [7.4, 11.4]	9.21 [7.3, 11.4]	9 [7.5, 11.5]	n/s
Days of muscle relaxants, Md[Q25-75]	1 [0, 4]	2 [0, 5]	1 [0, 3]	0.003

n/s: not significant; Md: median; CCC: complex chronic condition; ALRTI: acute lower respiratory tract infection; HFOV: high frequency oscillatory ventilation; TV: tidal volume.

TABLE 2. *Multivariate analysis of binary logistic regression*

Outcome measures	**OR**	**95 % CI**	**P**
ALRTI with prior sequelae	1.87	1.11 -3.15	0.018
Neurological CCC	2.27	1.21 - 4.26	0.010
Acute neurological injury	1.92	1.03 - 3.57	0.039
Unplanned extubation	2.52	1.02 - 6.21	0.045
Postextubation stridor	5.84	3.66 - 9.31	< 0.001

OR: odds ratio; CI: confidence interval; ALRTI: acute lower respiratory tract infection; CCC: complex chronic condition.

range [IQR]: 9-85) and those without EF (median: 24 months old; IQR: 6-108; $p = 0.63$). A stratified analysis of this outcome measure compared the prevalence of EF in patients aged 6 months and younger (n = 184; $p = 0.59$), 7 months-1 year (n = 98; $p = 0.76$), 13 months-5 years (n = 239; $p = 0.70$), 5 years-12 years (n = 112; $p = 0.71$), and 12 years and older (n = 98; $p = 0.60$). No significant differences were observed in any of the strata.

Table 1 shows the demographic outcome measures, the univariate analysis of risk factors, and a comparison of success and failure cases.

The reasons for EF were UAO in 51.4 %; muscle fatigue in 20.1 %; depression of consciousness in 14.6 %; inability to protect the airways in 9.7%, and other causes, such as hemodynamic instability and hypoxemia, in 4.2 %.

There were 31 cases of unplanned extubation (4.3 %); of these, 7 remained extubated. The other 24 patients were reintubated and then 13 suffered a failed planned extubation. The reasons for failure were: 7, upper airway obstruction; 2, fatigue; 2, inability to protect the airways; and 2, impaired consciousness.

The univariate analysis showed that EF was associated with neurological CCC and other CCCs, ALRTI with prior sequelae, post-operative period of a general surgery; acute neurological injury; unplanned extubation; respiratory distress; HFOV requirement; prone position; stridor; longer use of AMV and muscle relaxants. These outcome measures were used in a multivariate logistic regression analysis (*Table 2*).

DISCUSSION

In our study, the prevalence of EF was established at 19.3 %. EF in pediatrics has been discussed by several authors but its prevalence has been described to vary between 2.7 % and 22 %.[17] It has been acknowledged that this may be due to different reasons, such as study design, studied population size, type and level of care at the intensive care unit, patient severity, medical history, comorbidities, and EF definition.

EF is described as the need of reintubation in a specific period, after extubation. Studies conducted by Thiagarajan et al.,[18] or Kurachek et al.,[4] defined failure with a period established at 24 hours; others like Baisch et al.,[19] at 48 hours; and finally, some like Edmunds et al.,[20] at the first 72 hours. In our ICU, we used the 72-hour period because it closely represented our daily practice.

Several authors[5,13] observed in their studies that young age was a risk factor; therefore, an age-stratified analysis was done but no significant association with this outcome measure was noted in our population, like in the study by Baisch et al.,[19] where age was a risk factor only in the group of cardiac patients. It is also believed that this may be due to the high rate of patients with CCC in our ICU, compared to that in the study by Simon et al.,[12] whose population was older and at a high risk for EF.

Patients from different facilities of Argentina are referred to our ICU, so in this study we found a high percentage of patients with prior comorbidities, 61 % in the general population, which increased to 74 % among those with EF.

As observed, not all comorbidities appear to have the same effect on EF. Patients with neurological sequelae have a higher chance of EF than those with other types of chronic diseases. The inability to protect the airways and the higher possibility of having upper airway obstruction due to airway lability may be the main reasons for this. Salam et al.[13] described that neurological patients, who have low peak expiratory flows or abundant secretions or inability to respond to simple orders (open the eyes, follow objects with the eyes, shake hands, and stick the tongue out), had a higher probability of EF, and the situation worsened if combined with the other three factors. Another significant association in this regard was the reason of admission to the ICU. The multivariate analysis indicated that a patient with CCC admitted due to a respiratory infection had a higher risk for EF. Simon et al.,[12] described that CCC considerably increased the number of admissions to the ICU, the length of stay in days, and the frequency of tracheostomy; for the latter, the frequency was up to 80 times higher than among patients without CCC. This situation gained importance considering that the pediatric population with CCCs has grown exponentially, probably due to survival in the neonatal period and the development of technology for chronic patient care.

Upper airway obstruction is the main cause of EF in the pediatric population. Newth et al.,[7] described it was the cause in 40 % of cases. In our study, 51 % of patients had EF due to upper airway obstruction. Several factors may have been related to these values, such as neurological disease, unplanned extubation, lack of sedation and analgesia protocols, and airway conditions. As described in the bibliography, no differences were observed in EF in relation to the use of a tube with or without balloon[21-23] or larger-than-

adequate tubes as per the formulas implemented in pediatrics. Baischet al.,[19] described pulmonary insufficiency, heart dysfunction, neurological disorder, muscle weakness, and excessive sedation as the causes of EF after UAO. In our study, muscle fatigue, impaired consciousness, and inability to protect the airways, respectively, were the reasons for EF.

Unplanned extubation resulted in an independent risk factor for EF in our study. In total, 31 cases were recorded, which accounted for 4.3 % of patients with MV. Epstein et al.,[2] described a range of 3-16 %, while Boulain et al.,[24] found a prevalence of 10.8 % in their study. In a pediatric study, Frank et al.,[25] described a range of 0.14-4.36 AEs/100 intubation days. On their side, Sadowskiet al.,[26] used the same index and found that their patients had 1.2 AEs/100 intubation days. In our population, we observed 0.56 AEs/100 intubation days.

A limitation of this study is that it was retrospective and conducted at a single site, so the studied population may have typical characteristics that prevent the extrapolation of results to other ICUs.

CONCLUSION

The prevalence of EF at a multipurpose PICU of a public tertiary care hospital was 19.3 %. The following independent risk factors for extubation were observed: ALRTI with prior neurological or respiratory sequelae, neurological CCC; acute neurological injury, unplanned extubation, and stridor after extubation. ■

REFERENCES

1. Cheifetz IM. Invasive and Noninvasive Pediatric Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2003; 48(4):442-53.
2. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of Failed Extubation on the Outcome of Mechanical Ventilation. *Chest.* 1997; 112(1):186-92.
3. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubationon outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(2):489-93.
4. Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, Rice T, et al. Extubation failure in pediatric intensive care: A multiple-center study of risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2003; 31(11):2657-64.
5. Farias J, Alía I, Retta A, Olazarri F, et al. An evaluation of extubation failure predictors in mechanically ventilated infants and children. *Intensive Care Med.* 2002; 28(6):752-7.
6. Farias JA, Monteverde E. We need to predict extubation failure. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(5):322-4.
7. Newth CJL, Venkataraman S, Willson DF, Meert KL, et al. Weaning and extubation readiness in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10(1):1-11.
8. Fontela PS, Piva JP, Garcia PC, Bered PL, et al. Risk factors for extubation failure in mechanically ventilated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(2):166-70.
9. Laham JL, Breheny PJ, Rush A. Do Clinical Parameters Predict First Planned Extubation Outcome in the Pediatric Intensive Care Unit? *J Intensive Care Med*. 2015; 30(2):89-96.
10. Khemani RG, Sekayan T, Hotz J, Flink RC, et al. Risk factors for pediatric extubation failure: The importance of respiratory muscle strength. *Crit Care Med.* 2017; 45(8):e798-805.
11. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, et al. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: Updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. *BMC Pediatr.* 2014; 14:199.
12. Simon TD, Berry J, Feudtner C, Stone BL, et al. Children With Complex Chronic Conditions in Inpatient Hospital Settings in the United States. *Pediatrics.* 2010; 126(4):647-55.
13. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. *Intensive Care Med*. 2004; 30(7):1334-9.
14. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, et al. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3 Pt 1):658-64.
15. Cohn EC, Robertson TS, Scott SA, Finley AM, et al. Extubation Failure and Tracheostomy Placement in Children with Acute Neurocritical Illness. *Neurocrit Care.* 2018; 28(1):83-92.
16. Curley MA, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, et al. State Behavioral Scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7(2):107-14.
17. Bankhead S, Chong K, Kamai S. Preventing extubation failures in a pediatric intensive care unit. *Nurs Clin North Am.* 2014; 49(3):321-8.
18. Thiagarajan RR, Bratton SL, Martin LD, Brogan TV, t al. Predictors of Successful Extubation in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(5 Pt 1):1562-6.
19. Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, Cornfield DN. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3):312-8.
20. Edmunds S, Weiss I, Harrison R. Extubation failure in a large pediatric ICU population. *Chest*. 2001; 119(3):897-900.
21. Duracher C, Schmautz E, Martinon C, Faivre J, et al. Evaluation of cuffed tracheal tube size predicted using the Khine formula in children. *PaediatrAnaesth.* 2008; 18(2):113-8.
22. Huber Baur AM, Fuenmayor A, Salgar N, Gottberg E. Factores de riesgo de extubación no planificada y reintubación en pacientes pediátricos. *AVPP.* 2013; 76(1):17-23.
23. Johnston C, de Carvalho WB, Piva J, Garcia PC, et al. Risk Factors for Extubation Failure in Infants With Severe Acute Bronchiolitis. *Respir Care*. 2010; 55(3):328-33.
24. Boulain T. Unplanned Extubations in the Adult Intensive Care Unit: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(4 Pt 1):1131-7.
25. Frank B, Lewis R. Experience with intubated patients does not affect the accidental extubation rate in pediatric intensive care units and intensive care nurseries. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 23(6):424-8.
26. Sadowski R, Dechert R, Bandy K, Juno J, et al. Continuous Quality Improvement: Reducing Unplanned Extubations in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2004; 114(3):628-32.

Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos

Recommendations for the follow-up of children with leg length discrepancy: expert consensus

Dra. Silvia Caino[a], Dra. Rosario Ramos Mejía[a], Dr. Rodolfo Goyeneche[b], Dr. Darío Filippo[c], Dra. Victoria Allende[d], Dra. Claudia Casalis[e], Dra. Laura Collado[f], Dr. Martín D´Elía[g], Dr. Guillermo Fernández[h], Dra. Mónica Galeano[c], Dr. Juan C. Hernández[i], Dr. Leopoldo Lonegro[j], Dra. Juliana Lostra[c], Dr. Javier Masquijo[d], Dr. Horacio Miscione[b], Dr. Alberto Navarro Fretes[k], Dra. Dalia Sepúlveda Arriagada[l], Dr. Eduardo Stéfano[m], Lic. Graciela Infesta[n] y Dra. Virginia Fano[a]

a. Servicio de Crecimiento y Desarrollo.
b. Servicio de Ortopedia y Traumatología.
c. Servicio de Diagnóstico por Imágenes.
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
d. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
e. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Provincial M. y L. de la Vega, Moreno, Buenos Aires, Argentina.
f. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Asociación Española, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.
g. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Argentina.
h. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina.
i. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago, Chile.
j. División Radiodiagnóstico, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.
k. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital del Trauma, Paraguay.
l. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Capacitaciones en Ortopedia y Traumatología Infantil, Santiago, Chile.
m. Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
n. Facultad de Ciencias Sociales, Carrera de Sociología, Cátedra de Metodología y Técnicas de Investigación I, II y III, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Silvia Caino,
scaino@garrahan.gov.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-5-2018
Aceptado: 17-9-2018

RESUMEN

La asimetría de la longitud de los miembros inferiores es una afección en la cual la longitud de una pierna difiere de la contralateral, motivo de consulta frecuente en el consultorio del pediatra y del ortopedista infantil. El ***objetivo*** de nuestro trabajo fue desarrollar recomendaciones de seguimiento, planificación prequirúrgica y tratamiento de niños con asimetría de la longitud de los miembros inferiores mediante el consenso de expertos.

Material y métodos. Se utilizó el método Delphi. Un grupo coordinador seleccionó el panel de expertos, diseñó y analizó cada una de las rondas de consulta. Los cuestionarios semiestructurados fueron enviados por correo electrónico en forma personalizada. Se estableció como criterio de consenso un acuerdo entre los expertos ≥ 80 %. En cada una de las rondas, se reformularon los aspectos no consensuados y se agregaron nuevos sugeridos en la ronda anterior. Se consideró como medida de estabilidad para concluir la consulta cuando más del 70 % de los expertos no modificó su opinión en rondas sucesivas.

Resultados. Participaron del consenso 8 expertos en ortopedia y 6 en diagnóstico por imágenes. Luego de 3 rondas de consulta, se logró el consenso en 39 recomendaciones referentes a seguimiento, planificación prequirúrgica y tratamiento. Fueron reagrupadas en 32 recomendaciones finales.

Conclusiones. Estas son las primeras recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría de la longitud de los miembros inferiores mediante el consenso de expertos.

Palabras clave: *asimetría, miembros inferiores, consenso, guía de práctica clínica.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.94
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.94

Cómo citar: Caino S, Ramos Mejía R, Goyeneche R, Filippo D, et al. Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):94-104.

INTRODUCCIÓN

La asimetría o discrepancia de los miembros inferiores, afección en la cual la longitud y/o el perímetro de una pierna es diferente a la contralateral, es motivo de consulta frecuente en el consultorio del pediatra y/o del ortopedista infantil. Si bien la prevalencia se desconoce y, a la fecha, no se ha encontrado un valor límite a partir del cual la asimetría sea considerada patológica, estudios de prevalencias en diferentes poblaciones muestran diferencias de hasta 1,5 cm en el 30 % de los varones durante el entrenamiento militar sin significación clínica.[1-3]

Las asimetrías se clasifican del siguiente modo: a) funcionales, debidas a contracturas articulares, musculares o desejes de los miembros y b) estructurales, por alteración en la longitud ósea. Estas últimas pueden ser congénitas (hipertrofia lateralizada aislada, luxación congénita de caderas, hemimelia) o adquiridas (posfracturas, neurológicas, infecciosas, neoplásicas).[4,5]

El objetivo del tratamiento es igualar la longitud de los miembros actual y en la adultez para evitar complicaciones, tales como actitudes compensatorias, dolor lumbar, escoliosis funcional, artrosis de cadera o alteración de la imagen corporal, en especial, durante la adolescencia.[4,6] El tratamiento puede ser médico, realce

en la pierna corta, o quirúrgico, por elongación del miembro corto, acortamiento del largo o combinación de ambos procedimientos.[4,7-10]

Para la planificación quirúrgica, se requiere estimar la discrepancia en la adultez y el momento óptimo de la cirugía. Existen diferentes métodos de predicción, tales como el método de Anderson, Moseley, Multiplier.[11-13]

A pesar de la amplia literatura acerca de los métodos de predicción y técnicas quirúrgicas, no se han encontrado recomendaciones de seguimiento de este grupo de pacientes. El seguimiento se realiza, habitualmente, según la experiencia del lugar de trabajo o del ortopedista.

Por eso, el objetivo de nuestro trabajo fue desarrollar recomendaciones de seguimiento, planificación prequirúrgica y tratamiento de niños con asimetría de la longitud de los miembros inferiores por el consenso de expertos utilizando el método Delphi.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de las recomendaciones, se siguió la metodología Delphi, proceso de comunicación grupal que permite a un grupo de individuos, como un todo, tratar un problema complejo. Su objetivo es obtener el acuerdo entre los expertos sobre el problema planteado.[14,15]

Un grupo coordinador (SC, RRM, VF, RG, DF) diseñó la lista de aspectos para consensuar, seleccionó el panel de expertos y analizó cada una de las rondas de consulta.

Los aspectos para consensuar fueron seguimiento (clínico-radiológico), planificación prequirúrgica y tratamiento. Se realizó una revisión sistemática en Pubmed y Lilacs hasta diciembre de 2016, utilizando "asimetría", "discrepancia", "longitud de miembros inferiores" como motores de búsqueda.

Se invitó a participar del estudio a 17 expertos (10 en ortopedia y 7 en diagnóstico por imágenes). Estos últimos solo participaron del consenso acerca de "solicitud y medición radiológica" para la planificación prequirúrgica. El único criterio de selección de los expertos fue el grado de experiencia (≥ 10 años) en el seguimiento de niños con asimetrías. La totalidad de los expertos en diagnóstico por imágenes y siete de los ortopedistas fueron argentinos, dos de Chile y uno de Paraguay. La distribución de los expertos según el lugar de trabajo, público y/o privado, fue equilibrada.

Se estableció como criterio de consenso un acuerdo entre los expertos ≥ 80 %. Se incluyó el 24 % de preguntas opuestas para analizar la confiabilidad de las respuestas. Se consideró como medida de estabilidad, para concluir el Delphi, cuando > 70 % de los expertos no modificaron la respuesta respecto a las rondas anteriores.

El Delphi consistió en una serie de rondas de cuestionarios enviados por correo electrónico, en forma personal, entre diciembre de 2016 y noviembre de 2017. La ronda inicial consistió en una serie de 45 afirmaciones, con escala de respuesta Likert de 5 puntos (opciones de "muy en desacuerdo" a "totalmente de acuerdo"), y 8 preguntas abiertas.

Las rondas siguientes consistieron en reformular los aspectos que no habían alcanzado el consenso teniendo en cuenta los argumentos de los expertos, agregar nuevos aspectos para consensuar sugeridos en la ronda anterior y repreguntar a los expertos que no habían estado de acuerdo con las afirmaciones consensuadas solicitando argumentos.

Finalmente, la lista de recomendaciones acordadas fue revisada por cada uno de los expertos, se las reagrupó y se llegó al documento final.

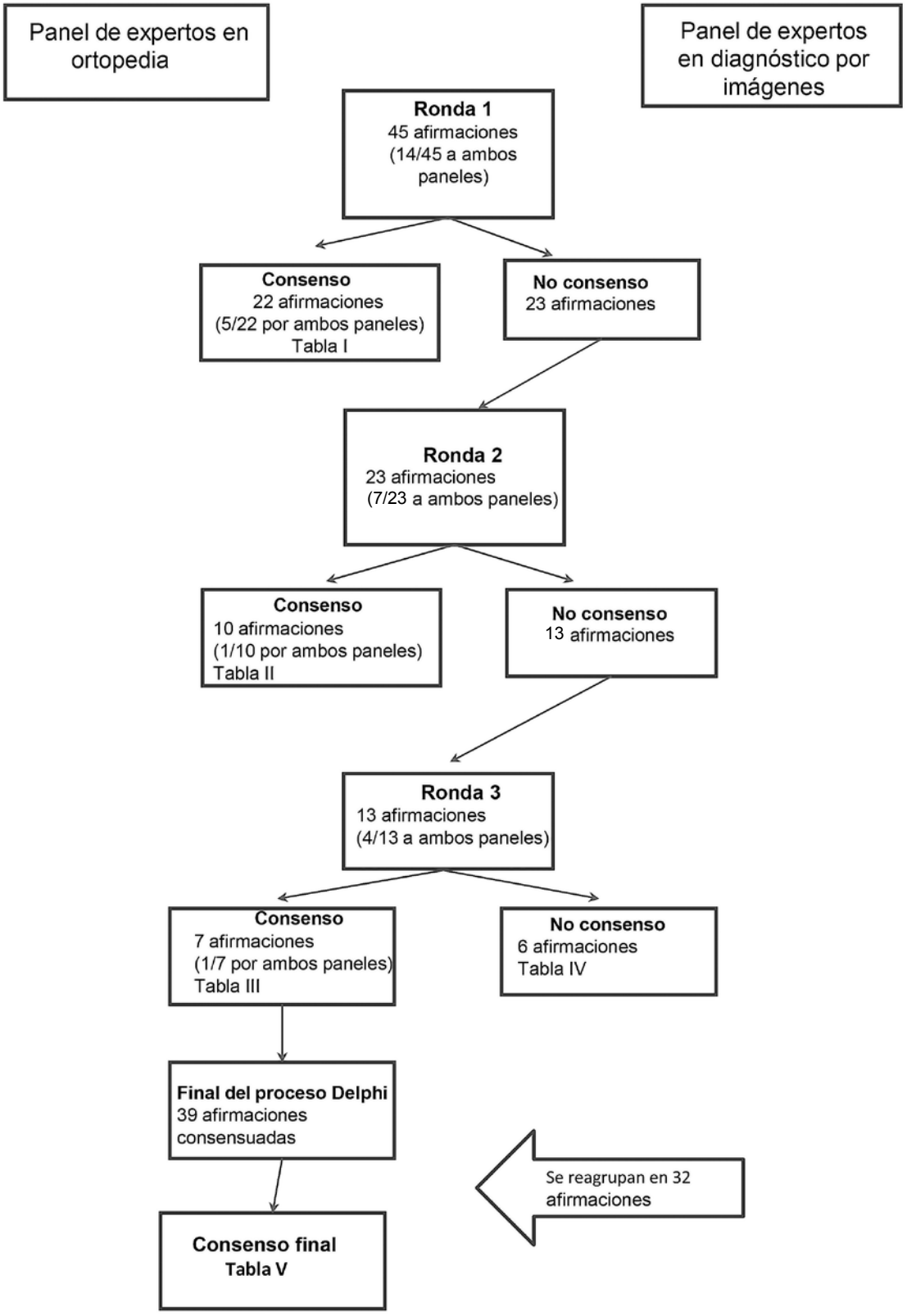
RESULTADOS

Participaron del consenso 14 expertos, 8 en ortopedia y 6 en diagnóstico por imágenes, con una mediana de años de experiencia de 20 años (r: 11-43). Luego de 3 rondas, concluyó el proceso de consulta esquematizado en la *Figura 1*.

En la ronda 1, se consensuaron 22 de 45 afirmaciones. Los expertos recomendaron determinar la etiología de las asimetrías y el patrón de evolución, agruparlas en congénitas y adquiridas, solicitar una radiografía inicial independientemente de la edad del niño, predecir, en, al menos, dos oportunidades, la magnitud de la asimetría en la adultez y el momento de la epifisiodesis, evaluar la altura del realce anualmente y cada 6 meses durante la pubertad, considerar la estatura final estimada en la elección del tratamiento quirúrgico. Cinco de 14 afirmaciones compartidas por los dos paneles de expertos alcanzaron el consenso: solicitar la telemetría de los miembros inferiores en lugar del escanograma e indicar, en la solicitud de la radiografía, la magnitud del realce y los reparos anatómicos para medir cada uno de los segmentos del miembro inferior descritos en la *Tabla 1*.

En la ronda 2, se acordaron 10 de 23 recomendaciones. Cuatro de los expertos que se mostraron indiferentes y 2 de 3 expertos

FIGURA 1. *Consenso de expertos. Esquema del proceso de consulta*



que estuvieron en desacuerdo con afirmaciones consensuadas en la ronda anterior –indicadas con un asterisco (*) en la *Tabla 2*– modificaron su opinión, lo que mejoró el porcentaje de acuerdo. Los nuevos aspectos consensuados fueron la frecuencia de los controles radiológicos, realizar la radiografía en decúbito hasta los 2 o 4 años y luego de pie con realce, indicar la altura del realce por medición clínica y radiológica, realizar la epifisiodesis de la pierna larga en asimetrías predichas en la adultez > 2 cm, incluir al pediatra de cabecera y/o al endocrinólogo infantil en la evaluación del desarrollo puberal.

En la *Tabla 3*, se resumen las recomendaciones consensuadas en la tercera ronda (7/13). Se acordó disminuir la frecuencia de los controles radiológicos en los niños con asimetría actual y predicha en la adultez < 2 cm, predecir el momento de la epifisiodesis, aun si el niño llegaba tarde a la consulta, indicar el realce cuando la pelvis basculaba e incluir a los padres en la decisión del tratamiento quirúrgico. Ambos paneles de expertos acordaron realizar la medición funcional y/o anatómica del miembro inferior dependiendo del compromiso articular y la alteración de ejes.

Los aspectos no consensuados entre los dos paneles de expertos, luego de finalizado el proceso de consulta, fueron los siguientes: 1. *Inclusión del pie en la medición radiológica:* el 100 % de los expertos en ortopedia recomendaron la inclusión del pie en los niños con afectación de dicho segmento, mientras que el 83,3 % de los expertos en imágenes no la recomendaron. 2. *Calibración del sistema de medición radiológica:* el 100 % de los expertos en ortopedia recomendaron colocar un reparo a la altura del niño con lo cual calibrar la regla de medición para evitar la distorsión del tamaño de la imagen, que no logró consenso en el panel de expertos en imágenes (el 66,6 %). En la *Tabla 4*, se enumeran los aspectos no consensuados y algunos de los argumentos de los expertos.

Las 39 afirmaciones consensuadas fueron reagrupadas en 32 recomendaciones finales, detalladas en la *Tabla 5*.

DISCUSIÓN

El Delphi incrementó el consenso incluyendo, excluyendo y modificando recomendaciones en las rondas sucesivas. En aquellos aspectos en los cuales no se logró el acuerdo, este método permitió analizar los argumentos de los expertos.

A) Seguimiento

Al igual que lo propuesto por Bowen y col., los expertos acordaron que, además de la medición clínica, se solicite una radiografía inicial de los miembros inferiores, independientemente de la edad del niño.[9] Esto permitiría evaluar la discrepancia ósea actual y, según el método de predicción utilizado, la discrepancia en la adultez.

Respecto al patrón de evolución, Shapiro y col. establecieron cinco.[16] Los métodos de predicción de discrepancia final y el momento óptimo de la epifisiodesis fueron desarrollados para las asimetrías que seguían un patrón de Shapiro I: patrón lineal ascendente.[12,13] Sin embargo, los expertos recomendaron, si bien no era lo ideal, utilizar un método de predicción, aunque la asimetría no siguiera la evolución de Shapiro I.

Para la predicción de la asimetría en la adultez y el momento de la epifisiodesis, se describen varios métodos: crecimiento remanente de Menelaus, aritmético de Anderson, de línea recta de Mosley y *Multiplier*.[11-13,18] Si bien no hubo acuerdo respecto a la preferencia por algún método, y no se ha encontrado evidencia que demuestre que un método sea más exacto, el 62,5 % de los expertos recomendó utilizar *Multiplier*. Al igual que lo propuesto por Friend y col., el panel de expertos recomendó realizar la predicción con, al menos, dos métodos diferentes para minimizar el error de estimación.[19]

La predicción del momento de la epifisiodesis puede realizarse con la edad cronológica o con la edad ósea. Es sabido que la edad ósea es mejor indicador del crecimiento remanente teniendo en cuenta la variabilidad individual del inicio puberal. Si bien no se logró un acuerdo en este aspecto, hay autores que recomiendan utilizar la edad ósea especialmente durante el empuje puberal de crecimiento.[11,12,20] Algunos expertos en ortopedia expresaron la dificultad en la determinación de la edad ósea y recomendaron incluir al pediatra de cabecera y/o al endocrinólogo infantil para evaluar el crecimiento remanente del niño.

Otro aspecto importante para consensuar era la frecuencia del control radiológico y la predicción del momento óptimo de la epifisiodesis. La repetición de las mediciones radiológicas incrementa la precisión de la predicción, pero expone al niño a mayor radiación. Al respecto, el panel de expertos recomendó que la frecuencia del control radiológico dependiera de la etiología, de la magnitud y de la evolución.

TABLA 1. *Aspectos consensuados en la ronda 1*

Panel de expertos en ortopedia		
Afirmación	**Acuerdo (%)**	**Mediana (rango)**
A. Seguimiento y planificación prequirúrgica		
Es importante determinar la etiología de la asimetría para definir el seguimiento.	100	5 (4-5)
Durante el seguimiento, será importante definir el patrón de evolución (Shapiro) de la asimetría.	87,5	4,5 (3-5)
Es útil agrupar la etiología de las asimetrías en congénitas y adquiridas.	87,5	5 (3-5)
Además de la evaluación clínica, es obligatorio pedir una radiografía para la medición inicial (primera consulta), independientemente de la edad del niño.	100	5 (4-5)
Predicción de la discrepancia final		
Si bien no es lo ideal, hay que utilizar un método de predicción de discrepancia final, aunque la asimetría no siga el patrón de Shapiro I.[16]	100	4,5 (4-5)
Es necesario utilizar un método de predicción para conocer la discrepancia final al inicio del seguimiento, independientemente de la edad del niño.	100	5 (4-5)
Es necesario utilizar un método de predicción para conocer la discrepancia final, independientemente del tratamiento que se elija.	100	5 (4-5)
Planificación del momento de la epifisiodesis		
Es necesario utilizar un método de predicción para conocer el momento óptimo de la cirugía.	100	5 (5-5)
Si bien no es lo ideal, hay que utilizar un método de predicción del momento de la epifisiodesis, aunque la asimetría no siga el patrón de Shapiro I.	100	5 (4-5)
Es necesario realizar, al menos, dos predicciones del momento de la epifisiodesis antes de la cirugía para minimizar el error.	87,5	4 (3-5)
B. Tratamiento		
La elección del tratamiento quirúrgico dependerá de la magnitud de la asimetría actual y predicha en la adultez.	87,5	5 (3-5)
En la elección del tratamiento quirúrgico, se tendrá en cuenta la predicción de la estatura final del niño.	100	5 (4-5)
La altura del realce se evaluará anualmente.	100	5 (4-5)
La altura del realce se evaluará cada 6 meses durante la pubertad.	87,5	4 (3-5)

Consenso entre ambos paneles de expertos				
	Expertos en ortopedia		**Expertos en diagnóstico por imágenes**	
Afirmación	**Acuerdo (%)**	**Mediana (rango)**	**Acuerdo (%)**	**Mediana (rango)**
C. Solicitud y medición radiológica de los miembros inferiores				
La radiología se considerará adecuada si incluye las caderas y los tobillos y las rótulas están centradas.	87,5	5 (1-5)	100	5 (4-5)
Se debe solicitar la telemetría de los miembros inferiores (imagen en una sola radiografía de la totalidad de ambas extremidades inferiores, desde la pelvis hasta el tobillo) en lugar del escanograma (tres exposiciones: caderas, rodillas y tobillos; las tres imágenes quedan impresas en una misma placa).	100	5 (4-5)	100	5 (4-5)
La medición radiológica del fémur se realiza entre el punto más proximal de la cabeza femoral y el surco intercondíleo.	87,5	5 (1-5)	83,3	5 (2-5)
La medición radiológica de la tibia se realiza entre la eminencia intercondílea y el punto medio de la tibia distal en el tobillo.	100	5 (4-5)	100	5 (4-5)
Se debe indicar en la orden de la radiografía al técnico radiólogo la altura y la localización del realce (pie derecho o izquierdo) de manera de nivelar la pelvis y evitar errores de medición.	100	5 (4-5)	83,3	4 (1-5)
La radiología se realizará en decúbito hasta los 2 o 4 años, según el tamaño del chasis disponible; a partir de entonces, se realizará de pie con realce.	87,5	4,5 (2-5)	nc	nc
Si existe afectación de los pies, la medición radiológica se realizará desde la cresta ilíaca hasta el piso.	100	4,5 (4-5)	nc	nc
Antes de realizar la medición radiológica de la longitud de los miembros inferiores, es importante calibrar el sistema (en radiografías digitales) utilizando un patrón de referencia.	87,5	5 (3-5)	nc	nc

nc = no consenso (acuerdo entre los expertos < 80 %).

En los niños prepuberales, con asimetría actual y predicha en la adultez < 2 cm, el control radiológico se realizará cada 2 o 3 años evaluando la altura del realce por test de bloques.

B) Opciones terapéuticas

El objetivo del tratamiento es igualar la longitud de los miembros actual y en la adultez. Algunos autores mencionan cambios biomecánicos compensatorios en las asimetrías de la longitud tan pequeñas como 6 mm.[21,22] Sin embargo, no existe, en la bibliografía, un punto de corte a partir del cual la asimetría es considerada patológica. Desde lo funcional, los expertos consensuaron que la indicación de tratamiento médico (realce en la pierna corta) se recomendaba cuando la pelvis basculaba, independientemente de la magnitud de la asimetría.

Al igual que Gross y Friend,[19,23] se acordó que la indicación de tratamiento quirúrgico mediante epifisiodesis de la pierna larga (como único tratamiento) se recomendaba en las discrepancias predichas en la adultez > 2 cm. Si bien no se acordó el límite máximo recomendado para

TABLA 2. *Aspectos consensuados en la ronda 2*

	Panel de expertos en ortopedia	
Afirmación		**Acuerdo (%)**
A. Seguimiento y planificación prequirúrgica		
Durante el seguimiento, será importante definir el patrón de evolución (Shapiro)[16] de la asimetría.		100*
Es útil agrupar la etiología de las asimetrías en congénitas y adquiridas.		100*
La frecuencia del control radiológico dependerá de la magnitud y de la evolución de la asimetría.		87,5
Durante el seguimiento, es importante evaluar el desarrollo puberal del niño. Se recomienda el seguimiento junto con el pediatra de cabecera y/o el endocrinólogo infantil.		100
Planificación del momento de la epifisiodesis		
Es necesario realizar, al menos, dos predicciones del momento de la epifisiodesis antes de la cirugía para minimizar el error de predicción.		100*
B. Tratamiento		
La altura del realce se indicará con la medición clínica (test de bloques) y radiológica.		87,5
La epifisiodesis se recomienda cuando la asimetría predicha en la adultez es > 2,0 cm.		87,5
Para la predicción de la estatura final del niño, se recomienda trabajar en forma conjunta el ortopedista con el pediatra de cabecera y/o el endocrinólogo infantil.		100
Para la predicción de la estatura final adulta, se recomienda utilizar el método de *Multiplier*.[13] El 62,5 % recomienda realizarlo con la edad ósea.		100
	Ambos paneles de expertos	
	Expertos en ortopedia	**Expertos en diagnóstico por imágenes**
Afirmación	**Acuerdo (%)**	**Acuerdo (%)**
C. Solicitud y medición radiológica de los miembros inferiores		
La radiología se realizará en decúbito hasta los 2 o 4 años (o antes según la colaboración del niño), de acuerdo con el tamaño del chasis disponible; a partir de entonces, se realizará de pie (y con realce si está solicitado en la radiografía).**	87,5	83,3
Se debe indicar en la orden de la radiografía al técnico radiólogo la altura y la localización del realce (pie derecho o izquierdo) de manera de nivelar la pelvis y evitar errores de medición.	100	100*
La radiología se considerará adecuada si incluye las caderas y los tobillos y las rótulas están centradas.	100*	100
Se debe agregar en la orden de solicitud de la radiografía que coloquen un patrón de referencia (regla, cuadrícula, espera radioopaca, etc.) para poder calibrar la regla al realizar la medición.	100	nc
Antes de realizar la medición radiológica de la longitud de los miembros inferiores, se debe calibrar el sistema (en radiografías digitales) utilizando un patrón de referencia.	100*	nc
Si existe afectación de los pies, la medición radiológica se realizará desde la cresta ilíaca hasta el piso.	100	nc
Para predecir la asimetría en la adultez y el momento óptimo de la epifisiodesis, se utiliza la longitud funcional.	nc	83,3

* Afirmaciones que fueron revisadas por los expertos y permitieron aumentar el porcentaje de acuerdo.
** Afirmación que fue reformulada según las sugerencias de los panelistas.
nc: no se logró consenso.

realizar la epifisiodesis, el 75 % de los expertos propuso 5,0 cm como límite superior, luego la elongación de la pierna corta o una combinación de técnicas.

La reducción del crecimiento de la pierna larga, mediante epifisiodesis, puede ser definitiva o transitoria.[9,10] Existen pocos trabajos que comparan los resultados de ambos métodos a largo plazo.[24] Al respecto, los expertos acordaron que la elección de la técnica de epifisiodesis dependiera de la magnitud de la asimetría y el 75 % consideró que, en los niños pequeños con asimetrías importantes, la epifisiodesis transitoria evitaría el uso de realce muy pesado durante los años escolares.

Otro aspecto para tener en cuenta en la elección del método quirúrgico es la predicción de la estatura final. La totalidad de los expertos recomendaron trabajar en conjunto con el pediatra y/o el endocrinólogo infantil en el análisis de la curva del crecimiento. Sin embargo, no se logró establecer el límite inferior de estatura adulta a partir del cual se desestimaría el acortamiento de la pierna larga. Algunos expertos sugirieron el centilo 3, que, para la población argentina, corresponde a 150 cm y 160 cm en mujeres y varones, respectivamente.[25] Otros mencionaron que la estatura final, aunque baja, no sería determinante de la elección del tratamiento quirúrgico, ya que dependería también de la preferencia de los padres y de los adolescentes, analizando en conjunto los riesgos y beneficios de cada procedimiento.

Las complicaciones posepifisiodesis a mediano y largo plazo reportadas son las deformidades angulares secundarias a la epifisiodesis incompleta y la sub- o sobrecorrección.[7,26] Al respecto, el 75 % de los expertos recomendó el seguimiento clínico y radiológico cada 4-6 meses hasta que el niño alcance la edad ósea adulta.

C) Solicitud y medición radiológica

Al igual que Sabharwal y col., se acordó solicitar la telemetría de los miembros inferiores en lugar del escanograma. Si bien las mediciones son comparables, la telemetría permite evaluar

Tabla 3. *Aspectos consensuados en la ronda 3*

	Panel de expertos en ortopedia	
Afirmación	**Acuerdo (%)**	
A. Seguimiento y planificación prequirúrgica		
En los niños con asimetría actual y predicha en la adultez < 2 cm, la frecuencia del seguimiento radiológico puede realizarse cada dos o tres años durante los años prepuberales.	100	
Si el niño llega a la consulta ya iniciada la pubertad (consulta tardía), se debe realizar igual, al menos, una predicción del momento de la epifisiodesis.	87,5	
B. Tratamiento		
Realce		
El realce será indicado cuando la pelvis bascula, al deambular, independientemente de la magnitud de la asimetría.	100	
En los controles en los cuales no se requiera estimar la asimetría en la adultez ni el momento óptimo de la epifisiodesis, la magnitud del realce se indicará por la medición clínica (test del bloque).	87,5	
Cirugía		
En la elección del tratamiento quirúrgico, se tendrá en cuenta, además de la magnitud de la asimetría en la adultez, la edad del niño.	87,5	
En la elección del tratamiento quirúrgico (elongación de la pierna corta vs. epifisiodesis de la pierna larga), se tendrá en cuenta también la opinión de los padres y del niño.	87,5	
	Afirmaciones enviadas a ambos paneles	
	Expertos en ortopedia	**Expertos en diagnóstico por imágenes**
Afirmación	**Acuerdo (%)**	**Acuerdo (%)**
C. Solicitud y medición radiológica de los miembros inferiores		
La medición radiológica del miembro inferior total se realiza entre el punto más proximal de la cabeza femoral y el punto medio distal de la tibia "y/o" realizando la sumatoria de los segmentos (tibia + fémur). Esto dependerá de si el niño presenta compromiso articular, alteración de ejes y/o del número de segmentos afectados.**	87,5	83,3

** Afirmación que fue reformulada según las sugerencias de los panelistas.

TABLA 4. *Aspectos no consensuados*

	Expertos en ortopedia	Expertos en diagnóstico por imágenes	Comentarios
Afirmación	**Acuerdo (%)**	**Acuerdo (%)**	
Si existe afectación de los pies, la medición radiológica se realizará desde la cresta ilíaca hasta el piso	100	16,7	"El eje del pie se encuentra paralelo al rayo central...; será difícil encontrar un buen reparo anatómico reproducible, inclusive en el mismo niño", "si el ortopedista lo necesita, debe pedirlo", "no parece sencillo medir incluyendo el pie", "solicitar inclusión del pie si se necesita", "es difícil incluir el pie, pero debe hacerse para realizar la medición total del miembro", "siempre especifico que se vea desde la pelvis hasta el pie apoyado… es saludable especificar qué se necesita".
Se debe colocar un patrón de referencia a la altura del paciente (regla, cuadrícula, esfera radioopaca, etc.) durante la obtención de la radiografía.	100	50	"Cuando el sistema es digital, el patrón de referencia ya está incorporado. El ortopedista puede agregarlo en la orden si considera que no se cumplen estas premisas", "pedimos con regla, dado que usamos diferentes equipos de rayos para poder comparar", "si el sistema no está calibrado, la diferencia puede ser grande, "es fundamental la distancia del chasis al paciente, que debe ser siempre la misma", "el consenso ayuda a que todos hablemos el mismo idioma", "si el radiólogo es parte del equipo de tratamiento, es una respuesta…", "no siempre trabajamos con el mismo equipo de radiología y, por lo tanto, preferimos las escalas comparativas", "creo que incluir un patrón de referencia evitará desconfianza en cuanto a si es real el tamaño de la radiografía".
Antes de realizar la medición radiológica de la longitud de los miembros inferiores, es importante calibrar el sistema utilizando un patrón de referencia.	100	66,6	"Depende del equipo, no todos requieren calibración", "la calibración es esencial para la medición", "si el sistema no está calibrado la diferencia puede ser grande".
Utilizar la edad ósea a partir de los 9 años de edad en varones y 8 en mujeres, teniendo en cuenta el inicio del desarrollo puberal, para la predicción del momento de la epifisiodesis.	75		"Prefiero utilizar el método de Dimegio"[17], "encontramos dificultades para la determinación de la edad ósea", "no utilizamos edad ósea por las dificultades del sistema".
Estatura a partir de la cual se desestimaría el acortamiento de la pierna larga como técnica quirúrgica.			"En caso de baja estatura, hay pacientes que prefieren una cirugía menor (epifisiodesis) a un alargamiento; siempre les doy la opción a los padres", "las epifisiodesis compensan entre 2 y 4 cm, y no alteran la cosmética de la estatura final", "trabajo con el apoyo de su pediatra y/o el endocrinólogo que llevan su curva de crecimiento", "si la talla es muy baja (menor de 2 DE o inferior a 150 cm), me parece prudente no frenar el crecimiento, a pesar de lo cruento que puede ser alargar. La familia tiene, finalmente, el derecho de elegir… Poner siempre delante la funcionalidad por sobre la estética, pero incluir en ella también lo sicológico-social".
Frecuencia de los controles posepifisiodesis. Luego de la epifisiodesis, se recomienda realizar controles con radiografías de los miembros inferiores cada 4-6 meses (según la técnica de epifisiodesis realizada) hasta que el niño alcance la edad ósea adulta.	75		"Depende del iagnóstico, de la técnica y de la edad del niño, es decir, puede variar cada 6 meses, anualmente o al terminar el crecimiento".

en la misma imagen deformidades angulares, lo que reduce la exposición a la radiación.[27] Se recomienda realizar la telemetría con el niño en decúbito hasta los 2 años de edad y luego de pie con realce. El objetivo del uso de realce en la pierna corta es nivelar la pelvis para minimizar el error de medición. Es importante destacar que el médico pediatra u ortopedista será quien indique en la orden al técnico radiólogo la magnitud y localización del realce.

Al momento de realizar la medición radiológica, la distancia del tubo al paciente

Tabla 5. *Consenso final*

Afirmación	Expertos en ortopedia Acuerdo (%)
A. Seguimiento y planificación prequirúrgica	
Es importante determinar la etiología de la asimetría para definir el seguimiento.	100
Es útil agrupar la etiología de las asimetrías en congénitas y adquiridas.	100
Durante el seguimiento, será importante definir el patrón de evolución (Shapiro) de la asimetría.	100
Además de la evaluación clínica, es obligatorio solicitar la radiografía de los miembros inferiores para la medición inicial (primera consulta), independientemente de la edad del niño.	100
En los niños con asimetría actual y predicha en la adultez < 2 cm, la frecuencia del seguimiento radiológico puede realizarse cada dos o tres años durante los años prepuberales.	100
La frecuencia del control radiológico dependerá, además, de la magnitud y de la evolución de la asimetría.	87,5
Durante el seguimiento, es importante evaluar el desarrollo puberal del niño. Se recomienda el seguimiento junto con el pediatra de cabecera y/o el endocrinólogo infantil.	100
Predicción de la discrepancia final	
Es necesario utilizar un método de predicción para conocer la discrepancia final al inicio del seguimiento, independientemente de la edad del niño y del tratamiento que se elija.	100
Si bien no es lo ideal, se recomienda utilizar un método de predicción de la magnitud de la asimetría final, aunque la asimetría no siga un patrón de evolución de Shapiro I.	100
Planificación del momento de la epifisiodesis	
Es necesario utilizar un método de predicción para conocer el momento óptimo de la cirugía (epifisiodesis definitiva). El 62,5 % de los expertos prefiere utilizar *Multiplier*.[13]	100
Si bien no es lo ideal, hay que utilizar un método de predicción del momento de la epifisiodesis, aunque la asimetría no siga un patrón de evolución de Shapiro I.	100
Es necesario realizar, al menos, dos predicciones del momento óptimo de la epifisiodesis antes de la cirugía para minimizar el error.	100
Si el niño llega a la consulta ya iniciada la pubertad (consulta tardía), se deberá realizar igual, al menos, una predicción del momento de la epifisiodesis.	87,5
B. Tratamiento	
Realce	
El realce se indicará si, al deambular, se observa que la pelvis bascula, independientemente de la magnitud de la asimetría.	100
La altura del realce se evaluará anualmente antes de la pubertad.	100
La altura del realce se evaluará cada 6 meses durante la pubertad.	87,5
La altura del realce se indica con la medición clínica (test de bloques) y radiológica.	87,5
En los controles en los cuales no se requiera estimar la asimetría en la adultez ni el momento óptimo de la epifisiodesis, la magnitud del realce se indicará por la medición clínica (test de bloques).	87,5
Cirugía (epifisiodesis de la pierna larga o elongación de la pierna corta)	
En la elección del tratamiento quirúrgico, se tendrá en cuenta la edad del niño.	87,5
En la elección del tratamiento quirúrgico, se tendrá en cuenta la magnitud de la asimetría actual y predicha.	87,5
En la elección del tratamiento quirúrgico, se tendrá en cuenta la predicción de la estatura final del niño.	100
Para la predicción de la estatura final del niño, se recomienda que trabajen en forma conjunta el ortopedista, el pediatra de cabecera y/o el endocrinólogo infantil.	100
Se recomienda utilizar, para la predicción de la estatura final adulta, el método *Multiplier*. El 62,5 % recomienda realizarlo con la edad ósea.	100
En la elección del tratamiento quirúrgico, se tendrá en cuenta también la opinión de los padres y del niño, y se analizarán los riesgos y los beneficios de cada una de las técnicas propuestas.	87,5
La epifisiodesis se recomienda a partir de 2,0 cm de la asimetría predicha en la adultez. El 75 % de los expertos recomienda realizar la epifisiodesis hasta 5 cm de asimetría predicha en la adultez.	87,5

Continua en la página siguiente

C. Solicitud y medición radiológica de los miembros inferiores

Afirmación	Expertos en ortopedia Acuerdo (%)	Expertos en diagnóstico por imágenes Acuerdo (%)
Solicitud de la radiografía de los miembros inferiores		
Se debe solicitar la telemetría de los miembros inferiores (imagen en una sola radiografía de la totalidad de ambas extremidades inferiores, desde la pelvis hasta el tobillo), en lugar del escanograma (tres exposiciones: cadera, rodillas y tobillos).	100	100
Se debe indicar en la orden de la radiografía al técnico radiólogo la altura y la localización del realce (pie derecho o izquierdo) de manera de nivelar la pelvis y evitar el error de medición.	100	100
La radiografía se considerará adecuada si incluye la pelvis y los tobillos con las rótulas centradas y al frente.	100	100
La radiología se realizará en decúbito hasta los 2 o 4 años (o antes según la colaboración del niño), de acuerdo con el tamaño del chasis disponible; a partir de entonces, se realizará de pie (y con realce si está solicitado en la radiografía).	87,5	83,3
Medición de la radiografía de los miembros inferiores		
La medición radiológica del miembro inferior total se realizará entre el punto más proximal de la cabeza femoral y el punto medio distal de la tibia "y/o" realizando la sumatoria de los segmentos (tibia + fémur). Esto dependerá de si el niño presenta compromiso articular, alteración del eje y/o del número de segmentos afectados.	87,5	83,3
La medición radiológica del fémur se realizará entre el punto más proximal de la cabeza femoral y el surco intercondíleo.	87,5	83,3
La medición radiológica de la tibia se realizará entre la eminencia intercondílea y el punto medio de la tibia distal en el tobillo.	100	100

modifica el tamaño real del hueso. Los médicos ortopedistas acordaron colocar un patrón de referencia a la altura del niño, pero los expertos en imágenes consideraron que no sería necesario en los sistemas digitales. Del análisis de los argumentos de los expertos surge que esto dependerá del equipo y del *software* utilizado en cada centro, por lo que se considera prudente que, en cada lugar de trabajo, se generen recomendaciones al respecto para evitar la distorsión del tamaño real de la imagen y el consecuente error de predicción.

La medición radiológica del miembro inferior total se realizará entre el punto más proximal de la cabeza femoral y el punto medio distal de la tibia o sumando cada segmento (tibia + fémur). La elección dependerá de la presencia de compromiso articular o la alteración del eje. Si existiera afectación de los pies, los expertos en ortopedia acordaron incluir el pie en la medición, mientras que los expertos en imágenes consideraron que la inclusión del pie induciría a un error en la medición. De todos modos, se consideró que el ortopedista sería quien especificara, en última instancia, lo que necesitaba para el seguimiento del paciente.

Del análisis de los argumentos de los expertos surge que el ortopedista de cabecera y el médico en diagnóstico por imágenes deberían trabajar en equipo, conociendo las fortalezas y debilidades de cada lugar de trabajo y especificando las necesidades de cada uno para un mejor seguimiento de estos niños.

Si bien el método Delphi tiene sus limitaciones y el nivel de evidencia de consenso de expertos es bajo, este estudio aporta las primeras recomendaciones para el seguimiento clínico-radiológico, la planificación prequirúrgica y el tratamiento de los niños con asimetría de la longitud de los miembros inferiores en nuestro medio y puede ser de mucha ayuda para la atención de los niños con esta afección. Las causas de las asimetrías son múltiples y la evolución es diferente en cada niño, por lo que estas recomendaciones deberán considerarse en cada caso en particular.

CONCLUSIONES

Estas son las primeras recomendaciones para el seguimiento de los niños con asimetría de la longitud de los miembros inferiores mediante el consenso de expertos.

Un aspecto para destacar surgido en el proceso de consulta fue la importancia del trabajo en equipo entre el ortopedista, el pediatra de cabecera, el especialista en diagnóstico por imágenes y, si fuera necesario, el endocrinólogo infantil, con el objetivo de mejorar la planificación terapéutica. ■

REFERENCIAS

1. Guichet JM, Spivak JM, Trouilloud P, Grammont PM. Lower limb-length discrepancy. An epidemiologic study. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; (272):235-41.
2. Hellsing AL. Leg length inequality. A prospective study of young men during their military service. *Ups J Med Sci*. 1988; 93(3):245-53.
3. Rush WA, Steiner HA. A study of lower extremity length inequality. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1946; 56(5):616-23.
4. Herring JA. Limb length discrepancy. En: Herring JA. *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.Págs.884-948.
5. Miscione H, Goyeneche R. Las implicancias del crecimiento en ortopedia infantil. En: Fano V, del Pino M, Caino S. *Ensayos sobre crecimiento y desarrollo. Presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos*. Buenos Aires: Fundasap-Paidós; 2011.Págs.119-39.
6. Pappas AM, Nehme AM. Leg length discrepancy associated with hypertrophy. *Clin Orthop Relat Res*. 1979t; (144):198-211.
7. Bianco AJ Jr. Femoral shortening. *Clin Orthop Relat Res*. 1978; (136):49-53.
8. Broughton NS, Olney BW, Menelaus MB. Tibial shortening for leg length discrepancy. *J Bone Joint Surg Br*. 1989; 71(2):242-5.
9. Bowen JR. Percutaneous distal femoral or proximal tibial epiphysiodesis. En Flynn JM, Wiesel SW (eds.). *Operative Techniques in Pediatric Orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.Págs.213-8.
10. Pendleton AM, Stevens PM, Hung M. Guided growth for the treatment of moderate leg-length discrepancy. *Orthopedics*. 2013; 36(5):e575-80.
11. Anderson M, Green WT, Messner MB. Growth and predictions of growth in the lower extremities. *J Bone Joint Surg Am*. 1963; 45-A:1-14.
12. Moseley CF. A straight-line graph for leg-length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59(2):174-9.
13. Paley D, Bhave A, Herzenberg JE, Bowen JR. Multiplier method for predicting limb-length discrepancy. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82-A(10):1432-46.
14. Linstone HA, Turoff M. The Delphi Method, Techniques and Applications. Illinois: Addison Wesley publishing; 1975.
15. Varela Ruiz M, Díaz Bravo L, García Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Investigación Educ Médica*. 2012; 1(2):90-5.
16. Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am*. 1982; 64(5):639-51.
17. Diméglio A, Charles YP, Daures JP, de Rosa V, et al. Accuracy of the Sauvegrain method in determining skeletal age during puberty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87(8):1689-96.
18. Westh RN, Menelaus MB. A simple calculation for the timing of epiphysial arrest: a further report. *J Bone Joint Surg Br*. 1981; 63-B(1):117-9.
19. Friend L, Widmann RF. Advances in management of limb length discrepancy and lower limb deformity. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(1):46-51.
20. Sanders JO, Howell J, Qiu X. Comparison of the Paley method using chronological age with use of skeletal maturity for predicting mature limb length in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(11):1051-6.
21. Gurney B. Leg length discrepancy. *Gait Posture*. 2002; 15(2):195-206.
22. Brandy RJ, Dean JB, Skinner TM, Gross MT. Limb length inequality: clinical implications for assessment and intervention. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2003; 33(5):221-34.
23. Gross RH. Leg length discrepancy: how much is too much? *Orthopedics*. 1978; 1(4):307-10.
24. Bayhan IA, Karatas AF, Rogers KJ, Bowen JR, et al. Comparing percutaneous physeal epiphysiodesis and eight-plate epiphysiodesis for the treatment of limb length discrepancy. *J Pediatr Orthop*. 2017; 37(5):323-7.
25. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos: Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
26. Makarov MR, Dunn SH, Singer DE, Rathjen KE, et al. Complications associated with epiphysiodesis for management of leg length discrepancy. *J Pediatr Orthop*. 2018; 38(7):370-4.
27. Sabharwal S, Zhao C, McKeon J, Melaghari T, et al. Reliability analysis for radiographic measurement of limb length discrepancy: full-length standing anteroposterior radiograph versus scanogram. *J Pediatr Orthop*. 2007; 27(1):46-50.

Artículos seleccionados

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

European Journal of Paediatrics 2018;177:1279-92
Predictores de la enfermedad de Kawasaki resistente a la inmunoglobulina endovenosa en niños: un meta-análisis de 4442 casos *(Xuan Li , et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases)*
Comentario: Dr. Luis Eduardo Urrutia. Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan". Ciudad de Buenos Aires

N Engl J Med. 2018 Oct 4;379(14):1303-12
Aceleración del índice de masa corporal en la primera infancia y riesgo de obesidad persistente *(Geserick M, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity)*
Comentario: Dra. Norma Piazza. Pediatra especialista en Nutrición

Pediatrics. 2018 Jul;142(1). pii: e20180401
Intervenciones para disminuir el dolor en la retinopatía del prematuro: meta-análisis *(Disher T, et al. Pain-relieving interventions for retinopathy of prematurity: a meta-analysis)*
Comentario: Dr. Ernesto Alda. Docente de la Escuela de Medicina de la UNS - Bahía Blanca

Recommendations for the follow-up of children with leg length discrepancy: expert consensus

Silvia Caino, M.D.[a], Rosario Ramos Mejía, M.D.[a], Rodolfo Goyeneche, M.D.[b], Darío Filippo, M.D.[c], Victoria Allende, M.D.[d], Claudia Casalis, M.D.[e], Laura Collado, M.D.[f], Martín D´Elía, M.D.[g], Guillermo Fernández, M.D.[h], Mónica Galeano, M.D.[c], Juan C. Hernández, M.D.[i], Leopoldo Lonegro, M.D.[j], Juliana Lostra, M.D.[c], Javier Masquijo, M.D.[d], Horacio Miscione, M.D.[b], Alberto Navarro Fretes, M.D.[k], Dalia Sepúlveda Arriagada, M.D.[l], Eduardo Stéfano, M.D.[m], Graciela Infesta, B.S.[n] and Virginia Fano, M.D.[a]

a. Department of Growth and Development.
b. Department of Traumatology and Orthopedics.
c. Department of Imaging Studies.
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
d. Department of Traumatology and Orthopedics of Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
e. Department of Imaging Studies of Hospital Provincial "M. y L. de la Vega," Moreno, province of Buenos Aires, Argentina.
f. Department of Imaging Studies of Asociación Española, ComodoroRivadavia, province of Chubut, Argentina.
g. Hospital de Niños "Víctor J. Vilela," Rosario, Argentina.
h. Department of Imaging Studies of Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia," province of Santa Fe, Argentina.
i. Department of Traumatology and Orthopedics of Hospital de Niños "Roberto del Río," Santiago, Chile.
j. Department of Diagnosis Radiology of Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
k. Department of Traumatology and Orthopedics of Hospital del Trauma, Paraguay.
l. Department of Traumatology and Orthopedics, Training in Pediatric Traumatology and Orthopedics, Santiago, Chile.
m. Department of Endocrinology, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
n. School of Social Sciences, Degree of Sociology, Chair of Research Methodology and Techniques I, II, and III, Universidad de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail adress:
Silvia Caino, M.D.: scaino@garrahan.gov.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-30-2018
Accepted: 9-17-2018

ABSTRACT

Leg length discrepancy is when the length of one leg is different from the other, and is a common reason for consultation at the pediatrician's and pediatric orthopedist's office. The ***objective*** of this study was to develop recommendations for the follow-up, pre-surgical planning, and treatment of children with leg length discrepancy based on expert consensus.

Material and methods. The Delphi method was used. A coordinating group selected a panel of experts, designed and analyzed each of the rounds of consultations. Semistructured questionnaires were sent by personalized e-mail. Agreement among experts ≥ 80 % was established as the criterion for consensus. At each round of consultation, non-consensual aspects were reformulated and new aspects suggested in the previous round were included. A measure of stability to conclude the consultation was determined when more than 70 % of experts sustained their opinion in successive rounds.

Results. Eight experts in orthopedics and six experts in imaging studies participated. After three rounds of consultations, consensus was reached in terms of 39 recommendations for follow-up, pre-surgical planning, and treatment. These were reorganized into 32 final recommendations.

Conclusions. These are the first recommendations for the follow-up of children with leg length discrepancy agreed by expert consensus.

Key words: *discrepancy, lower limbs, consensus, clinical practice guideline.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.94

To cite: Caino S, Ramos Mejía R, Goyeneche R, Filippo D, et al. Recommendations for the follow-up of children with leg length discrepancy: Expert consensus. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):94-104.

INTRODUCTION

Leg length discrepancy or asymmetry is when the length and/or circumference of one leg is different from the other, and is a common reason for consultation at the pediatrician's and pediatric orthopedist's office. Its prevalence is unknown and, to date, there is no cutoff point as of which discrepancy would be considered pathological; however, prevalence studies conducted in different populations have shown differences of up to 1.5 cm in 30 % of boys during military training without clinical significance.[1-3]

Discrepancies are classified into a) functional, resulting from joint or muscle contractures or leg axis misalignment or b) structural, caused by inequalities in bone length. The latter may be congenital (isolated lateral hypertrophy, congenital hip dislocation, hemimelia) or acquired (post-fracture, neurological, infectious, neoplastic).[4,5]

The objective of treatment is to match the current and the adult length of legs to prevent complications, such as compensatory mechanisms, low-back pain, functional scoliosis, hip osteoarthritis or body image alteration, especially, during adolescence.[4,6] Treatment may be medical, with lifts for the short leg, or surgical, lengthening the short leg, shortening the long leg, or a combination of both.[4,7-10]

Surgical planning requires estimating adult-age discrepancy and the optimal timing for surgery. There

are different prediction methods, including the Anderson, Moseley, and Multiplier methods.[11-13]

Although there is ample bibliography on prediction methods and surgical techniques, no follow-up recommendations have been established for this group of patients. Follow-up usually depends on the facility's or orthopedist's experience.

Therefore, the objective of this study was to develop recommendations for the follow-up, pre-surgical planning, and treatment of children with leg length discrepancy based on expert consensus using the Delphi method.

MATERIAL AND METHODS

Recommendations were developed based on the Delphi method, a group communication process that allows a group of individuals, as a whole, to deal with a complex problem. It objective is to establish agreement among experts regarding the proposed problem.[14,15]

A coordinating group (SC, RRM, VF, RG, DF) designed the list of aspects to be agreed on, selected the expert panel, and analyzed each of the rounds of consultations.

The aspects submitted for consensus were follow-up (clinical and radiological), pre-surgical planning, and treatment. A systematic review was conducted by using "discrepancy," "asymmetry," and "leg length" in Pubmed and Lilacs as search engines up to December 2016.

Seventeen experts were invited to participate in the study (10 experts in orthopedics and 7 in imaging studies). The latter only participated in the consensus on "X-ray request and measurement" for pre-surgical planning. The only expert selection criterion was the level of experience (≥ 10 years) in the follow-up of children with discrepancies. The seven experts in imaging studies and seven of the orthopedists were Argentine; two orthopedists were Chilean and one, Paraguayan. Expert distribution was balanced in terms of place of work (public versus private sector).

Agreement among experts ≥ 80 % was established as the criterion for consensus. Twenty-four percent of opposite questions were included to analyze answer reliability. To conclude the Delphi process, when > 70 % of experts not changing their answers from the previous round was considered a measure of stability.

The Delphi process consisted in a series of questionnaire rounds sent by personalized e-mail between December 2016 and November 2017. The initial round consisted in a series of 45 statements with a five-point Likert scale (from "strongly disagree" to "strongly agree"), and eight open-ended questions.

The subsequent rounds consisted in reformulating aspects for which no consensus had been reached based on the experts' claims, introducing new aspects for consensus suggested in the previous round, and asking again experts who had not agreed, together with their claims.

Finally, the list of agreed recommendations was reviewed by each expert and reorganized, and the final document was presented.

RESULTS

Fourteen experts participated in the consensus; eight in orthopedics and six in imaging studies; they had a median 20 years of experience (r: 11-43). After three rounds, the consultation process shown in *Figure 1* was concluded.

After round 1, consensus was reached in 22 out of 45 statements. Experts recommended to determine the etiology of discrepancies and their evolutionary pattern; group them into congenital and acquired; request a baseline X-ray, regardless of the child's age; predict, at least two times, the magnitude of the adult-age discrepancy and the timing for epiphysiodesis; assess the height of the lift yearly and every 6 months during puberty; and consider the estimated final height in the surgical treatment choice. Consensus was reached in five out of 14 statements common to both panels: to request a telemetry of the lower limbs instead of a scanogram and to indicate, in the X-ray request, the height of the lift and anatomical landmarks to measure each of the lower limb segments described in *Table 1*.

After round 2, consensus was reached in 10 out of 23 statements. Four of the experts who had been indifferent and two of the three experts who had disagreed with the statements agreed on in the previous round –marked with an * in *Table 2*– changed their opinion, thus improving the percentage of agreement. The new consensual aspects were the frequency of X-ray controls, the performance of an X-ray in recumbent position up to 2 or 4 years old and then with the patient standing and wearing a lift, indicate the lift height by clinical and radiological measurement and then perform an epiphysiodesis of the long leg for predicted adult discrepancy > 2 cm, and the inclusion of the treating pediatrician and/or pediatric endocrinologist for the assessment of pubertal development.

FIGURE 1. *Expert consensus. Consultation process flowchart*

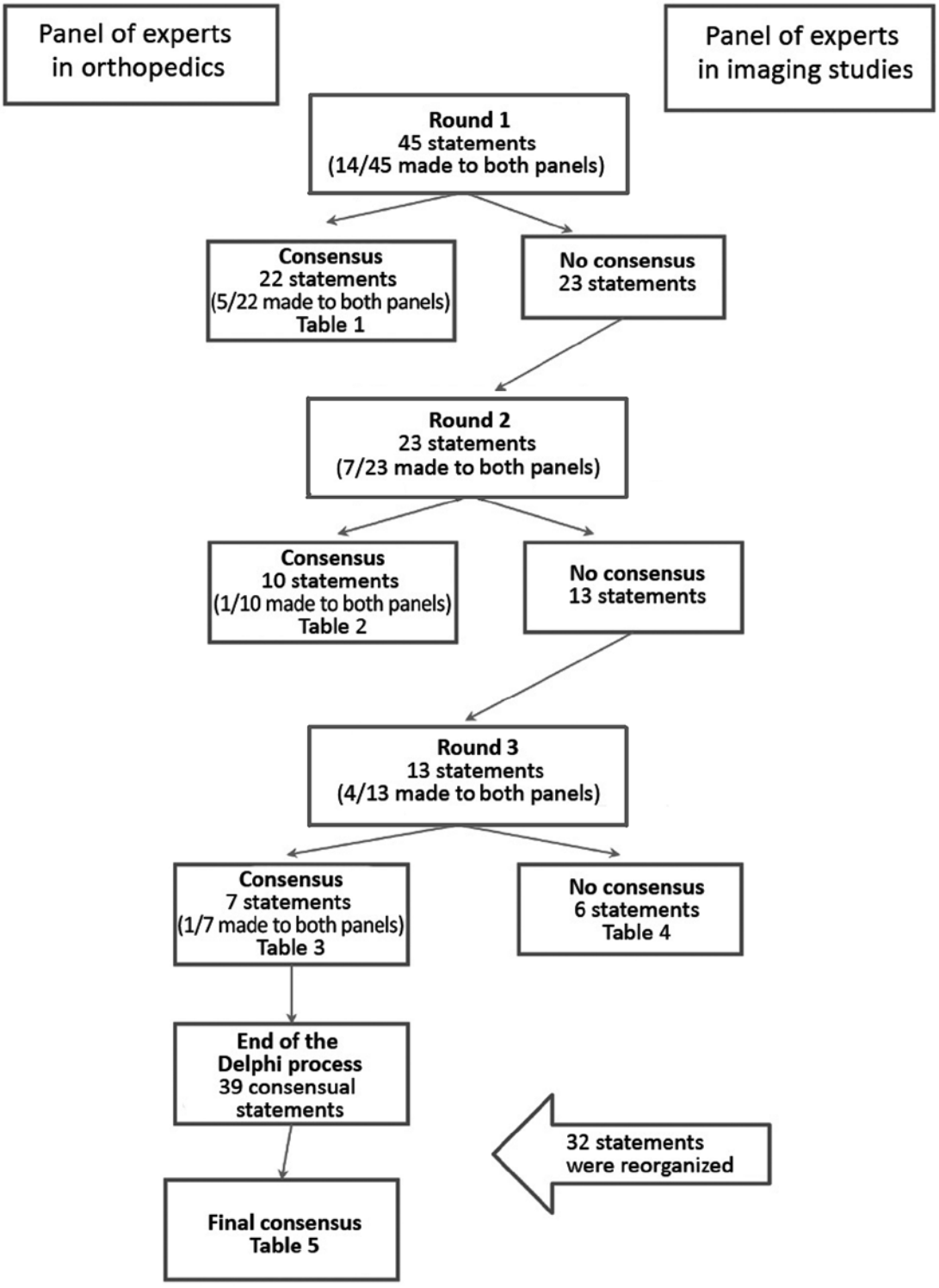


Table 3 shows a summary of the recommendations agreed on in round 3 (7/13). It was agreed to reduce the frequency of X-ray controls in children with a current and predicted adult discrepancy < 2 cm; predict the timing for epiphysiodesis, even if the child was older at the time of consultation; indicate a lift for those with pelvic tilt, and include parents in the surgical treatment decision. Both expert panels agreed to perform a functional and/or anatomical measurement of the lower limb depending on joint involvement and axis alteration.

None of the panels reached a consensus on the following aspects after the consultation process was completed:

1. *Inclusion of the foot in the X-ray measurement:* 100 % of experts in orthopedics recommended to include the foot in children with foot involvement, whereas 83.3 % of experts in imaging studies did not recommend it.
2. *Calibration of the X-ray measurement equipment:* 100 % of experts in orthopedics recommended to place a landmark at the height of the child to calibrate the measurement ruler and thus avoid image size distortion, but this was not agreed by the panel of experts in imaging studies (66.6 %). *Table 4* lists the non-consensual aspects and some of the claims made by experts.

The 39 consensual statements were reorganized into 32 final recommendations, which are detailed in *Table 5*.

DISCUSSION

The Delphi method improved consensus through the inclusion, exclusion, and modification of recommendations in successive rounds. For non-consensual aspects, the Delphi method allowed to analyze experts' claims.

A) Follow-up

Like what was proposed by Bowen et al., the experts agreed that, in addition to clinical measurement, an initial X-ray of the lower limbs should be requested, regardless of the child's age.[9]This would help to assess the current bone discrepancy and, depending on the prediction method used, adult-age discrepancy.

In relation to the evolutionary pattern, Shapiro et al. established five types.[16] Prediction methods for final discrepancy and the optimal timing for epiphysiodesis were developed for the discrepancies that followed the Shapiro I pattern: upward slope.[12,13] However, although it was not ideal, experts recommended using a prediction method, even if the discrepancy did not follow the Shapiro I evolutionary pattern.

Several methods have been described to predict adult-age discrepancy and the timing for epiphysiodesis: Menelaus' remaining growth method, Anderson's arithmetic method, Mosley's straight-line method, and the Multiplier method.[11-13,18] Although there was no agreement in relation to the preference for one method over the other and there is no evidence on which is more accurate, 62.5 % of experts recommended the Multiplier method. Like what was proposed by Friend et al., the expert panel recommended to perform the prediction with at least two different methods to minimize estimation errors.[19]

The timing of epiphysiodesis may be predicted based on chronological or bone age. It is known that bone age is the best remaining growth indicator considering the individual variability in puberty onset. Although no agreement was reached in this regard, some authors recommend using bone age, especially during the pubertal growth spurt.[11,12,20] Some experts in orthopedics described the difficulty to determine bone age and recommended to include the treating pediatrician and/or pediatric endocrinologist to assess the child's remaining growth.

Another important aspect for consensus was the frequency of X-ray control and the prediction of the optimal timing for epiphysiodesis. Repeated X-ray measurements increase prediction accuracy but expose the child to more radiation. In this regard, the expert panel recommended that the frequency of X-ray control should depend on the etiology, magnitude, and course of leg length discrepancy. In prepubed children, whose current and predicted adult-age discrepancy is < 2 cm, the X-ray control should be done every 2-3 years, and the lift heigh should be assesed per the block test.

B) Therapeutic options

The objective of treatment is to match the current and adult leg length. Some authors have mentioned compensatory biomechanical changes in length discrepancy as small as 6 mm.[21,22] However, the bibliography does not include a cutoff point to consider a discrepancy pathological. From a functional perspective, experts agreed that medical treatment (a lift for the short leg) was recommended for patients with a pelvic tilt, regardless of the magnitude of the discrepancy.

Like Gross and Friend,[19,23] surgical treatment

TABLE 1. *Aspects agreed on in round 1*

Statement	Panel of experts in orthopedics	
	Agreement (%)	**Median (range)**
A. Follow-up and pre-surgical planning		
It is important to determine the etiology of discrepancy to define follow-up.	100	5 (4-5)
During follow-up, it will be important to define the evolutionary pattern (Shapiro[16]) of discrepancy.	87.5	4.5 (3-5)
It is useful to group the etiology of discrepancy into congenital and acquired.	87.5	5 (3-5)
In addition to clinical assessment, an X-ray for initial measurement is mandatory (first visit), regardless of the child's age.	100	5 (4-5)
Prediction of final discrepancy		
Although it is not optimal, a final discrepancy prediction method should be used, even if the discrepancy does not follow the Shapiro I pattern.[16]	100	4.5 (4-5)
It is necessary to use a prediction method to know the final discrepancy at the beginning of follow-up, regardless of the child's age.	100	5 (4-5)
It is necessary to use a prediction method to know the final discrepancy, regardless of the selected treatment.	100	5 (4-5)
Planning of the timing for epiphysiodesis		
It is necessary to use a prediction method to know the optimal timing for surgery.	100	5 (5-5)
Although it is not ideal, a prediction method of the timing for epiphysiodesis should be used, even if the discrepancy does not follow the Shapiro I pattern.[16]	100	5 (4-5)
It is necessary to perform at least two predictions of the timing for epiphysiodesis before the surgery to minimize errors.	87.5	4 (3-5)
B. Treatment		
The selection of the surgical treatment will depend on the magnitude of the current and the predicted adult discrepancy.	87.5	5 (3-5)
The surgical treatment selection will consider the prediction of the child's final height.	100	5 (4-5)
The height of the lift will be assessed yearly.	100	5 (4-5)
The height of the lift will be assessed every 6 months during puberty.	87.5	4 (3-5)

Statement	Consensus between both expert panels			
	Experts in orthopedics		**Experts in imaging studies**	
	Agreement (%)	**Median (range)**	**Agreement (%)**	**Median (range)**
C. X-ray request and measurement (lower limbs) Radiology will be considered adequate if it includes the hips and ankles and if the patellae are centered.	87.5	5 (1-5)	100	5 (4-5)
A telemetry of the lower limbs (full-length X-ray image of both legs, from the pelvis to the ankles) should be requested instead of a scanogram (three X-ray exposures: hips, knees, and ankles; the three images are printed in a single X-ray).	100	5 (4-5)	100	5 (4-5)
The femur X-ray measurement is taken between the most proximal point of the femoral head to/and the intercondylar fossa.	87.5	5 (1-5)	83.3	5 (2-5)
The tibia X-ray measurement is taken between the intercondylar eminence to/and the mid-point of the distal tibia at the ankle.	100	5 (4-5)	100	5 (4-5)
The X-ray request should include a note to the radiology technician on the height and location of the lift (right or left foot) so that the pelvis is balanced and measurement errors are prevented.	100	5 (4-5)	83.3	4 (1-5)
X-rays will be taken in recumbent position up to 2-4 years old, based on the available cassette; then, they will be taken with the patient standing and wearing a lift.	87.5	4.5 (2-5)	nc	nc
If the feet are involved, the X-ray measurement should be done from the iliac crest to the floor.	100	4.5 (4-5)	nc	nc
Before performing the leg length X-ray measurement, it is important to calibrate the equipment (for digital X-rays) using a reference pattern.	87.5	5 (3-5)	nc	nc

nc = no consensus (agreement among experts < 80 %).

with epiphysiodesis of the long leg (as a single treatment) was recommended if predicted adult discrepancy was > 2 cm. Although there was no agreement on the maximum recommended limit for the epiphysiodesis, 75 % of experts proposed 5.0 cm as the higher limit then lengthening of the short leg, or a combination of both techniques.

The shortening of the long leg via epiphysiodesis may be definite or temporary.[9,10] Few studies have compared the results of both methods in the long term.[24] In this regard, experts agreed that the selection of the epiphysiodesis would depend on the magnitude of discrepancy and 75 % considered that, in young children with significant discrepancies, temporary epiphysiodesis would prevent the use of a heavy lift during school years.

Another aspect to consider when selecting the surgical procedure is the prediction of final height. All experts recommended working

TABLE 2. *Aspects agreed on in round 2 ´*

Statement	Panel of experts in orthopedics Agreement (%)
A. Follow-up and pre-surgical planning	
During follow-up, it will be important to define the evolutionary pattern (Shapiro)[16] of discrepancy.	100*
It is useful to group the etiology of discrepancy into congenital and acquired.	100*
The frequency of X-ray controls will depend on the magnitude and course of the discrepancy.	87.5
During follow-up, it is important to assess the child's pubertal development.	
Follow-up together with the treating pediatrician and/or pediatric endocrinologist is recommended.	100
Planning of the timing for epiphysiodesis	
It is necessary to perform at least two predictions of the timing for epiphysiodesis before the surgery to minimize prediction errors.	100*
B. Treatment	
The height of the lift will be indicated based on clinical (block test) and X-ray measurements.	87.5
Epiphysiodesis is recommended when predicted adult discrepancy is > 2.0 cm.	87.5
To predict the child's final height, the orthopedist should work together with the treating pediatrician and/or pediatric endocrinologist.	100
To predict the final adult height, the Multiplier[13] method is recommended. Also, 62.5 % of experts recommended using it based on bone age.	100

Statement	Both expert panels Experts in orthopedics Agreement (%)	Experts in imaging studies Agreement (%)
C. X-ray request and measurement (lower limbs)		
X-rays will be taken in recumbent position up to 2-4 years old (or earlier, depending on the child's collaborative attitude), based on the available cassette; then, they will be taken with the patient standing (and wearing a lift if requested in the X-ray order).**	87.5	83.3
The X-ray request should include a note to the radiology technician on the height and location of the lift (right or left foot) so that the pelvis is balanced and measurement errors are prevented.	100	100*
Radiology will be considered adequate if it includes the hips and ankles and if the patellae are centered.	100*	100
The X-ray request should also include the indication to use a reference pattern (ruler, grid, radiopaque sphere, etc.) to calibrate the ruler for measurement.	100	nc
Before performing the leg length X-ray measurement, the equipment should be calibrated (for digital X-rays) using a reference pattern.	100*	nc
If the feet are involved, the X-ray measurement should be done from the iliac crest to the floor.	100	nc
Functional length is used to predict adult discrepancy and the optimal timing for epiphysiodesis.	nc	83.3

* Statements were reviewed by the experts, which helped to improve the percent of agreement.
** Statement modified based on experts' suggestions.
nc: no consensus.

together with the pediatrician and/or pediatric endocrinologist to analyze the growth curve. However, it was not possible to establish the lower limit of adult height that would rule out the shortening of the long leg. Some experts suggested the 3rd centile, which for the Argentine population corresponds to 150 cm and 160 cm in women and men, respectively.[25] Others mentioned that the final height, even if short, would not be determining for the selection of the surgical treatment because it would also depend on the parents' and adolescents' preference based on each procedure's risks and benefits.

Reported medium- and long-term complications after an epiphysiodesis include angular deformity secondary to an incomplete epiphysiodesis and under- or overcorrection.[7,26] In this regard, 75 % of experts recommended clinical and radiological follow-up every 4-6 months until the child reaches his/her adult bone age.

C) X-ray request and measurement

Like Sabharwal et al., there was consensus about requesting a telemetry of the lower limbs instead of a scanogram. Although measurements are comparable, a telemetry helps to assess angular deformities in the same image, thus reducing exposure to radiation.[27] The telemetry should be done with the child in recumbent position up to 2 years old and then standing and wearing a lift. The purpose of wearing a lift for the short leg is to level the pelvis and thus minimize measurement errors. It is worth noting that the pediatrician or orthopedist should include a note to the radiology technician in the order indicating the size and location of the lift.

When taking an X-ray, the distance between the tube and the patient affects actual bone size. The orthopedists agreed on placing a reference pattern at the level of the child, but the experts in imaging studies considered that this was not necessary with the use of digital equipment. The

TABLE 3. *Aspects agreed on in round 3*

	Panel of experts in orthopedics
Statement	**Agreement (%)**
A. Follow-up and pre-surgical planning	
In children with current and predicted adult discrepancy < 2 cm, the frequency of X-ray follow-up may be every 2-3 years before puberty.	100
If consultation is made once a child has reached puberty (late consultation), at least one prediction of the timing for epiphysiodesis should be done.	87.5
B. Treatment	
Lift	
Lifts will be indicated for pelvic tilt while walking, regardless of the magnitude of discrepancy.	100
For controls that do not require to estimate adult discrepancy or the optimal timing for epiphysiodesis, the height of the lift will be indicated based on clinical measurement (block test).	87.5
Surgery	
The surgical treatment selection will consider, in addition to the magnitude of adult discrepancy, the child's age.	87.5
The surgical treatment selection (lengthening of the short leg versus epiphysiodesis of the long leg) will consider the parents' and the child's opinion.	87.5

	Statements sent to both panels	
	Experts in orthopedics	**Experts in imaging studies**
Statement	**Agreement (%)**	**Agreement (%)**
C. X-ray request and measurement (lower limbs)		
The total X-ray measurement of the lower limbs is done between the most proximal point of the femoral head to/and the distal midpoint to the tibia "and/or" by adding each segment (tibia + femur). This will depend on whether the child has joint involvement, axis alteration and/or the number of affected segments.**	87.5	83.3

** Statement modified based on experts' suggestions.

TABLE 4. *Non-consensual aspects*

	Experts in orthopedics	Experts in imaging studies	Remarks
Statement	**Agreement (%)**	**Agreement (%)**	
If the feet are involved, the X-ray measurement should be done from the iliac crest to the floor.	100	16.7	"The foot axis is parallel to the central beam...; it's difficult to find an adequate, reproducible anatomical landmark, even in the same child," "if the orthopedist needs it, he/she should indicate it," "it doesn't seem easy to take measurements including the feet," "the order should request the inclusion of the feet, if necessary," "including the feet is difficult but it should be done if the total leg is to be measured," "I always specify that the area from the pelvis to the feet propped up should be shown... specifying what you need is a healthy choice."
A reference pattern (ruler, grid, radiopaque sphere, etc.) should be placed at the level of the patient during the X-ray.	100	50	"In the case of digital equipment, the reference pattern is already incorporated. The orthopedist may add this request in the order if he/she considers that these conditions are not met," "we ask the image to include a ruler because we use different X-ray equipment for comparison," "if the equipment is not calibrated, the difference may be big," "it is critical to consider the distance between the patient and the cassette, which should always be the same," "consensus helps everyone to speak the same language," "if the radiologist is part of the treating team, that's an answer…," "we don't always work with the same X-ray equipment so we prefer comparative scales," "I believe that including a reference pattern will prevent suspicion about whether the X-ray size is real."
Before performing the leg length X-ray measurement, it is important to calibrate the equipment using a reference pattern.	100	66.6	"It depends on the equipment, not all require calibration," "calibration is critical for measurement," "if the system is not calibrated, the difference may be significant."
Using bone age as of 9 years old in boys and 8 years old in girls, considering the onset of puberty, to predict the timing for epiphysiodesis.	75		"I'd rather use the Dimegio method,"[17] "it is difficult to determine bone age," "we don't use bone age due to equipment problems."
Height as of which the shortening of the long leg would be ruled out as a surgical option.			"In case of short stature, some patients prefer a minor surgery (epiphysiodesis) over lengthening; I always give parents the option," "epiphysiodesis compensates 2-4 cm, and does not alter the aesthetics of the final height," "I work with the support of the pediatrician and/or the endocrinologist, who register the child growth curve," "in the case of very short stature (less than 2 SD or below 150 cm), I think it is wise not to stop growth, even if lengthening seems too bloody. In the end, the family has the right to choose... Function should always prevail over aesthetics, but psychological and social aspects should also be considered."
Frequency of post-epiphysiodesis controls. After the epiphysiodesis, X-ray controls of the lower limbs should be done every 4-6 months (depending on the epiphysiodesis technique) until the child reaches his/her adult bone age.	75		"It depends on diagnosis, technique, and the child's age, I mean, it may vary from every 6 months, to yearly or at the end of growth."

analysis of experts' claims points out that this will depend on the equipment and software used at each facility, so it would be wise that each facility developed recommendations on this regard to prevent the distortion of the actual image size and the subsequent prediction error.

The total X-ray measurement of the lower limbs should be done between the most proximal point to the femoral head and the distal midpoint to the tibia or by adding each segment (tibia + femur). The selection will depend on the presence of joint involvement or axis alteration. When the feet are

TABLE 5. *Final consensus*

Statement	Experts in orthopedics Agreement (%)
A. Follow-up and pre-surgical planning	
It is important to determine the etiology of discrepancy to define follow-up.	100
It is useful to group the etiology of discrepancy into congenital and acquired.	100
During follow-up, it will be important to define the evolutionary pattern (Shapiro) of discrepancy.	100
In addition to clinical assessment, an X-ray of the lower limbs for initial measurement is mandatory (first visit), regardless of the child's age.	100
In children with current and predicted adult discrepancy < 2 cm, the frequency of X-ray follow-up may be every 2-3 years before puberty.	100
The frequency of X-ray controls will also depend on the magnitude and course of the discrepancy.	87.5
During follow-up, it is important to assess the child's pubertal development. Follow-up together with the treating pediatrician and/or pediatric endocrinologist is recommended.	100
Prediction of final discrepancy	
It is necessary to use a prediction method to know the final discrepancy at the beginning of follow-up, regardless of the child's age and selected treatment.	100
Although it is not ideal, a prediction method of the magnitude of the final discrepancy is recommended, even if the discrepancy does not follow the Shapiro I evolutionary pattern.	100
Planning of the timing for epiphysiodesis	
It is necessary to use a prediction method to know the optimal timing for surgery (definitive epiphysiodesis). The Multiplier method is preferred by 62.5 % of experts.[13]	100
Although it is not ideal, a prediction method of the timing for epiphysiodesis should be used, even if the discrepancy does not follow the Shapiro I evolutionary pattern.	100
It is necessary to perform at least two predictions of the optimal timing for epiphysiodesis before the surgery to minimize errors.	100
If consultation is made once a child has reached puberty (late consultation), at least one prediction of the timing for epiphysiodesis should be done.	87.5
B. Treatment	
Lift	
A lift will be indicated if a pelvic tilt is observed while walking, regardless of the magnitude of the discrepancy.	100
The height of the lift will be assessed yearly before puberty.	100
The height of the lift will be assessed every 6 months during puberty.	87.5
The height of the lift will be indicated based on clinical (block test) and X-ray measurements.	87.5
For controls that do not require to estimate adult discrepancy or the optimal timing for epiphysiodesis, the height of the lift will be indicated based on clinical measurement (block test).	87.5
Surgery (epiphysiodesis of the long leg or lengthening of the short leg)	
The surgical treatment selection will consider the child's age.	87.5
The surgical treatment selection will consider the magnitude of the current and predicted discrepancy.	87.5
The surgical treatment selection will consider the prediction of the child's final height.	100
To predict the child's final height, the orthopedist should work together with the treating pediatrician and/or pediatric endocrinologist.	100
To predict final adult height, the Multiplier method is recommended; 62.5 % of experts recommend using it based on bone age.	100
To select the surgical treatment, the parents' and the child's opinion will be taken into account, and the risks and benefits of each proposed technique will be analyzed.	87.5
An epiphysiodesis is recommended for predicted adult discrepancies > 2.0 cm. Seventy-five percent of experts recommend performing an epiphysiodesis for predicted adult discrepancies up to 5 cm.	87.5

C. X-ray request and measurement (lower limbs)

	Experts in orthopedics	Experts in imaging studies
Statement	**Agreement (%)**	**Agreement (%)**
Lower limb X-ray request		
A telemetry of the lower limbs (full-length X-ray image of both legs, from the pelvis to the ankles) should be requested instead of a scanogram (three X-ray exposures: hips, knees, and ankles).	100	100
The X-ray request should include a note to the radiology technician on the height and location of the lift (right or left foot) so that the pelvis is balanced and measurement errors are prevented.	100	100
An X-ray will be considered adequate if it includes the pelvis and ankles and if the patellae are centered and to the front.	100	100
X-rays will be taken in recumbent position up to 2-4 years old (or earlier, depending on the child's collaborative attitude), based on the available cassette; then, they will be taken with the patient standing (and wearing a lift if requested in the X-ray order).	87.5	83.3
Lower limb X-ray measurement		
The total X-ray measurement of the lower limbs will be done between the most proximal point to the femoral head and the distal midpoint to the tibia "and/or" by adding each segment (tibia + femur). This will depend on whether the child has joint involvement, axis alteration and/or the number of affected segments.	87.5	83.3
The femur X-ray measurement will be taken between the most proximal point to the femoral head and the intercondylar fossa.	87.5	83.3
The tibia X-ray measurement will be taken between the intercondylar eminence and the mid-point to the distal tibia at the ankle.	100	100

affected, experts in orthopedics agreed to include the foot in the measurement, whereas those in imaging studies contemplated that including the foot would induce a measurement error. Anyway, it was considered that, ultimately, orthopedists should indicate what they need for patient follow-up.

The analysis of experts' claims leads to establish that the treating orthopedist and the imaging test provider should work together and know the strengths and weaknesses of each facility and specify each other's needs to improve the follow-up of these children.

Although the Delphi method has limitations and the level of evidence for an expert consensus is low, this study provides the first recommendations for the clinical and radiological follow-up, pre-surgical planning, and treatment of children with leg length discrepancy in our setting and may be highly relevant for the care of these children. The causes of discrepancy are multiple and its course differs from one child to the other, so these recommendations should be considered in each particular case.

CONCLUSIONS

These are the first recommendations for the follow-up of children with leg length discrepancy agreed by expert consensus.

An aspect that is worth noting in the consultation process was the importance of teamwork among orthopedists, treating pediatrician, imaging specialists and, if necessary, pediatric endocrinologists, in order to improve management planning. ■

REFERENCES

1. Guichet JM, Spivak JM, Trouilloud P, Grammont PM. Lower limb-length discrepancy. An epidemiologic study. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; (272):235-41.
2. Hellsing AL. Leg length inequality. A prospective study of young men during their military service. *Ups J Med Sci*. 1988; 93(3):245-53.
3. Rush WA, Steiner HA. A study of lower extremity length inequality. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1946; 56(5):616-23.
4. Herring JA. Limb length discrepancy. In: Herring JA. *Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.Pages 884-948.
5. Miscione H, Goyeneche R. Las implicancias del crecimiento en ortopedia infantil. In: Fano V, del Pino M, Caino S. *Ensayos sobre crecimiento y desarrollo. Presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos*. Buenos Aires: Fundasap-Paidós; 2011.Págs.119-39.
6. Pappas AM, Nehme AM. Leg length discrepancy associated with hypertrophy. *Clin Orthop Relat Res*. 1979; (144):198-211.
7. Bianco AJ Jr. Femoral shortening. *Clin Orthop Relat Res*. 1978; (136):49-53.
8. Broughton NS, Olney BW, Menelaus MB. Tibial shortening for leg length discrepancy. *J Bone Joint Surg Br*. 1989; 71(2):242-5.
9. Bowen JR. Percutaneous distal femoral or proximal

tibialepiphysiodesis. In: Flynn JM, Wiesel SW (eds.). *Operative Techniques in Pediatric Orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.Pages 213-8.
10. Pendleton AM, Stevens PM, Hung M. Guided growth for the treatment of moderate leg-length discrepancy. *Orthopedics*. 2013; 36(5):e575-80.
11. Anderson M, Green WT, Messner MB. Growth and predictions of growth in the lower extremities. *J Bone Joint Surg Am*. 1963; 45-A:1-14.
12. Moseley CF. A straight-line graph for leg-length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am*. 1977; 59(2):174-9.
13. Paley D, Bhave A, Herzenberg JE, Bowen JR. Multiplier method for predicting limb-length discrepancy. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82-A(10):1432-46.
14. Linstone HA, Turoff M. The Delphi Method, Techniques and Applications. Illinois: Addison Wesley publishing; 1975.
15. Varela Ruiz M, Díaz Bravo L, García Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Investigación Educ Médica*. 2012; 1(2):90-5.
16. Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am*. 1982; 64(5):639-51.
17. Diméglio A, Charles YP, Daures JP, de Rosa V, et al. Accuracy of the Sauvegrain method in determining skeletal age during puberty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87(8):1689-96.
18. Westh RN, Menelaus MB. A simple calculation for the timing of epiphysial arrest: a further report. *J Bone Joint Surg Br*. 1981; 63-B(1):117-9.
19. Friend L, Widmann RF. Advances in management of limb length discrepancy and lower limb deformity. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(1):46-51.
20. Sanders JO, Howell J, Qiu X. Comparison of the Paley method using chronological age with use of skeletal maturity for predicting mature limb length in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(11):1051-6.
21. Gurney B. Leg length discrepancy. *Gait Posture*. 2002; 15(2):195-206.
22. Brandy RJ, Dean JB, Skinner TM, Gross MT. Limb length inequality: clinical implications for assessment and intervention. *J Orthop Sports PhysTher*. 2003; 33(5):221-34.
23. Gross RH. Leg length discrepancy: how much is too much? *Orthopedics*. 1978; 1(4):307-10.
24. Bayhan IA, Karatas AF, Rogers KJ, Bowen JR, et al. Comparing percutaneous physealepiphysiodesis and eight-plate epiphysiodesis for the treatment of limb length discrepancy. *J Pediatr Orthop*. 2017; 37(5):323-7.
25. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos: Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(2):126-33.
26. Makarov MR, Dunn SH, Singer DE, Rathjen KE, et al. Complications associated with epiphysiodesis for management of leg length discrepancy. *J Pediatr Orthop*. 2018; 38(7):370-4.
27. Sabharwal S, Zhao C, McKeon J, Melaghari T, et al. Reliability analysis for radiographic measurement of limb length discrepancy: full-length standing anteroposterior radiograph versus scanogram. *J PediatrOrthop*. 2007; 27(1):46-50.

Relación entre sobrecarga hídrica y mortalidad en niños con *shock* séptico

Relation between fluid overload and mortality in children with septic shock

Dr. Horacio Márquez-González[a,b], Dr. Luis Casanova-Bracamontes[a], Dra. C Mireya Muñoz-Ramírez[a,c], Dr. Leoncio Peregrino-Bejarano[a], Dra. Bárbara Bolaños-Téllez[a] y Dra. Lucelli Yáñez-Gutiérrez[d]

RESUMEN

El *shock* séptico es una de las principales causas que puede llevar a la muerte. La reanimación hídrica constituye un destacado tratamiento para poder disminuir la mortalidad.

Objetivo: *d*eterminar la relación entre el porcentaje de sobrecarga hídrica (%SH) y la mortalidad en niños con *shock* séptico.

Métodos. Estudio de cohorte en pacientes con *shock* séptico de entre 1 y 17 años, posterior a la reanimación hídrica con presión venosa central ≥ 5 mmHg con monitoreo invasivo y registro completo de %SH hasta las 96 h. El seguimiento y la variable de desenlace se completaron hasta el día 28. Se registraron las siguientes variables del *shock* séptico, *shock* refractario, causa de la insuficiencia renal aguda, anemia, desnutrición, el tiempo de inicio de antimicrobiano, presión oncótica y puntaje de gravedad.

Análisis estadístico*:* Se calculó el *hazard ratio* (*HR*) y se construyeron tres modelos pronósticos por riesgos proporcionales de Cox. .

Resultados. *La p*oblación fue de 263 pacientes; con un promedio de edad de 8 ± 3 años y con mortalidad del 33 %. El %SH ≥ 10,1 acumulado a las 96 h fue el único asociado; el *HR* (IC 95 %) ajustado fue perfil hemodinámico *HR* = 2,6 (1,9-5,6); por *shock* refractario, *HR* = 2,5 (1,6-5,6) y por desnutrición, *HR* = 8,3 (3,5-14).

Conclusiones. El %SH > 10,1 % se relacionó con una mayor mortalidad a 28 días de ajustado al perfil hemodinámico, la refractariedad del *shock* y el estado nutricional.

Palabras clave: shock *séptico, mortalidad infantil, balance hidroelectrolítico.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.105
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.105

a. Hospitalización, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México.
b. Dirección de Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México.
c. Terapia Intensiva Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México.
d. Cardiopatías Congénitas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

Correspondencia:
Dr. Horacio Márquez-González: horacioinvestigacion@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-10-2017
Aceptado: 30-10-2018

Cómo citar: Márquez-GonzálezH,Casanova-Bracamontes L, Muñoz-Ramírez CM, Peregrino-Bejarano L, et al. Relación entre sobrecarga hídrica y mortalidad en niños con *shock* séptico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):105-113.

INTRODUCCIÓN

Se calcula que, anualmente, mueren 7,5 millones de pacientes pediátricos como consecuencia de la sepsis. El *shock* séptico tiene una mortalidad aproximada del 15 %.[1]

El *shock* séptico condiciona un estado de vasodilatación generalizada por la liberación de citocinas inflamatorias que disminuyen el volumen del espacio intravascular, por lo tanto, la administración de soluciones intravenosas es el tratamiento inicial.[2] La administración prolongada de líquido en el compartimiento venoso produce congestión que lesiona el glucocálix del endotelio y favorece la fuga al intersticio, lo que condiciona un estado de hipoperfusión secundario y lesión orgánica.[3]

La *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQUI) integró un grupo de trabajo que dividió en cuatro estadios la terapia de reanimación hídrica en los pacientes en estado crítico, en los que el aporte debía ser progresivamente disminuido y que eran rescate, optimización, estabilización y desescalamiento.[4]

En la población adulta, se ha descrito que el balance hídrico positivo condiciona mayor riesgo de muerte, insuficiencia renal aguda (IRA) y requerimientos prolongados de ventilación mecánica. En el área pediátrica, los estudios muestran resultados heterogéneos por la variedad de criterios de selección y variables pronósticas incluidas, por lo que la evidencia respecto a la mortalidad es imprecisa y justifica la realización de estudios de cohorte.[5] El

apego a la estrategia de reanimación escalonada del *shock* séptico de las Guías de la Campaña *Sobreviviendo a la sepsis* ha demostrado que el tiempo del inicio de la administración de líquidos se asocia a una menor mortalidad, no así el volumen administrado.[6]

El objetivo de este trabajo fue determinar la relación entre el porcentaje de sobrecarga hídrica (%SH) y la mortalidad ajustada por variables confusoras en pacientes con *shock* séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de pronóstico en una cohorte prospectiva de un hospital pediátrico, de enero de 2011 a diciembre de 2016, con la aprobación del Comité Local de Ética en Investigación y con el requisito obligado del proceso de la firma del consentimiento informado por los padres. Dicha cohorte se conformó por pacientes de entre 1 y 17 años con *shock* séptico (sepsis con tensión arterial ≤ 2 desviaciones estándar ajustada en las tablas estandarizadas por sexo, edad y talla,[7] y tres o más de los siguientes puntos: taquicardia ≥ 180 en lactantes o ≥ 160 latidos por minuto en preescolares, pulsos disminuidos, gasto urinario ≤ 1 ml/kg/h en niños con peso < 30 kg o ≤ 0,5 ml/kg/h en ≥ 30 kg, con frecuencia respiratoria mayor del percentil 90 para la edad o que requirieron ser apoyados por ventilación mecánica asistida).[8]

Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos con *shock* séptico que recibieron tratamiento hídrico temprano (hasta 3 cargas de 20 ml/kg en la primera hora) con presión venosa central (PVC) entre 8 y 16 mmHg[9] y toma de muestras sanguíneas durante la primera hora posterior a la reanimación hídrica (gasometría venosa central y arterial, hemocultivos y urocultivo), antropometría (peso y talla) con método estandarizado por técnica de Zerfas[10] (con báscula, estadímetro e infantómetro calibrados) e ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) el primer día.

Se excluyeron los enfermos con comorbilidades, como cardiopatía congénita, parálisis cerebral infantil, amputación, enfermedades pulmonares graves (intersticiales o con hipertensión pulmonar grave), enfermedad renal crónica en etapa mayor de III, antecedente de *shock* séptico en los últimos 6 meses y negativa para llenar el consentimiento informado por parte de los padres. Fueron eliminados los pacientes que fallecieron por causas ajenas al *shock* séptico, en los que hubo pérdida de seguimiento por el traslado a otra unidad y con llenado incompleto de la hoja de balance hídrico.

Se definió como el tiempo cero de la cohorte el momento de completar la reanimación hídrica y el desenlace se registró hasta el día 28. Las variables evaluadas fueron las siguientes:

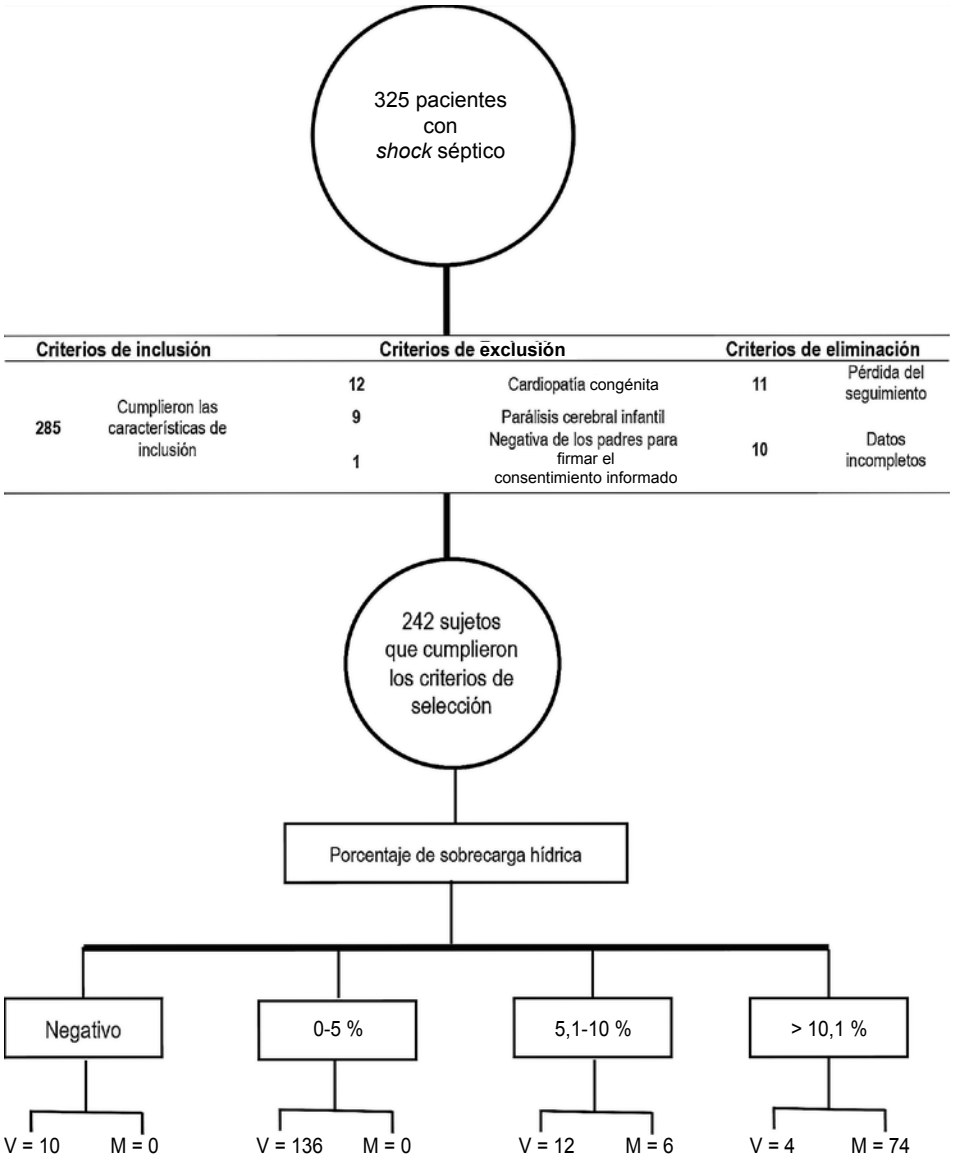
1. Perfil hemodinámico del *shock* séptico:[8] con el resultado de la gasometría arterial y venosa central, se realizaron los siguientes cálculos.
   - Contenido arterial (CaO_2) y venoso de oxígeno (CvO_2) sustituyendo sus valores en la siguiente fórmula para cada producto: hemoglobina (g/dl) x 1,34 x (saturación de oxígeno (%)/100) + (0,0031 x presión de oxígeno en mmHg).
   - Diferencias arteriovenosas de oxígeno ($D(a\text{-}v)O_2$)[11] = CaO_2 - CvO_2.
   - Consumo de oxígeno (VO_2) en ml/min/m^2 = 1,39 x peso en kg + 0,84 x talla en cm – 35,7.[12]
   - Índice cardíaco (IC) en l/min = VO_2/(10 x $D(a\text{-}v)O_2$) dividido entre superficie corporal (SC).
   - Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS) en dinas = (PVC en mmHg - tensión arterial media) * 80/IC.

   Se clasificó en perfil hiperdinámico (IC≥ 5,5 l/min, IRVS ≤ 800 dinas y $D(a\text{-}v)O_2$ ≤ 3) e hipodinámico (IC < 3,3 l/min; IRVS ≤ 800 dinas, $D(a\text{-}v)O_2$ ≥ 5 y saturación venosa central de oxígeno menor del 70 %).[8] Se definió como *shock* séptico refractario a inotrópico/vasopresor la persistencia de requerimientos de catecolaminas (epinefrina > 0,1 mcg/kg/min, norepinefrina > 0,1 mcg/kg/min o dopamina > 10 mcg/kg/min) por más de 24 h.[13]
2. %SH: de la hoja diaria del balance hídrico, se registraron los ingresos y egresos en intervalos de 24 h hasta el cuarto día. Se calculó el %SH acumulado por día con la fórmula propuesta por Sutherland (%SH = ingresos (l) - egresos (l)/peso en kg x 100),[14] que se estratificaron en tres categorías: del 0-5 %, del 5,1 % al 10 %, ≥ 10,1 %.
3. Condicionante del *shock* séptico: se agrupó, según las comorbilidades previas y las condiciones de riesgo del enfermo, en dos categorías, en 1) evento de fiebre y neutropenia, que incluyó a pacientes con diagnóstico de base hematooncológico con fiebre y valor de neutrófilos al ingresar < 500 cel./mm^3 durante los primeros 7-10 días posteriores a la administración de quimioterapia y 2) pacientes con aislamiento microbiológico en los hemocultivos.

La escala empleada para estratificar la gravedad en la UCIP fue el *Pediatric Index of Mortality* 2 (PIM-2)[15] de las primeras 24 h correspondiente a la primera hora de ingreso al hospital.

4. El desarrollo de falla renal aguda (lesión, daño, falla) durante el período de seguimiento con base en los criterios diagnósticos de las guías de *Acute Kidney Injury* (AKI).[16]
5. Calidad y número de las soluciones intravenosas empleadas durante la reanimación, así como características de los inotrópicos y vasopresores empleados.
6. Se registraron otras variables, como la presencia de desnutrición, que se definió al presentar un valor menor de dos desviaciones estándar del peso para la talla con las gráficas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2006;[17] el nivel de lactato sérico posterior a la reanimación hídrica, que se consideró alterado con valor ≥ 4 mmol/l; la presencia de anemia con resultado de hemoglobina < 9 g/dl y la presión oncótica [(albúmina sérica x 5,54) + (globulina sérica x 1,43)], en que se consideró anormal el resultado < 19,4 mmHg.[18]

FIGURA 1. *Diagrama de selección de los pacientes con* shock *séptico que integraron la cohorte*



V = vivos; M = muertos.

La metodología empleada para la obtención de la información consistió en el llenado diario de una hoja de captura por el médico tratante (ajeno al proceso de análisis estadístico). El peso y la talla registrados fueron los del ingreso en la última hospitalización (en aquellos con ingreso menor de 3 días y, en los que estuvieron por un período mayor, se empleó el último registrado antes del *shock* séptico).

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas según su distribución se reportaron con medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar o rangos).

En el análisis bivariado, se compararon los sobrevivientes vs. los no sobrevivientes con la prueba de χ^2 en las variables cualitativas y

TABLA 1. *Características generales de la población de pacientes con* shock *séptico y las diferencias entre vivos y muertos*

Variable	Total N = 242	Vivos N = 162	Muertos N = 80	Valor de p
Sexo*				
Hombre	98 (40,5 %)	88 (54,3 %)	56 (70,0 %)	0,01
Mujer	144 (59,5 %)	74 (45,7 %)	24 (30,0 %)	
Estado nutricional*				
Normal	158 (65,3 %)	110 (67,9 %)	48 (60 %)	
Desnutrición	84 (34,7 %)	52 (32 %)	32 (40 %)	0,5
Hematooncológico*	126 (52 %)	88 (54,3 %)	38 (47,5 %)	0,6
Aislamiento microbiológico (sí)*	92 (38,0 %)	61 (137,6 %)	31 (38,1 %)	0,5
PIM-2 (puntos)**	10 (3-10)	7 ± 2	11 ± 2	0,0001
AKI*				
Sin riesgo	154 (63,6 %)	98 (60,5 %)	56 (70 %)	
Riesgo	58 (24,0 %)	44 (27,2 %)	14 (17,5 %)	0,3
Lesión	22 (9,1 %)	14 (8,6 %)	8 (10 %)	
Falla	8 (3,3 %)	6 (3,7 %)	2 (2,5 %)	
Tipo de choque séptico*				
Hiperdinámico	166 (68,6 %)	120 (74,1 %)	46 (57,5 %)	0,007
Hipodinámico	76 (31,4 %)	42 (25,9 %)	34 (42,5 %)	
Choque refractario (sí)*	30 (12,4 %)	12 (7,14 %)	18 (22,5 %)	0,001
Tiempo (min) del inicio de antimicrobianos***	45 ± 2,3	42 ± 17	61 ± 18	0,007
Ventilación mecánica*	216 (90 %)	136 (83,9 %)	80 (100 %)	0,05
Hemoglobina (g/dl)***	9,5 ± 3,1	10,3 ± 2	9,4 ± 1,5	0,07
Presión oncótica (mmHg)***	23 ± 4	24 ± 1,2	21 ± 1,4	0,01
Sat. venosa central (%)***	73 ± 8	75 ± 12	66 ± 14	0,02
Días de aminas/vasopresor**	2 (0-4)	1 (0-3)	2 (1-4)	0,5
Lactato sérico (mmol/l)***	3,4 ± 1,2	3,2 ± 1,7	4,3 ± 1,5	0,04
% de sobrecarga hídrica***				
24 h	2,1 (0,75)	4,5 ± 1,2	8 ± 3,4	0,2
48 h	3,3 (0,89)	2,7 ± 0,9	9 ± 2,1	0,0001
72 h	3,8 (1,2)	2,1 ± 1,1	11 ± 4,2	0,0001
96 h	4,4 (2,3)	1,3 ± 0,7	17 ± 6,1	0,0001

* Se expresó en frecuencias (porcentajes) y la prueba empleada fue X^2.
** Se expresó en medianas (rangos intercuartilares) y la prueba empleada fue U de Mann-Whitney.
*** Se expresó en medias (desviación estándar) y la prueba empleada fue T de Student.

AKI: *Acute Kidney Injury.*

la prueba de T o U de Mann-Whitney en las cuantitativas. Las que fueron estadísticamente significativas se dicotomizaron y se calculó el riesgo absoluto por *hazard ratio* (*HR*). Para la construcción de los modelos pronósticos, se realizó, primero, el estadístico de Cochran-Mantel-Haenszel para identificar las principales variables confusoras; posteriormente, aquellas con valor de $p < 0,1$ o relevancia clínica se introdujeron a la construcción de modelos de proporciones de Cox. Se realizó el análisis de sobrevida por Kaplan-Meier en el caso de %SH. Se consideró significancia estadística al valor de $p < 0,05$. El paquete estadístico empleado fue SPSS (IBM) para Mac, versión 20.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra final de 242 pacientes (*Figura 1*), con promedio de edad de 8 ± 3 años, de los cuales 144 (el 59,5 %) fueron mujeres. Del total, 88 (el 36,4 %) desarrollaron algún grado de lesión renal aguda. En 126 enfermos (el 52 %), el diagnóstico fue hematooncológico, de los cuales 102 presentaron evento de fiebre y neutropenia. Se presentaron 80 defunciones (el 33 %).

Se confirmaron 92 aislamientos microbiológicos: 24 *Staphyloccocus* (18 *Staphylococcus aureus* y 6 *Staphylococcus* coagulasa negativo), 23 *Pseudomonas aeruginosa*, 17 *Escherichia coli*, 15 *Klebsiella* spp., 5 *Acinetobacter baumannii* y 8 *Candida* spp.

Las variables que presentaron diferencias al comparar el grupo de vivos vs. muertos (*Tabla 1*) fueron sexo masculino, perfil hipodinámico del *shock* séptico, *shock* refractario, ventilación mecánica en las primeras 24 h y la desnutrición.

Con respecto a las variables cuantitativas analizadas, las que presentaron diferencias entre vivos y muertos fueron puntaje de la escala PIM-2 (7 ± 2 vs. 11 ± 2), tiempo entre el diagnóstico del *shock* séptico y el inicio de antimicrobiano (42 ± 17 vs. 61 ± 18 min), presión oncótica (24 ± 1,2 vs. 21 ± 1,4 mmHg) y lactato sérico (3,2 ± 1,7 vs. 4,3 ± 1,5 mmol/l).

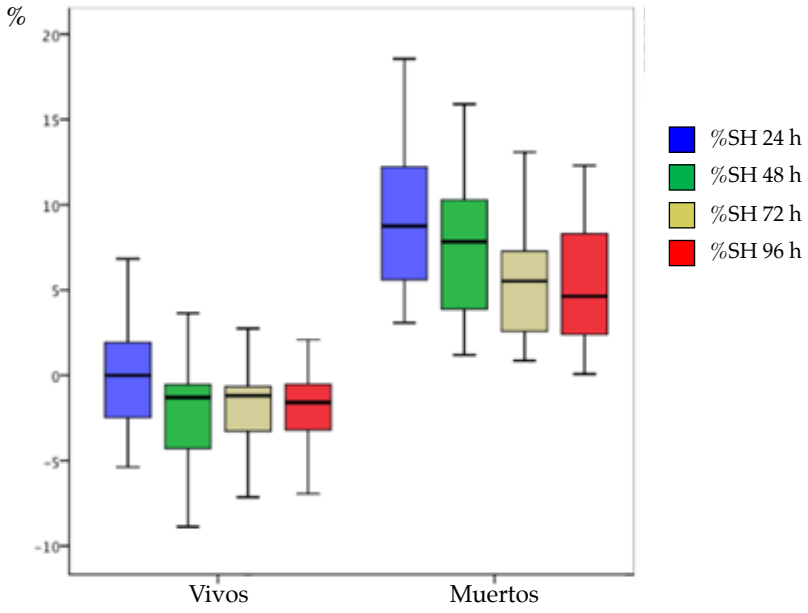
El promedio de %SH acumulado por horas de evolución fue mayor en el grupo de muertos a partir de las 48 h (*Tabla 1*). En la *Figura 2*, se demuestran las diferencias entre ambos grupos.

Análisis de sobrevida

Para determinar el %SH acumulado que se incluyó en el análisis de sobrevida, se decidió estratificar por horas (24, 48, 72 y 96 h) en cuatro categorías (%SH negativo, de 0 a 5, de 5,1 a 10 y ≥ 10,1 %). El único que representó riesgo con significancia estadística fue el %SH ≥ 10,1 a las 96 h (*Tabla 2*).

Para evitar la colinealidad, se realizaron 3 modelos pronósticos (*Tabla 3*): en el primero, se analizó con una variable de *shock* séptico que incluyó únicamente el perfil hemodinámico inicial (hiper- o hipodinámico), mientras que, en

FIGURA 2. *Comparación entre el porcentaje de sobrecarga hídrica acumulado por días entre vivos y muertos por* shock *séptico*



el segundo, esta variable fue sustituida por una que evaluó la refractariedad del *shock* séptico (presente o ausente). Se decidió realizar un tercer modelo exclusivamente en los pacientes con desnutrición (en cualquier grado). En los tres, se encontró el %SH > 10,1 % como un factor de riesgo para la mortalidad. La curva de sobrevida de Kaplan-Meier se muestra en la *Figura 3*.

DISCUSIÓN

En este estudio, la mortalidad de los pacientes con *shock* séptico fue del 33 %. Los trabajos publicados con objetivos semejantes reportaron diferentes frecuencias debido a los criterios de selección; no obstante, cuando el criterio de selección fue exclusivo de sujetos con *shock* séptico, como en la cohorte de Chen y cols., la relación en dicho desenlace fue prácticamente la misma (el 30 %).[19]

En el análisis bivariado, el grupo de sujetos muertos presentaron un promedio mayor de %SH acumulado durante los primeros cuatro días. Cuando el análisis se estratificó por rangos de %SH, el único que condicionó un riesgo significativo fue el correspondiente a las 96 h.

En la población adulta, Garzotto y cols., realizaron un estudio multicéntrico que reportó un incremento de la probabilidad de muerte del 4 % por cada punto porcentual de incremento en el %SH.[20]

En la población pediátrica, el %SH acumulado se asoció al incremento en los días de asistencia mecánica ventilatoria. Sin embargo, cuando la variable de resultado evaluada fue la muerte, algunos autores, como Abulebda[21] y Willson,[22] no encontraron dicha asociación; mientras que otros, como Li y Chen[19] y Bhaskar[23] (con criterios de selección semejantes a este trabajo), sí la documentaron.

En este trabajo, además, se decidió incluir la evaluación del perfil hemodinámico con base en el cálculo del IC en una fórmula derivada del método de Fick, sustentado en los antecedentes de estudios realizados en poblaciones de animales y no pediátricas con un valor de *r* de 0,61 a 0,88[24] con la técnica de termodilución y 0,88 con ultrasonido doppler.[25]

Como estrategia para determinar la asociación pronóstica del %SH sobre otras variables confusoras, se diseñaron tres modelos pronósticos. En el primero, se consideró el perfil hemodinámico inicial (con el fin de evitar la colinealidad con el desarrollo de refractariedad)

Tabla 2. *Comparación entre vivos y muertos al* shock *séptico y cálculo del* hazard ratio *según el porcentaje de sobrecarga hídrica en pacientes pediátricos con* shock *séptico*

Variable	Vivos N = 162	Muertos N = 80	HR (IC 95 %)	Valor de p
%SH a 24 h				
0-5 %	84 (52,5 %)	2 (2,5 %)	6,7 (0,9-12)	-
5,1-10 %	70 (43,8 %)	14 (17,5 %)	2,1 (0,6-6,0)	0,79
> 10,1 %	8 (4,9 %)	64 (80 %)	1,8 (0,1-3,1)	0,80
%SH a 48 h				
Negativo	38 (23,5 %)	2 (2,5 %)	-	-
0-5 %	110 (67,9 %)	0	0,5 (0,2-1,4)	0,87
5,1-10 %	10 (6,2 %)	26 (32,5 %)	2,3 (0,9-9,0)	0,06
> 10,1 %	4 (2,5 %)	52 (65 %)	4,5 (0,7-5,7)	0,69
%SH a 72 h				
Negativo	16 (9,9 %)	0	-	-
0-5 %	134 (82,7 %)	0	0,4 (0,1-5)	0,80
5,1-10 %	10 (6,2 %)	14 (17,5 %)	1,2 (0,7-13)	0,93
> 10,1 %	2 (1,2 %)	66 (82,5 %)	2,3 (0,7-7)	0,69
%SH a 96 h				
Negativo	10 (6,2 %)	0	-	-
0-5 %	136 (85 %)	0	1,4 (0,7-4)	0,21
5,1-10 %	12 (7,5 %)	6 (7,5 %)	1,1 (0,7-8,7)	0,8
> 10,1 %	4 (2,4 %)	74 (92,5 %)	5,7 (2,3-8)	**0,001**
El guion (-) se refiere a la categoría de referencia.				

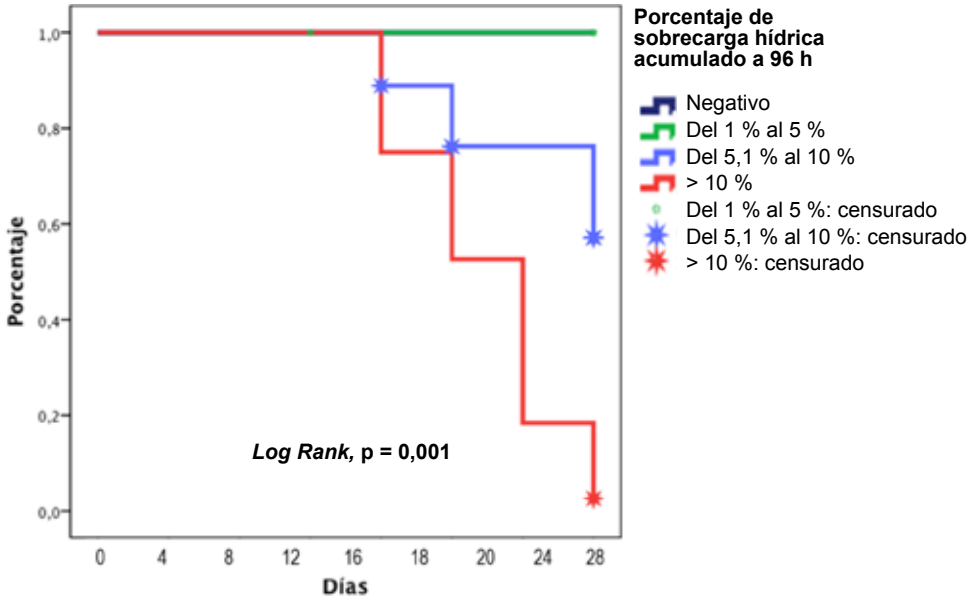
HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; %SH: porcentaje de sobrecarga hídrica.

TABLA 3. *Cálculo del hazard ratio para presentar la muerte en los pacientes con* shock *séptico*

Variable	Análisis bivariado	Modelo 1 Perfil hemodinámico	Modelo 2 Choque séptico refractario	Modelo 3 Desnutrición
	N = 242	N = 242	N = 242	N = 84
	HR crudo	**HR ajustado**	**HR ajustado**	**HR ajustado**
%SH a 96 h > 10,1 %	5,7 (2,3-8)	2,6 (1,9-5,6)	2,5 (1,6-5,6)	8,3 (3,5-14)
PIM-2 (puntaje)	1,2 (1,1-1,4)	1,1 (1,06-1,34)	1,2 (1,19-1,5)	1,1 (1,03-2)
Aislamiento microbiológico (sí)	4,8 (2,4-10)	3,5 (1,4-5,1)	2,3 (1,2-7)	NS
AKI (lesión/falla)	2,3 (1,2-4,1)	3,7 (1,8-7,6)	NS	4,5 (2,3-12)
Lactato > 4 mmol/l	1,6 (1-2,5)	2,03 (1,23-3,34)	NS	NS
Presión oncótica (mm/Hg)	1,5 (1,2-2,5)	NS	NS	1,4 (1,2-3)
Tiempo de inicio de antibióticos (min)	1,1 (1-1,3)	1,1 (1-1,4)	NS	NS
Choque hipodinámico (sí)	1,49 (1,1-2,3)	NS	NS	NS
Choque refractario (sí)	1,9 (1,3-3,2)	NI	1,49 (1,2-2,4)	NS

AKI: Acute Kidney Injury; %SH: porcentaje de sobrecarga hídrica; HR: *hazard ratio*; PIM-2: Pediatric Index of Mortality; NI: no incluido en el análisis de proporciones de Cox; NS: no significativo.
Modelo 1, se incluyeron %SH a 96 h, PIM-2, AKI, aislamiento microbiológico, lactato, presión oncótica, tiempo de reanimación, tipo de choque.
Modelo 2, se incluyeron %SH a 96 h, PIM-2, AKI, aislamiento microbiológico, lactato, presión oncótica, tiempo de reanimación y choque refractario.
Modelo 3, en pacientes con desnutrición, se incluyeron %SH a 96 h, PIM-2, AKI, aislamiento microbiológico, lactato, presión oncótica, tiempo de reanimación, tipo de choque y choque refractario.

FIGURA 3. *Curva de sobrevida en pacientes con* shock *séptico categorizado por porcentaje de sobrecarga hídrica acumulado a 96 horas*



La probabilidad de estar vivo a 28 días con %SH de 0-5 es del 100 %, de 5,1-10 %, del 58 % y, con %SH > 10,1, del 2 %.

y resultó, en el análisis de proporciones de Cox, que el %SH ≥ 10,1, el lactato sérico, la lesión renal y el tiempo de inicio de antimicrobianos fueron los más asociados. El perfil hiperdinámico se presentó en el 68,6 %. Sin embargo, quienes cursaron la fase hipodinámica durante las primeras 24 h presentaron una proporción mayor de muertes, lo cual fue consistente con lo publicado por Ceneviva y cols.,[8] que encontraron que el perfil hipodinámico presentó menor sobrevida.

En el segundo modelo, se analizó la presencia de *shock* refractario y se encontraron como únicas variables asociadas el %SH acumulado a 96 h > 10 y la escala PIM-2. Autores como Weiss y cols.,[26] han asociado que, cuando el *shock* séptico tiene un comportamiento refractario a inotrópico/vasopresor, la mortalidad se incrementa al 34 %. En esta cohorte, la frecuencia de *shock* refractario fue del 12,4 % con una mayor proporción en el grupo de muertos (el 22,5 % vs. el 7,1 %).

El tercer modelo ajustó el efecto de la desnutrición, la cual se presentó en el 34,6 % con mayor proporción en los muertos; dicha asociación ya ha sido reportada en otros estudios del continente africano como causa de muerte.[27] Además del %SH, otras variables con riesgo fueron la presión oncótica y el daño renal. Se explica dicho fenómeno como resultado de la pérdida de la presión oncótica e hidrostática (por el fenómeno del *shock* séptico), que condiciona la fuga del líquido administrado al espacio intersticial y que concluye en la lesión renal por mecanismo prerrenal.

En los niños, la asociación entre la falla renal y el *shock* séptico se espera en el 30 % con un incremento en la probabilidad de muerte.[28] En esta cohorte, la frecuencia de lesión/falla fue del 36,4 %, con una permanencia en dos de los modelos pronósticos realizados. Sobre esto, Na Wang y cols. documentaron, en un estudio multicéntrico de población adulta (2526 pacientes), un incremento en la mortalidad en presencia de sobrecarga hídrica y lesión renal aguda.[29]

En nuestro estudio, la variable correspondiente al inicio de antimicrobiano representó un HR = 1,1 (1-1,4) por cada minuto a partir del diagnóstico del estado de *shock*. Al respecto, Morneau y cols. identificaron, en pacientes adultos con enfermedad oncológica, un incremento del 16 % de hipotensión por cada hora de retraso.[30]

En otros estudios semejantes, las escalas pediátricas validadas de mortalidad en la UCIP, independientemente de cuáles fueran, resultaron ser permanentes incluidas en los modelos pronósticos.[19,21-23] En el caso de esta cohorte, la seleccionada fue la PIM-2, que mantuvo independencia en todos los modelos pronósticos finales, lo que añadió consistencia con la evidencia reportada y permitió ponderar sobre esta la capacidad predictiva del %SH.

La principal fortaleza de este trabajo radica en la ponderación a través de distintos modelos pronósticos de la capacidad predictiva del %SH sobre otras variables, como la desnutrición, la neutropenia febril y los perfiles hemodinámicos del *shock* séptico.

Debe señalarse como debilidad de método la inclusión de un solo centro de atención, lo que puede comprometer la validez externa de los resultados al no descartarse sesgos de selección (por la referencia del tipo de enfermos) o mala clasificación, como en la evaluación del perfil hemodinámico, por el empleo de subrogados del estándar de oro.

Se justifica la realización de un estudio multicéntrico que permita ajustar el efecto de otras variables, como el tipo de esquema antimicrobiano, el manejo quirúrgico, la presencia de cardiopatía congénita y otras variables bioquímicas.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con *shock* séptico, el %SH ≥ 10,1 se relaciona con una mayor mortalidad a 28 días ajustado al perfil hemodinámico, a la refractariedad del *shock* séptico y al estado nutricional. ■

REFERENCIAS

1. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(9):828-38.
2. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med.* 2017; 45(3):386-94.
3. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012; 108(3):384-94.
4. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, eMahta R, t al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5):740-7.
5. Glassford NJ, Bellomo R. The Complexities of Intravenous Fluid Research: Questions of Scale, Volume, and Accumulation. *Korean J Crit Care Med.* 2016; 31(4):276-99.
6. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, et al. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes.

Pediatr Crit Care Med. 2016; 17(10):e451-8.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-76.
8. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998; 102(2):e19.
9. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgrad Med J.* 2017; 93(1104):626-34.
10. Hartman ME, Saeed MJ, Powell KN, Olsen MA. The Comparative Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2017:885066617735783.
11. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care.* 2015; 19:126.
12. Schantz DI, Chen RP. A practical method of measuring oxygen consumption in children with complex mixing circulations by the use of thermodilution cardiac output studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(5):1179-84.
13. Williams FZ, Sachdeva R, Travers CD, Walson KH, et al. Characterization of Myocardial Dysfunction in Fluid- and Catecholamine-Refractory Pediatric Septic Shock and Its Clinical Significance. *J Intensive Care Med.* 2016:885066616685247.
14. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(2):316-25.
15. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):673-81.
16. Selby NM, Lennon R. Be on alert for pediatric AKI. *Kidney Int.* 2017; 92(2):286-8.
17. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J.* 1972; 3(5826):566-9.
18. Vázquez-Rodríguez J. Presión coloidosmótica plasmática, índice de Briones y ascitis en preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir.* 2010; 78(2):137-43.
19. Chen J, Li X, Bai Z, Fang F, et al. Association of Fluid Accumulation with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Severe Sepsis. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0160093.
20. Garzotto F, Ostermann M, Martin-Langerwerf D, Sánchez-Sánchez M, et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care.* 2016; 20(1):196.
21. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, et al. Post-ICU admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: a risk-stratified analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42(2):397-403.
22. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, et al. The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):666-72.
23. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med.* 2015; 41(8):1445-53.
24. Alkhodair A, Tsang MYC, Cairns JA, Swiston JR, et al. Comparison of thermodilution and indirect Fick cardiac outputs in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 1258:228-31.
25. Chew MS, Poelaert J. Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Med.* 2003; 29(11):1889-94.
26. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald JC, et al. The Epidemiology of Hospital Death Following Pediatric Severe Sepsis: When, Why, and How Children With Sepsis Die. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(9):823-30.
27. Kambale RM, Kasengi JB, Kivukuto JM, Cubaka LM, et al. Profil infectieux et mortalité des enfants âgés de 0 à 5 ans admis pour malnutrition aiguë sévère: étude de cohorte rétrospective au Centre Nutritionnel et Thérapeutique de Bukavu, République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J.* 2016; 23:139.
28. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(8):1453-61.
29. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care.* 2015; 19:371.
30. Morneau K, Chisholm GB, Tverdek F, Bruno J, et al. Timing to antibiotic therapy in septic oncologic patients presenting without hypotension. *Support Care Cancer.* 2017; 25(11):3357-63.

Semana de Congresos y Jornadas Nacionales

SEMANA de CONGRESOS y JORNADAS NACIONALES *2019*

Por un niño sano en un mundo mejor

• 4° Congreso Argentino de Neonatología

• 2° Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica

• 10° Congreso Argentino de Salud Integral del Adolescente

• 1° Congreso Argentino de Alergia e Inmunología en Pediatría

• 5° Jornadas Nacionales de Actividad Física y Deportiva en el Niño y el Adolescente

• 4° Jornadas Nacionales de Auxología - 1° Jornadas Nacionales de Desarrollo

• 1° Jornada Nacional de Ética y Humanidades

20, 21, 22, 23 y 24 de mayo de 2019

Sedes: Panamericano Buenos Aires Hotel & Resort • Carlos Pellegrini 551
EXE Hotel Colón • Carlos Pellegrini 507
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Relation between fluid overload and mortality in children with septic shock

Horacio Márquez-González, M.D.[a,b], Luis Casanova-Bracamontes, M.D.[a], C. Mireya Muñoz-Ramírez, M.D.[a,c], Leoncio Peregrino-Bejarano, M.D.[a], Bárbara Bolaños-Téllez, M.D.[a] and Lucelli Yáñez-Gutiérrez, M.D.[d]

ABSTRACT

Septic shock is one of the main causes of mortality. Fluid replacement stands out as the treatment of choice to reduce mortality.

Objective. To determine the relation between the percentage of fluid overload (%FO) and mortality in children with septic shock.

Methods. Cohort study in patients aged 1-17 years with septic shock, after fluid replacement with central venous pressure ≥ 5 mmHg, invasive monitoring, and complete recording of %FO up to 96 h. Follow-up and outcome measures were recorded up to day 28. The following outcome measures of septic shock were recorded: refractory shock, cause of acute kidney injury, anemia, malnutrition, time to antibiotic initiation, oncotic pressure, and severity score.

Statistical analysis. The hazard ratio (HR) was estimated and three Cox proportional hazard models were developed.

Results. The population included 263 patients; their average age was 8 ± 3 years. Mortality was 33 %. A %FO ≥ 10.1 % accumulated at 96 h was the only associated outcome measure; the HR (95 % confidence interval) was adjusted for hemodynamic profile, HR = 2.6 (1.9-5.6); refractory shock, HR = 2.5 (1.6-5.6); and malnutrition, HR = 8.3 (3.5-14).

Conclusions. A %FO > 10.1 % was related to a higher mortality at 28 days of adjustment for hemodynamic profile, refractory shock, and nutritional status.

Key words: *septic shock, childhood mortality, electrolyte balance.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.105

To cite: Márquez-González H, Casanova-Bracamontes L, Muñoz-Ramírez CM, Peregrino-Bejarano L, et al. Relation between fluid overload and mortality in children with septic shock. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):105-113.

a. Hospitalization Unit, Children's Hospital, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security (Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS).
b. Department of Research, Hospital Infantil de México Federico Gómez.
c. Pediatric intensive care unit, National Institute of Pediatrics.
d. Congenital Heart Disease, Hospital of Cardiology, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security (InstitutoMexicano del Seguro Social, IMSS).
Mexico.

E-mail address:
Horacio Márquez-González, M.D.: horacioinvestigacion@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-30-2017
Accepted: 10-30-2018

INTRODUCTION

It is estimated that 7.5 million pediatric patients die every year as a result of sepsis. Mortality due to septic shock is approximately 15 %.[1]

Septic shock generates a status of generalized vasodilation due to pro-inflammatory cytokine release, which reduces the volume of the intravascular space; therefore, the administration of intravenous solutions is the baseline treatment.[2] A prolonged administration of fluids to the venous compartment causes congestion that harms the endothelial glycocalyx and favors leaking to the interstitial space, thus conditioning secondary hypoperfusion and organ injury.[3]

The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQUI) was part of a task force that divided fluid therapy for critically ill patients into four phases, during which fluids should be progressively reduced. The phases were classified as rescue, optimization, stabilization, and de-escalation.[4]

In the adult population, a positive fluid balance has been described to lead to a higher risk of death, acute kidney injury (AKI), and prolonged mechanical ventilation requirement. In pediatrics, study results have been heterogeneous due to the diverse eligibility criteria and prognostic outcome measures included; for this reason, the evidence on mortality is ambiguous, which warrants the conduct of cohort studies.[5] Adherence to the tiered resuscitation strategy for septic shock proposed by the Surviving Sepsis Campaign Guidelines has demonstrated that the time of fluid administration initiation is associated with a lower mortality, but not with the administered volume.[6]

The objective of this study was to determine the relation between the percentage of fluid overload (%FO) and mortality adjusted based on confounding outcome measures in patients with septic shock.

MATERIAL AND METHODS

A prognostic study was done in a prospective cohort at a children's hospital, between January 2011 and December 2016. The study was approved by the Local Research Ethics Committee and required the mandatory signature of the informed consent by the parents. This cohort was made up of patients aged 1-17 years with septic shock (sepsis with blood pressure ≤ 2 standard deviations adjusted to sex, age, and height standardized tables,[7] and three or more of the following: tachycardia ≥ 180 beats per minute in infants or ≥ 160 beats per minute in preschool children, decreased pulse, urine output ≤ 1 mL/kg/h in children with a weight < 30 kg or ≤ 0.5 mL/kg/h in those with a weight ≥ 30 kg, respiratory rate higher than the 90th percentile for age or assisted mechanical ventilation requirement).[8]

Inclusion criteria were male and female patients with septic shock receiving early fluid therapy (up to 3 loads of 20 mL/kg in the first hour), central venous pressure (CVP) between 8 and 16 mmHg[9], and blood sample collection in the first hour after fluid replacement (arterial and central venous blood gas, blood culture, and urine culture), anthropometric measurements (weight and height) according to Zerfas standardized technique[10] (calibrated scale, stadiometer, and infantometer) and admission to the pediatric intensive care unit (PICU) on the first day. The following patients were excluded: children with comorbidities, such as congenital heart disease, pediatric cerebral palsy, amputation, severe pulmonary disease (interstitial lung disease or severe pulmonary hypertension), stage 3 or above chronic kidney disease, history of septic shock in the past 6 months, and those whose parents refused to complete the informed consent. The following were eliminated: patients who died for reasons other than septic shock, those lost to follow-up due to transfer to a different unit, and those whose electrolyte balance sheet was incomplete.

Time zero for the cohort was defined as the time of fluid replacement completion; outcomes were recoded up to day 28. The following outcome measures were assessed:

1. **Hemodynamic profile of septic shock:**[8] the following calculations were made based on arterial and central venous blood gas results.
   - Arterial oxygen content (CaO_2) and venous oxygen content (CvO_2) were estimated by replacing their value in the following formula for each product: hemoglobin (g/dL) x 1.34 x (oxygen saturation [%]/100) + (0.0031 x oxygen pressure in mmHg).
   - Arteriovenous oxygen difference (a-vO_2 diff) = CaO_2 - CvO_2.
   - Oxygen consumption (VO_2) in mL/min/m_2 = 1.39 x weight in kg + 0.84 x height in cm – 35.7.[12]
   - Cardiac index (CI) in L/min = VO_2/(10 x a-vO_2 diff) divided by body surface area (BSA).
   - Systemic vascular resistance index (SVRI) in dynes = (CVP in mmHg - mean blood pressure) * 80/CI.

   It was classified into hyperdynamic profile (CI ≥ 5.5 L/min, SVRI ≤ 800 dynes and a-vO_2 diff ≤ 3) and hypodynamic profile (CI < 3.3 L/min; SVRI ≤ 800 dynes, a-vO_2 diff ≥ 5, and central venous oxygen saturation below 70 %).[8] Septic shock was defined as refractory to inotropes and vasopressors if there was a persistent catecholamine requirement (epinephrine > 0.1 mcg/kg/min, norepinephrine > 0.1 mcg/kg/min or dopamine > 10 mcg/kg/min) for more than 24 h.[13]
2. **%FO:** fluid in and fluid out were collected from the daily electrolyte balance sheet at 24 h intervals up to day 4. The %FO accumulated per day was estimated using the formula proposed by Sutherland (%FO = fluid in [L] – fluid out [L]/weight in kg x 100),[14] and stratified into three categories: 0-5 %, 5.1-10 %, and ≥ 10.1 %.
3. **Determinants of septic shock:** these were grouped into 2 categories, depending on prior comorbidities and the patient's risk factors: 1) fever and neutropenia, which included patients with a baseline blood disease and cancer diagnosis with fever and neutrophils < 500 cells/mm^3 upon admission during the first 7-10 days after chemotherapy and 2) patients with microorganisms isolated in blood cultures. The scale used to stratify severity at the PICU was the Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)[15] for the first 24 h corresponding to the first hour of admission to the hospital.
4. The development of acute kidney injury (injury, damage, failure) during the follow-up period based on diagnostic criteria of the Guidelines for Acute Kidney Injury.[16]
5. Quality and number of intravenous solutions used for fluid replacement and characteristics of inotropes and vasopressors used.

6. Other outcome measures were recorded too, including the presence of malnutrition, defined by less than 2 standard deviations of weight for height according to the growth charts published by the World Health Organization (WHO) in 2006;[17] serum lactate level after fluid replacement, which was considered altered if ≥ 4 mmol/L; presence of anemia, defined as hemoglobin level < 9 g/dL; and oncotic pressure [(serum albumin x 5.54) + (serum globulin x 1,43)], which was considered abnormal if < 19.4 mmHg.[18]

To collect information, the treating physician (independent from the statistical analysis) completed the daily sheet. Recorded weight and height corresponded to the values recorded upon admission in the patient's latest hospitalization (for those with admission for less than 3 days; for those with a longer length of stay, the latest recorded values before septic shock were used).

Statistical analysis: Qualitative outcome measures were stated as absolute frequency and percentage. Quantitative outcome measures were described according to their distribution, using measures of central tendency (mean, median) and dispersion (standard deviation or range).

The bivariate analysis compared survivors and deceased patients using the χ^2 test for qualitative outcome measures and the t test or Mann-Whitney U test for quantitative ones. Statistically significant outcome measures were dichotomized and the absolute risk was estimated based on the hazard ratio (HR). To develop the prognostic models, the Cochran-Mantel-Haenszel statistics were used in the first place to identify the main confounding outcome measures. Those with a $p < 0.1$ or clinically relevant were then introduced to develop Cox proportional hazard models. Survival was analyzed using Kaplan-Meier for the %FO. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical package SPSS (IBM) for Mac, version 20, was used.

RESULTS

The final sample was made up of 242 patients (*Figure 1*), whose average age was 8 ± 3 years; of these, 144 (59.5 %) were girls. Among the total sample, 88 (36.4 %) developed some degree of acute kidney injury. A total of 126 patients (52 %) had a diagnosis of blood disease and cancer; 102 of them had fever and neutropenia. Eighty deaths were recorded (33 %).

Microbiological isolation was confirmed in 92 cases: 24 *Staphyloccocus* (18 *Staphylococcus aureus*and 6 coagulase-negative *Staphylococcus*), 23 *Pseudomonas aeruginosa*, 17 *Escherichia coli*, 15 *Klebsiella* spp., 5 *Acinetobacterbaumannii*, and 8 *Candida* spp.

The following outcome measures were observed when comparing the groups of live and dead patients (*Table 1*): male sex, hypodynamic profile of septic shock, refractory shock, mechanical ventilation in the first 24 h, and malnutrition.

Among the studied quantitative outcome measures, differences between the live and dead groups were observed in the PIM2 score (7 ± 2 versus 11 ± 2), the time between septic shock diagnosis and antibiotic initiation (42 ± 17 min versus 61 ± 18 min), oncotic pressure (24 ± 1.2 mmHg versus 21 ± 1.4 mmHg), and serum lactate (3.2 ± 1.7 mmol/L versus 4.3 ± 1.5 mmol/L).

The average %FO accumulated by hour of progress was higher in the dead patient group as of 48 h (*Table 1*). *Figure 2* shows the differences between both groups.

Survival analysis

To determine the accumulated %FO for inclusion in the survival analysis, data were stratified by hour (24, 48, 72, and 96 h) and into 4 categories (negative %FO, 0-5 %, 5.1-10 %, and ≥ 10.1 %). The only statistically significant risk corresponded to a %FO ≥ 10.1 % at 96 h (*Table 2*).

To avoid colinearity, 3 prognostic models were developed (*Table 3*). Model 1 was analyzed including only one septic shock outcome measure: baseline hemodynamic profile (hyperdynamic or hypodynamic). In model 2, this was replaced by refractory shock (presence or absence). A third model was developed exclusively for patients with malnutrition (of any extent). The 3 models showed that a %FO > 10.1 % was a risk factor for mortality. *Figure 3* shows the Kaplan-Meier survival curve.

DISCUSSION

In this study, the mortality of patients with septic shock was 33 %. Other published studies with similar objectives reported different frequencies due to eligibility criteria; however, if only subjects with septic shock was the eligibility criterion, as in the cohort studied by Chen et al., the relation with mortality was practically the same (30 %).[19]

The bivariate analysis showed that the dead patient group had a higher average %FO

accumulated over the first 4 days. When the analysis was stratified by %FO range, the only one related to a significant risk was that corresponding to 96 h.

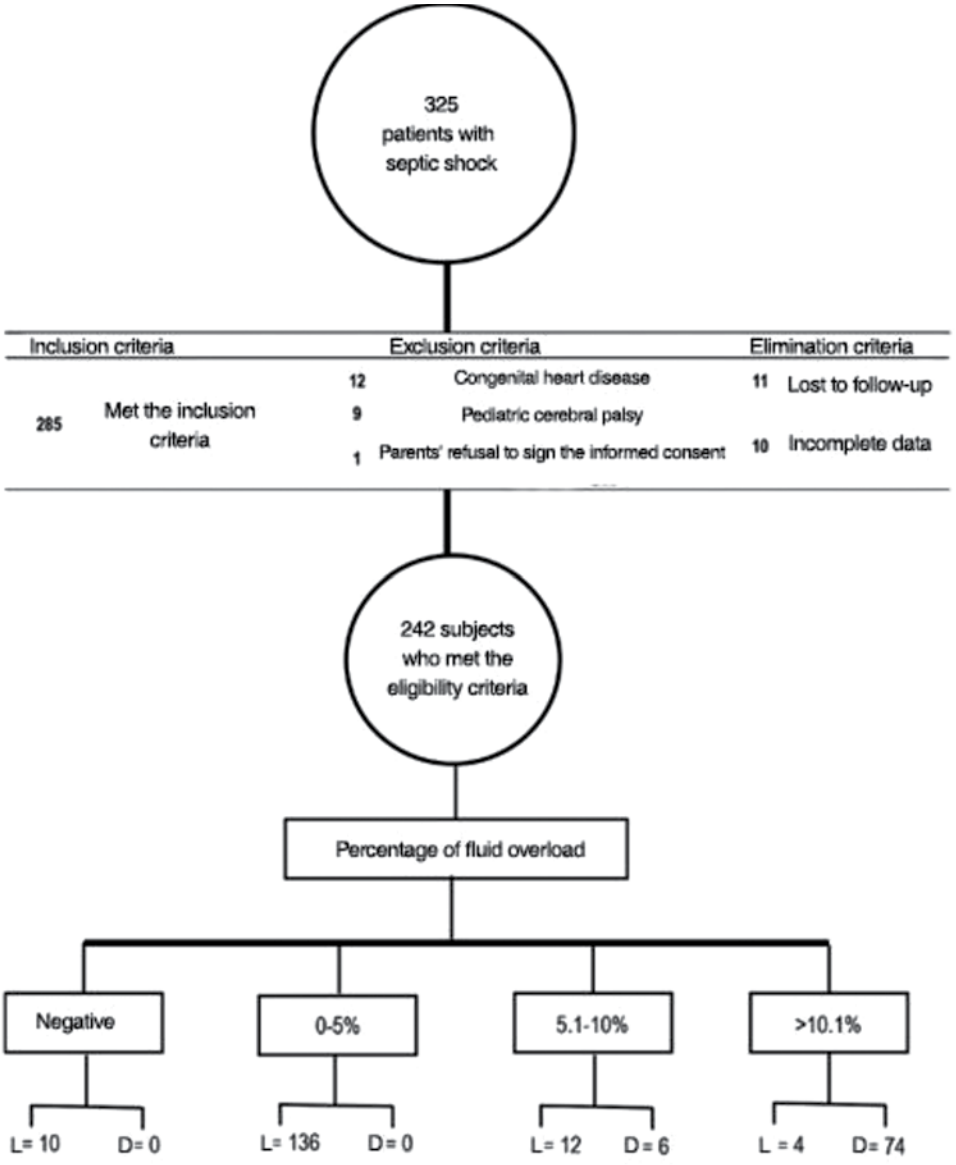
In the adult population, Garzotto et al., conducted a multicenter study that reported a 4 % increase in the probability of death for each percentage point of increase in the %FO.[20]

In the pediatric population, the accumulated %FO was associated with an increase in the number of days of assisted mechanical ventilation. However, when death was the studied outcome measure, some authors like Abulebda[21] and Willson[22] did not establish such association; whereas others did, such as Li and Chen[19] and Bhaskar[23] (who used eligibility criteria similar to those of this study).

In addition, in this study, we decided to include the assessment of the hemodynamic profile according to the CI estimation in a formula based on the Fick method, supported by previous studies done in animal and non-pediatric populations with an *r* value of 0.61-0.8824 with the thermodilution technique and 0.88 with Doppler ultrasound.[25]

As a strategy to establish the prognostic value of the %FO over other confounding outcome measures, 3 prognostic models were designed.

Figure 1. *Flow chart of eligibility of patients with septic shock included in the cohort*



L = live, D = dead

TABLE 1. *General characteristics of the population of patients with septic shock and differences between live and dead patients*

Outcome measure		Total N = 242	Live N = 162	Dead N = 80	*p* value
Sex*	Male	98 (40.5 %)	88 (54.3 %)	56 (70.0 %)	0.01
	Female	144 (59.5 %)	74 (45.7 %)	24 (30.0 %)	
Nutritional status*	Normal	158 (65.3 %)	110 (67.9 %)	48 (60 %)	0.5
	Malnutrition	84 (34.7 %)	52 (32 %)	32 (40 %)	
Blood diseases and cancer*		126 (52 %)	88 (54.3 %)	38 (47.5 %)	0.6
Microorganism isolation (yes)*		92 (38.0 %)	61 (137.6 %)	31 (38.1 %)	0.5
PIM2 (score)**		10 (3-10)	7 ± 2	11 ± 2	0.0001
AKI*	No risk	154 (63.6 %)	98 (60.5 %)	56 (70 %)	
	Risk	58 (24.0 %)	44 (27.2 %)	14 (17.5 %)	0.3
	Injury	22 (9.1 %)	14 (8.6 %)	8 (10 %)	
	Failure	8 (3.3 %)	6 (3.7 %)	2 (2.5 %)	
Type of septic shock*	Hyperdynamic	166 (68.6 %)	120 (74.1 %)	46 (57.5 %)	0.007
	Hypodynamic	76 (31.4 %)	42 (25.9 %)	34 (42.5 %)	
Refractory shock (yes)*		30 (12.4 %)	12 (7.14 %)	18 (22.5 %)	0.001
Time (min) to antibiotic initiation***		45 ± 2.3	42 ± 17	61 ± 18	0.007
Mechanical ventilation*	216 (90 %)	136 (83.9 %)	80 (100 %)	0.05	
Hemoglobin (g/dL)***	9.5 ± 3.1	10.3 ± 2	9.4 ± 1.5	0.07	
Oncotic pressure (mmHg)***	23 ± 4	24 ± 1.2	21 ± 1.4	0.01	
Central venous oxygen saturation (%)***	73 ± 8	75 ± 12	66 ± 14	0.02	
Days on amines/ vasopressors**	2 (0-4)	1 (0-3)	2 (1-4)	0.5	
Serum lactate (mmol/L)***		3.4 ± 1.2	3.2 ± 1.7	4.3 ± 1.5	0.04
% of fluid overload***	24 h	2.1 (0.75)	4.5 ± 1.2	8 ± 3.4	0.2
	48 h	3.3 (0.89)	2.7 ± 0.9	9 ± 2.1	0.0001
	72 h	3.8 (1.2)	2.1 ± 1.1	11 ± 4.2	0.0001
	96 h	4.4 (2.3)	1.3 ± 0.7	17 ± 6.1	0.0001

* Stated as frequency (percentage); the $\chi 2$ test was used.
** Stated as median (interquartile range); the Mann-Whitney U test was used.
*** Stated as mean (standard deviation); Student's t test was used.
AKI: acute kidney injury; PIM2: pediatric index of mortality.

TABLE 2. *Comparison between live and dead patients due to septic shock and estimation of the hazard ratio according to the percentage of fluid overload in pediatric patients with septic shock*

Outcome measures		Live N = 162	Dead N = 80	HR (95 % CI)	*p* value
%FO at 24 h	0-5 %	84 (52.5 %)	2 (2.5 %)	6.7 (0.9-12)	-
	5.1-10 %	70 (43.8 %)	14 (17.5 %)	2.1 (0.6-6.0)	0.79
	> 10.1 %	8 (4.9 %)	64 (80 %)	1.8 (0.1-3.1)	0.80
%FO at 48 h	Negative	38 (23.5 %)	2 (2.5 %)	-	-
	0-5 %	110 (67.9 %)	0	0.5 (0.2-1.4)	0.87
	5.1-10 %	10 (6.2 %)	26 (32.5 %)	2.3 (0.9-9.0)	0.06
	> 10.1 %	4 (2.5 %)	52 (65 %)	4.5 (0.7-5.7)	0.69
%FO at 72 h	Negative	16 (9.9 %)	0	-	-
	0-5 %	134 (82.7 %)	0	0.4 (0.1-5)	0.80
	5.1-10 %	10 (6.2 %)	14 (17.5 %)	1.2 (0.7-13)	0.93
	> 10.1 %	2 (1.2 %)	66 (82.5 %)	2.3 (0.7-7)	0.69
%FO at 96 h	Negative	10 (6.2 %)	0	-	-
	0-5 %	136 (85 %)	0	1.4 (0.7-4)	0.21
	5.1-10 %	12 (7.5 %)	6 (7.5 %)	1.1 (0.7-8.7)	0.8
	> 10.1 %	4 (2.4 %)	74 (92.5 %)	5.7 (2.3-8)	0.001

The dash (-) refers to the reference category.
HR: hazard ratio; CI: confidence interval; %FO: percentage of fluid overload.

For the first model, the baseline hemodynamic profile was considered (to avoid colinearity with the development of refractory shock). In the Cox proportional hazard analysis, it showed that a %FO ≥ 10.1 %, serum lactate, kidney injury, and time to antibiotic initiation were the most commonly associated outcome measures. A hyperdynamic profile was observed in 68.6 % of patients. However, the proportion of deaths was higher among those with a hypodynamic

FIGURE 2. *Comparison of the percentage of fluid overload accumulated per day between live and dead patients due to septic shock*

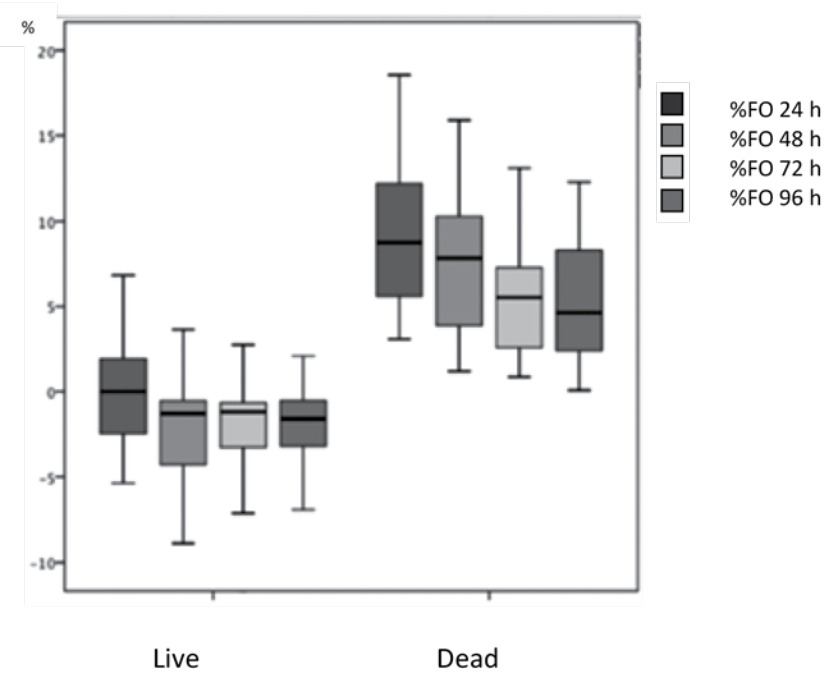


TABLE 3. *Estimation of the hazard ratio for death among patients with septic shock*

Outcome measure	**Bivariate analysis** N = 242	**Model 1** Hemodynamic profile N = 242	**Model 2** Refractory septic shock N = 242	**Model 3** Malnutrition N = 84
	Crude HR	**Adjusted HR**	**Adjusted HR**	**Adjusted HR**
%FO at 96 h > 10.1 %	5.7 (2.3-8)	2.6 (1.9-5.6)	2.5 (1.6-5.6)	8.3 (3.5-14)
PIM2 (score)	1.2 (1.1-1.4)	1.1 (1.06-1.34)	1.2 (1.19-1.5)	1.1 (1.03-2)
Microorganism isolation (yes)	4.8 (2.4-10)	3.5 (1.4-5.1)	2.3 (1.2-7)	NS
AKI (injury/failure)	2.3 (1.2-4.1)	3.7 (1.8-7.6)	NS	4.5 (2.3-12)
Lactate > 4 mmol/L	1.6 (1-2.5)	2.03 (1.23-3.34)	NS	NS
Oncotic pressure (mm/Hg)	1.5 (1.2-2.5)	NS	NS	1.4 (1.2-3)
Time (min) to antibiotic initiation	1.1 (1-1.3)	1.1 (1-1.4)	NS	NS
Hypodynamic shock (yes)	1.49 (1.1-2.3)	NS	NS	NS
Refractory shock (yes)	1.9 (1.3-3.2)	NI	1.49 (1.2-2.4)	NS

AKI: acute kidney injury; %FO: percentage of fluid overload; HR: hazard ratio; PIM2: pediatric index of mortality; NI: not included in Cox proportional hazard analysis; NS: not significant.
Model 1: it included %FO at 96 h, PIM2, AKI, microorganism isolation, lactate, oncotic pressure, resuscitation time, and type of shock.
Model 2: it included %FO at 96 h, PIM2, AKI, microorganism isolation, lactate, oncotic pressure, resuscitation time, and refractory shock.
Model 3: in patients with malnutrition, it included %FO at 96 h, PIM2, AKI, microorganism isolation, lactate, oncotic pressure, resuscitation time, type of shock, and refractory shock.

phase in the first 24 h, which is consistent with the publication by Ceneviva et al.,[8] who found that a hypodynamic profile was related to a lower survival.

The second model analyzed the presence of refractory shock and found that the only associated outcome measures were the %FO accumulated at 96 h > 10 % and the PIM2 score. Authors like Weiss et al.,[26] have established that when septic shock is refractory to inotropes / vasopressors, mortality increases to 34 %. In this cohort, the frequency of refractory shock was 12.4 %, and was higher in the dead patient group (22.5 % versus 7.1 %).

The third model adjusted the effect of malnutrition, which was observed in 34.6 % and was higher in the dead patient group; such association was already reported in other studies conducted in Africa as a cause of death.[27] Besides the %FO, other outcome measures of risk were oncotic pressure and kidney damage. This is explained as a result of the loss of oncotic and hydrostatic pressure (due to septic shock), which generates the leakage of administered fluids to the interstitial space and results in kidney injury due to prerenal failure mechanism.

In children, the association between kidney failure and septic shock is expected to be 30 % with an increased likelihood of death.[28] In this cohort, the frequency of injury / failure was 36.4 %, and was maintained in two of the prognostic models. In this regard, Na Wang et al. documented, in a multicenter study conducted in adults (2526 patients), an increase in mortality in the presence of fluid overload and acute kidney injury.[29]

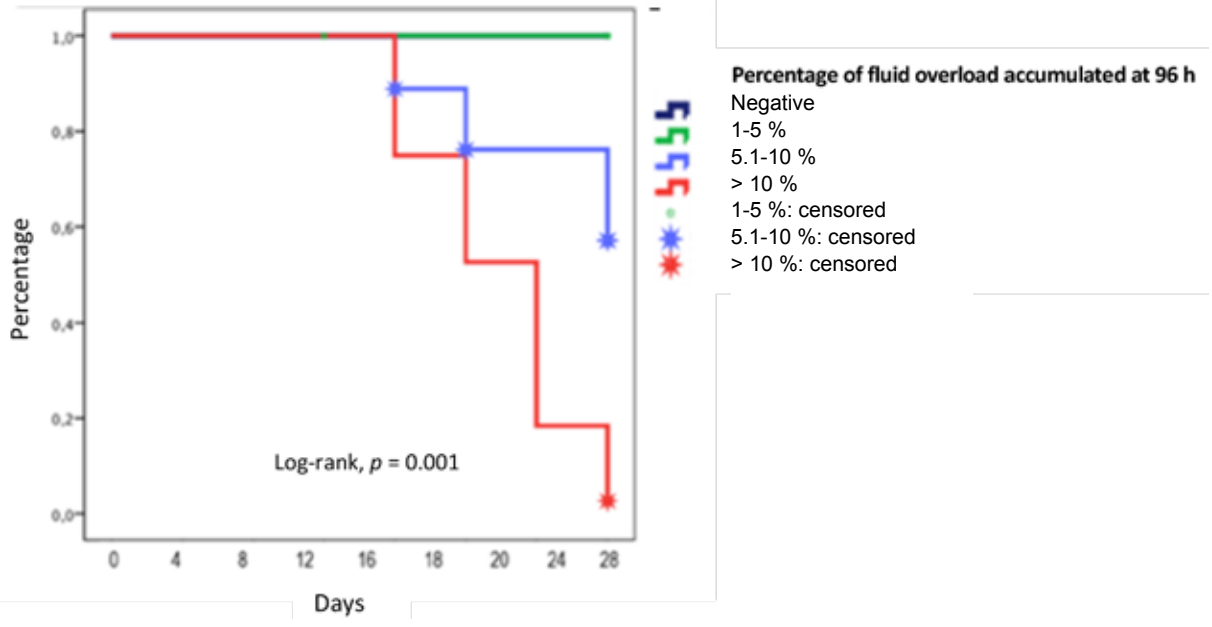
In our study, the outcome measure corresponding to antibiotic initiation accounted for a HR = 1.1 (1-1.4) for every minute lapsed as of the diagnosis of shock. In this regard, Morneau et al., identified, in adult patients with cancer, a 16 % increase in hypotension for every hour of delay.[30]

In other similar studies, the validated pediatric mortality scales at the PICU, regardless of the scale, were permanently included in the prognostic models.[19,21-23] For our cohort, we selected the PIM2 score, which remained independent in all final prognostic models, which added consistency to the reported evidence and allowed to ponder over the predictive ability of %FO.

The main strength of this study is the analysis of the predictive ability of %FO over other outcome measures, such as malnutrition, febrile neutropenia, and the hemodynamic profile of septic shock, using different prognostic models.

A weakness of the method that is worth noting is the inclusion of a single site, which may affect

FIGURE 3. *Survival curve for patients with septic shock categorized by percentage of fluid overload accumulated at 96 hours*



The probability of being alive at 28 days with a %FO of 0-5 % is 100 %; 5.1-10 %, 58 %; %FO < 10.01 %, 2 %.

the results' external validity because it is not possible to rule out a selection bias (due to the type of patients) or poor classification, as in the assessment of the hemodynamic profile, due to the use of gold standard surrogates.

It is worth conducting a multicenter study that allows to adjust the effect of other outcome measures, such as the type of antibiotic therapy, surgical management, presence of congenital heart disease, and other chemical outcome measures.

CONCLUSION

In patients with septic shock, a %FO ≥ 10.1 % was related to a higher mortality at 28 days of adjustment to the hemodynamic profile, refractory shock, and nutritional status. ■

REFERENCES

1. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(9):828-38.
2. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med.* 2017; 45(3):386-94.
3. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012; 108(3):384-94.
4. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, eMahta R, t al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5):740-7.
5. Glassford NJ, Bellomo R. The Complexities of Intravenous Fluid Research: Questions of Scale, Volume, and Accumulation. *Korean J Crit Care Med.* 2016; 31(4):276-99.
6. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, Korgenski EK, et al. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(10):e451-8.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-76.
8. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998; 102(2):e19.
9. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgrad Med J.* 2017; 93(1104):626-34.
10. Hartman ME, Saeed MJ, Powell KN, Olsen MA. The Comparative Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2017:885066617735783.
11. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care.* 2015; 19:126.
12. Schantz DI, Chen RP. A practical method of measuring oxygen consumption in children with complex mixing circulations by the use of thermodilution cardiac output studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(5):1179-84.
13. Williams FZ, Sachdeva R, Travers CD, Walson KH, et al. Characterization of Myocardial Dysfunction in Fluid- and Catecholamine-Refractory Pediatric Septic Shock and Its Clinical Significance. *J Intensive Care Med.* 2016:885066616685247.
14. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(2):316-25.
15. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):673-81.
16. Selby NM, Lennon R. Be on alert for pediatric AKI. *Kidney Int.* 2017; 92(2):286-8.
17. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J.* 1972; 3(5826):566-9.
18. Vázquez-Rodríguez J. Presión coloidosmótica plasmática, índice de Briones y ascitis en preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir.* 2010; 78(2):137-43.
19. Chen J, Li X, Bai Z, Fang F, et al. Association of Fluid Accumulation with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Severe Sepsis. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0160093.
20. Garzotto F, Ostermann M, Martin-Langerwerf D, Sánchez-Sánchez M, et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care.* 2016; 20(1):196.
21. Abulebda K, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, et al. Post-ICU admission fluid balance and pediatric septic shock outcomes: a risk-stratified analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42(2):397-403.
22. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, et al. The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediat Crit Care Med.* 2013; 14(7):666-72.
23. Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med.* 2015; 41(8):1445-53.
24. Alkhodair A, Tsang MYC, Cairns JA, Swiston JR, et al. Comparison of thermodilution and indirect Fick cardiac outputs in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 1258:228-31.
25. Chew MS, Poelaert J. Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Med.* 2003; 29(11):1889-94.
26. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald JC, et al. The Epidemiology of Hospital Death Following Pediatric Severe Sepsis: When, Why, and How Children With Sepsis Die. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18(9):823-30.
27. Kambale RM, Kasengi JB, Kivukuto JM, Cubaka LM, et al. Profil infectieux et mortalité des enfants âgés de 0 à 5 ans admis pour malnutrition aiguë sévère: étude de cohorte rétrospective au Centre Nutritionnel et Thérapeutique de Bukavu, République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J.* 2016; 23:139.
28. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(8):1453-61.
29. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care.* 2015; 19:371.
30. Morneau K, Chisholm GB, Tverdek F, Bruno J, et al. Timing to antibiotic therapy in septic oncologic patients presenting without hypotension. *Support Care Cancer.* 2017; 25(11):3357-63

Experiencia de las madres de niños con síndrome de Down al momento del diagnóstico

Experience of mothers with Down syndrome children at the time of diagnosis

Dr. Mehmet A. Buyukavci[a], Dra. Derya G. Dogan[a], Máster en Ciencias Sinem K. Canaloglu[a] y Dra. Meltem Kivilcim[a]

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético frecuente. Las familias de los niños con SD en general no reciben suficiente información al momento del diagnóstico. El objetivo de este estudio fue evaluar las experiencias de las madres de niños con SD al momento que le dieron el diagnóstico y la comunicación que brindaron los profesionales de la salud.

Población y métodos. Se incluyeron madres de niños con síndrome de Down. Se evaluaron sus experiencias con la información del diagnóstico y las actitudes de los profesionales, mediante una entrevista semiestructurada.

Resultados. La muestra fue 43 madres. Se diagnosticó SD durante el control prenatal en ocho niños y en 35 después del nacimiento. Dieciocho madres recibieron el diagnóstico en la clínica pediátrica, y a 16 les informaron en la maternidad. Más de la mitad de las madres recibieron la primera información sobre el diagnóstico de su hijo del pediatra. Solo cinco de las 43 madres habían recibido información detallada. De 32 madres, 23 dijeron que percibieron una actitud negativa. La mayoría de los informes del diagnóstico a las familias, duraron menos de cinco minutos.

Conclusiones. Las madres de niños con SD desean recibir más información sobre el SD de parte de los profesionales de la salud. Además, desean que esta información se brinde de manera comprensiva y sensible. Los profesionales de la salud, en especial los pediatras, necesitan dedicar el tiempo suficiente para conversar con la familia sobre el SD y los desafíos que presenta.

Palabras clave: *actitud, diagnóstico, síndrome de Down, madres, pediatra.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.114
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.114

Cómo citar: Buyukavci MA, Dogan DG, Canaloglu SK, Kivilcim S. Experiencia de las madres de niños con síndrome de Down al momento del diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):114-119.

a. İnönü Üniversitesi, Centro Médico Turgut Özal, Departamento de Pediatría, Unidad de Pediatría del Desarrollo y el Comportamiento, Malatya, Turquía.

Correspondencia:
Dr. Mehmet A. Buyukavci:
akifavci@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-3-2018
Aceptado: 6-12-2018

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es uno de los síndromes genéticos más frecuentes observados por los pediatras.[1] En general, los pediatras y los especialistas en genética brindan el diagnóstico a las familias durante el puerperio.[2,3] En los países donde el asesoramiento genético no es común, el pediatra es generalmente el primero que explica el diagnóstico a las familias.[4]

El hecho de tener un bebé enfermo, el temor de no poder satisfacer las necesidades del niño y la preocupación sobre su futuro hacen que el momento del diagnóstico sea particularmente difícil para las familias.[5] El lugar donde se brinda el diagnóstico y las actitudes de los profesionales de la salud a cargo de brindarlo son muy importantes en cuanto a la reacción de las familias cuando les informan el diagnóstico por primera vez. Idealmente, el profesional de la salud debería actuar de manera sensible y comprensiva, brindar respuestas claras y adecuadas a cualquier pregunta de la familia y ofrecer servicios de asesoramiento por adelantado.[6-9] Las experiencias de los padres y las madres al momento del diagnóstico son sumamente importantes en términos de la relación posterior entre el niño y sus padres.[10] En los estudios previos, se demostró que los padres y las madres de niños con SD que entablaron una buena relación con los profesionales de la salud desarrollaron apego por el recién nacido más fácilmente y demostraron una actitud más positiva hacia el cuidado del bebé.[7,8,10]

En un estudio que se centró en la profesión de la salud a nivel mundial, Skotko[4] informó que los profesionales de la salud no fueron capaces de brindar la información adecuada de manera sensible y apropiada al dar el diagnóstico de SD. Incluso los médicos con mayor experiencia reconocieron que la educación que recibieron sobre cómo informar el diagnóstico de SD de manera sensible fue insuficiente.[11] En un estudio reciente de Dogan y col., se informó que los residentes de pediatría sentían un alto nivel de malestar al comunicarse con los padres y las madres de un recién nacido con SD.[12]

Si bien se realizaron estudios sobre el momento y el entorno ideales y el tipo de información que se debe brindar a las familias de los niños con SD en Europa y los Estados Unidos,[13-15] muy pocos se llevaron a cabo en países de Medio Oriente.[16,17]

Por este motivo, en las culturas occidentales, las expectativas de las familias podrían ser diferentes de las de los profesionales de la salud. El objetivo de este estudio fue evaluar las experiencias de las madres de niños con SD al momento del diagnóstico y las actitudes comunicativas de los profesionales de la salud en Turquía.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este fue un estudio descriptivo de las madres de niños con SD menores de seis años de edad que asistieron al Departamento de Desarrollo Pediátrico (DDP) del Centro Médico Turgut Özal de la İnönü Üniversitesi y acordaron participar en el estudio. Este centro es el hospital más grande del este de Turquía. El departamento de pediatría atiende a aproximadamente 100 000 pacientes externos cada año. Las madres que participaron en el estudio recibieron información detallada sobre el alcance y el objetivo de este y otorgaron su consentimiento informado. La encuesta se completó a lo largo de cinco meses en 2016.

Las experiencias de todas las madres se evaluaron con el Formulario de entrevista para las madres de niños con síndrome de Down, desarrollado por el DDP *(Anexo)*. El formulario se generó con base en los estudios publicados por Sheets[13] en 2011 y por Skotko[4] en 2009 después de obtener la autorización de los autores. El formulario contenía 27 preguntas e incluía datos cuantitativos y cualitativos a partir de preguntas abiertas y cerradas. El formulario constaba de tres secciones. La primera se centró en información demográfica; y la segunda, en las experiencias de las familias al momento del diagnóstico. En esta sección, se preguntó a las participantes su opinión sobre la manera más adecuada para explicar el diagnóstico de SD. En la tercera sección, las madres debían hacer recomendaciones para los profesionales de la salud sobre qué información deberían brindar a los padres y las madres después de informar el diagnóstico de SD. Los investigadores leyeron y evaluaron las respuestas de las participantes a las preguntas abiertas de manera independiente. Cada entrevista duró aproximadamente 30 minutos.

Este estudio recibió la aprobación del comité de ética en investigación y publicación científica (fecha: 12-1-2015; número de decisión: 2015.10-9)

Análisis estadístico

La evaluación estadística de los datos se realizó con el paquete estadístico para ciencias sociales *(Statistical Package for Social Sciences)*, versión 17. Se realizó el análisis estadístico descriptivo (frecuencia, media/mediana y distribución) de las madres incluidas en la muestra.

RESULTADOS

Se invitó a 50 madres a participar de la entrevista. Siete se rehusaron, por lo que se incluyó a 43 en el estudio. La edad promedio de las madres al momento del nacimiento de su hijo con SD era 34,4 ± 5,7 años. En la *Tabla 1*, se muestra la información demográfica detallada.

Ocho madres informaron que habían recibido el diagnóstico durante el control prenatal y las otras 35 (81,4 %), durante el puerperio. Si bien 11 madres declararon que el momento del diagnóstico no era importante, 18 dijeron que el momento del diagnóstico debería haber sido durante el control prenatal. Siete madres indicaron que debería ser inmediatamente después del parto y otras siete, que debería ser después del cariotipado.

En relación con el lugar donde las madres recibieron el diagnóstico, se mencionaron los siguientes: unidad neonatal o consultorio pediátrico externo (n= 18), departamento de obstetricia y ginecología o consultorio obstétrico externo (n= 16), consultorio de asesoramiento genético externo (n= 5), consultorio del médico (n= 2) y sala de partos (n= 1). Una madre recibió el diagnóstico en su hogar. Cuando se les preguntó sobre el lugar más adecuado para recibir el diagnóstico, ocho mencionaron el departamento de obstetricia y ginecología o el consultorio obstétrico externo; siete, el consultorio pediátrico externo; cinco, el consultorio privado del médico;

y tres, el departamento de asesoramiento genético.

Veintitrés madres dijeron que un pediatra les informó el diagnóstico. En 11 casos, las madres lo recibieron del ginecólogo; y en otros nueve, de otros profesionales de la salud.

En cuanto a la duración de la entrevista para informar el diagnóstico a la familia, fue de cinco minutos o menos en 25 casos. En la *Tabla 2*, se muestran las opiniones de las madres sobre el tipo de información que debería brindarse sobre el diagnóstico y los tipos de actitudes de los profesionales de la salud.

En la última sección, las madres expresaron diferentes recomendaciones para los profesionales de la salud. De 35 madres, 18 indicaron que los profesionales de la salud deberían ser acogedores (p. ej., sonreír) y comprensivos (p. ej., demostrar empatía y preocupación) y que deberían usar términos adecuados. Trece madres dijeron que deberían brindar información suficiente. Once indicaron que los profesionales de la salud deberían tener un aspecto relajado y usar expresiones positivas (es decir, ser optimistas en lugar de pesimistas).

Tabla 1: *Características sociodemográficas de los niños y las madres*

Características sociodemográficas	N= 43 (%)
Sexo del niño	
Femenino	25 (58,1)
Masculino	18 (41,9)
Edad del niño (meses)	
Media ± DE	23,72 ± 20,09
Mínimo-Máximo	1-80
Edad de la madre al momento del parto (años)	
<25	4 (9,3)
25-35	17 (39,5)
>35	22 (51,2)
Nivel educativo de la madre	
Analfabeta	3 (7)
<8 años	25 (58)
≥8 años	15 (35)

DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

En este estudio, las madres de niños con SD sintieron que recibieron información insuficiente de los profesionales de la salud y que las consultas con ellos fueron breves. Asimismo, estaban insatisfechas con las actitudes de los profesionales de la salud al informar el diagnóstico, que representó un momento de conmoción y tristeza para ellas y los padres.

De manera similar a los hallazgos de este estudio, Skotko[2] informó que el 87 % de las madres de niños con SD en los Estados Unidos recibieron el diagnóstico durante el puerperio. En estudios previos se observó que las madres usualmente deseaban conocer el diagnóstico tan pronto como los médicos indicaran su sospecha, aunque fuera incierto.[18,19] En los casos en que la salud de la madre no era buena o si esta no se había recuperado del todo después del parto, se recomendó a los médicos que esperaran hasta un momento más adecuado.[2,20] En este estudio, casi la mitad de las madres declararon que hubieran preferido recibir el diagnóstico durante el control prenatal en lugar de después del parto para poder prepararse.

En la mayoría de los estudios, se indicó que el lugar ideal para informar el diagnóstico era el consultorio privado, con un solo profesional de la salud en una entrevista personal con el padre y la madre del niño.[4,6] En este estudio, la mayoría de las familias no recibieron el diagnóstico en un

Tabla 2*: Preguntas abiertas (contenido de la información y actitud)*

Preguntas*	Respuestas (cantidad de participantes que respondieron)
¿Qué información le brindaron? (43 madres respondieron)	- Habrá un retraso del desarrollo, el bebé será discapacitado, no será como los niños normales y tendrá diferencias genéticas: 18 - Simplemente que el bebé tiene SD: 10 - Debería recibir educación especial: 8 - El bebé tendrá otros problemas médicos: 8 - Se brindó información detallada: 5 - Puede morir joven: 2
¿Cómo se dijo la información? (¿Cómo era la actitud de la persona que brindó la información?) (32 madres respondieron)	- Se explicó con una actitud negativa (sin detalles, solo se dio el diagnóstico, se explicaron los aspectos negativos, se explicó la información con rapidez, se usaron términos médicos): 23 - Se informó con una expresión adecuada: 7 - No puedo recordar cómo me lo dijeron: 2

SD: síndrome de Down.
*Las madres dieron más de una opinión.

consultorio privado.

Según algunos estudios, las familias con niños con SD sintieron que tanto el pediatra como el ginecólogo deberían estar presentes en la reunión inicial durante la cual se informa el diagnóstico por primera vez.[2,18] En el estudio actual, el pediatra fue el que más frecuentemente informó el diagnóstico a los padres y las madres, seguido del ginecólogo.

En estudios previos sobre el SD, no se brindó información sobre el tiempo dedicado por los profesionales de la salud a los padres y las madres al momento del diagnóstico. En este estudio, en más de la mitad de los casos, el tiempo dedicado a informar el diagnóstico a los padres y las madres fue de cinco minutos o menos.

Algunos autores describieron el malestar de las familias cuando les brindaban información incorrecta, desactualizada y difícil de comprender al momento de recibir el diagnóstico.[4] Además, los padres y las madres no agradecieron que se les diera una cantidad excesiva de información sobre las posibles afecciones médicas futuras, como leucemia, enfermedad de Alzheimer y obesidad.[4,19,20] Sin embargo, sí solicitaron información sobre la naturaleza del SD y sus causas[18,21] además de información sobre grupos de apoyo para familiares y comunidades de SD.[2,18,21,22] Asimismo, hubieran deseado recibir información actualizada sobre oportunidades realistas disponibles para las personas con SD en el presente[2,4,19,21,22] e información sobre las afecciones médicas primarias y de emergencia.[6,18,21] En este estudio, el 11 % de las madres indicaron que recibieron información detallada, aunque en la bibliografía, esta tasa varió entre el 11 % y el 84 %.[4,20,21] En la mayoría de los casos, después de recibir el diagnóstico, a los padres y las madres se les informaron algunas características del SD, la mayoría de las cuales eran negativas. Las madres deseaban más información detallada y respuestas a sus preguntas sobre problemas futuros. Estas preguntas incluían cuestiones relacionadas con la educación, problemas médicos adicionales y aspectos positivos del SD, no solo los aspectos negativos.

En muchos estudios, se destacó la importancia de que los médicos tuvieran una actitud sensible y adecuada al informar a los padres y las madres sobre el diagnóstico de SD.[4,8,9,23] Los médicos impasibles, groseros y descuidados generaron angustia entre las madres. En este estudio, aproximadamente tres cuartos de las madres indicaron que se sintieron incómodas con las actitudes negativas de los médicos al momento del diagnóstico; y el resto, que el diagnóstico había sido brindado de manera adecuada. En cuanto a las expectativas sobre las actitudes de los profesionales de la salud al momento del diagnóstico, la mayoría de las madres indicaron que el médico debería demostrar empatía y actuar de manera comprensiva y tranquilizadora.

En un estudio previo, se notificó que las madres a quienes les informaron los aspectos positivos del SD eran más optimistas y positivas sobre el diagnóstico y que esto mejoró el apego entre la familia y el niño. Además, tuvo un impacto positivo sobre el crecimiento y el desarrollo del niño.[24] En un estudio realizado en Corea, las familias que recibieron información actualizada sobre el SD y los grupos de apoyo para familias mostraron emociones más positivas.[5] En este estudio, casi todas las madres indicaron que el diagnóstico les generó reacciones emocionales negativas, como tristeza, llanto, conmoción y confusión. Esta última podría estar relacionada con la cantidad insuficiente de información y con el hecho de que los profesionales de la salud se centraron solo en los aspectos negativos del SD.

Fortalezas y limitaciones del estudio

La mayoría de los estudios previos se realizaron en países occidentales. Hasta donde sabemos, existen solo dos estudios de contenido similar, uno de Egipto y otro de Pakistán.[16,17] En Turquía, existe solo un estudio sobre las experiencias de 11 madres que recibieron el diagnóstico de SD después de la amniocentesis durante el período prenatal. En este estudio, se evaluaron las experiencias, las sensaciones y las relaciones con los profesionales de la salud de las madres al momento del diagnóstico mediante un cuestionario semiestructurado.[25]

Las limitaciones de este estudio fueron el tamaño pequeño de la muestra y su realización en un solo centro. El uso de preguntas abiertas en las entrevistas dificultó la evaluación y la discusión. La baja tasa de respuesta a las preguntas sobre la manera más adecuada de brindar información sobre el diagnóstico se debe probablemente a la falta de conocimiento de las participantes sobre el SD y su nivel educativo bajo (el 65 % de las madres de la muestra habían completado menos de ocho años de educación). Los datos retrospectivos obtenidos de los padres y las madres también podrían estar sujetos a sesgo. Sin embargo, como se informó en otros estudios,[26]

20 años después del diagnóstico, los padres y las madres de niños con SD recordaban las primeras palabras enunciadas al momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demostraron que las madres de niños con SD desean más información sobre el SD de parte de los profesionales de la salud. Además, desean que esta información se brinde de manera comprensiva y sensible. Los profesionales de la salud, en especial los pediatras, necesitan dedicar el tiempo suficiente para conversar con la familia sobre el SD y los desafíos que presenta. ■

REFERENCIAS

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(12):1008-16.
2. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics*. 2005; 115(1):64-77.
3. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their healthcare providers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(3):670-7.
4. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics*. 2009; 124(4):e751-8.
5. Choi EK, Lee YJ, Yoo IY. Factors associated with emotional response of parents at the time of diagnosis of Down syndrome. *J Spec Pediatr Nurs*. 2011; 16(2):113-20.
6. Garwick AW, Patterson J, Bennett FC, Blum RW. Breaking the news: how families first learn about their child's chronic condition. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149(9):991-7.
7. Van Riper MN. Family variables associated with well-being in siblings of children with Down syndrome. *J Fam Nurs*. 2000; 6(3):267-86.
8. Dent KM, Carey JC. Breaking difficult news in a newborn setting: Down syndrome as a paradigm. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142C(3):173-9.
9. Nelson Goff BS, Springer N, Foote LC, Frantz C, et al. Receiving the initial Down syndrome diagnosis: a comparison of prenatal and postnatal parent group experiences. *Intellect Dev Disabil*. 2013; 51(6):446-57.
10. Miles MS, Holditch-Davis D, Burchinal P, Nelson D. Distress and growth outcomes in mothers of medically fragile infants. *Nurs Res*. 1999; 48(3):129-40.
11. Ralston SJ. Reflection from the trenches: one doctor's encounter with disability rights arguments. En: Parens E, Asch A, (eds). Prenatal testing and disability rights. Washington, DC: Georgetown University Press; 2000. Pág.335.
12. Dogan DG, Kutluturk Y, Kivilcim M, Canaloglu SK. Communication skills of residents to families with Down syndrome babies. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):521-5.
13. Sheets KM, Baty BJ, Vázquez JC, Carey JC, et al. Breaking difficult news in a cross-cultural setting: a qualitative study about Latina mothers of children with Down syndrome. *J Genet Couns*. 2012; 21(4):582-90.
14. Jefferson L, Bloor K, Birks Y, Hewitt C, et al. Effect of physicians' gender on communication and consultation length: a systematic review and meta-analysis. *J Health Serv Res Policy*. 2013; 18(4):242-8.
15. Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. *JAMA*. 2002; 288(6):756-64.
16. Abdelmoktader AM, Abd Elhamed KA. Egyptian mothers' preferences regarding how physicians break bad news about their child's disability: A structured verbal questionnaire. *BMC Med Ethics*. 2012; 13:14.
17. Ahmed KJ, Ahmed M, Jafri HS, Raashid Y, et al. Pakistani mothers' and fathers' experiences and understandings of the diagnosis of Down syndrome for their child. *J Community Genet*. 2015; 6(1):47-53.
18. Gayton WF, Walker L. Down syndrome: informing the parents. A study of parental preferences. *Am J Dis Child*. 1974; 127(4):510-2.
19. Skotko B, Bedia RC. Postnatal support for mothers of children with Down syndrome. *Ment Retard*. 2005; 43(3):196-212.
20. Hedov G, Wikblad K, Annerén G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: clinical goals and parental experiences. A*cta Pædiatr*. 2002; 91/12):1344-9.
21. Sheets KB, Best RG, Brasington CK, Will MC. Balanced information about Down syndrome: what is essential? *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(6):1246-57.
22. Hodgson J, Spriggs M. A practical account of autonomy: why genetic counseling is especially well suited to the facilitation of informed autonomous decision making. *J Genet Couns*. 2005; 14(2):89-97.
23. Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, et al. Parenting children with Down syndrome: Societal influences. *J Child Health Care*. 2017; 21(4):488-97.
24. Van Riper M, Ryff C, Pridham K. Parental and family well-being in families of children with Down syndrome: a comparative study. *Res Nurs Health*. 1992; 15(3):227-35.
25. Canbulat N, Demirgöz Bal M, Çoplu M. Emotional reactions of mothers who have babies who are diagnosed with Down syndrome. *Int J Nurs Knowl*. 2014; 25(3):147-53.
26. Ferguson JE 2nd, Kleinert HL, Lunney CA, Campbell LR. Resident physicians' competencies and attitudes in delivering a postnatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(4):898-905.

Anexo

Formulario de entrevista para las madres de niños con síndrome de Down

A- Información demográfica

1. Nombre del niño: Sexo:
2. ¿Cuál es su nombre (madre)?:
3. ¿Cuántos años tiene?
4. ¿Cuántos años tenía cuando nació su hijo?
5. Fecha de nacimiento/edad del niño:
6. ¿Tiene otros niños con otras enfermedades (problemas mentales o físicos)?
7. ¿Nivel educativo de la madre?

B- Las experiencias de las madres al momento del diagnóstico

8. ¿Cuándo recibió el diagnóstico? Prenatal/Posnatal
   ¿Cuál es el mejor momento para compartir la noticia?
9. ¿Dónde recibió el diagnóstico?
   ¿Cuál es el mejor lugar o entorno para recibir la noticia?
10. ¿Quién le dio la información? ¿Médico? ¿Enfermero? ¿Otro profesional?
    ¿Quién es la persona más indicada para comunicar la noticia?
11. ¿Qué información le brindaron?
    ¿Qué información debería brindarse?
12. ¿Cómo se dijo la información? (¿Cómo era la actitud de la persona que brindó la información?)
    ¿Cómo debería darse la noticia?
13. ¿Quién estaba con usted?
14. ¿Estaba usted con el bebé? Sí/No
15. ¿Le dieron información impresa? Sí/No
16. ¿Cuánto duró la entrevista?
17. ¿Cómo la hizo sentir el diagnóstico?
18. ¿Qué hizo luego?
19. ¿A quién le contó?
20. ¿Conocía a alguien con síndrome de Down antes de ese momento? Sí/No
21. ¿Sabía algo sobre el síndrome de Down? Sí/No
22. En ese momento, ¿qué creyó que había causado la afección?
23. Actualmente, ¿qué cree que causó la afección?
24. ¿Cuáles son sus deseos y sueños para su niño?

C- Recomendaciones

25. ¿Quisiera compartir algo más o hay algo que no le haya preguntado que sea importante para usted o para su familia?
26. ¿Qué consejo les daría a los profesionales de la salud para que apliquen al momento de diagnosticar a un niño con síndrome de Down?
27. ¿Qué consejo les daría a las familias con un niño con diagnóstico reciente de síndrome de Down?

Experience of mothers with Down syndrome children at the time of diagnosis

Mehmet A. Buyukavci, M.D.[a], Derya G. Dogan M.D.[a], Sinem K. Canaloglu M.S.[a] and Meltem Kivilcim M.D.[a]

ABSTRACT

Introduction. Down's syndrome (DS) is a common genetic disorder. The families of children with DS generally do not receive sufficient information at the time of the diagnosis. They are dissatisfied with the manner of healthcare professionals. The objective was to evaluate the experiences of mothers of children with DS at the time of the diagnosis and the communicative attitudes of healthcare professionals.

Population and methods. Mothers who had children with Down syndrome were included. The experiences of the mothers at the time of diagnosis and the attitudes of the healthcare professionals were evaluated by a semi-structured interview.

Results. The study sample was 43 mothers. Eight children had been diagnosed with DS prenatally, and 35 had been diagnosed postnatally. Eighteen of the mothers had received the diagnosis in a pediatric clinic, and 16 had been told of the diagnosis in an obstetric clinic. More than half the mothers had received the first information about their child's diagnosis from a pediatrician. Only five of the 43 mothers had received detailed information. Twenty-three of 32 mothers said that they were met with a negative attitude. Generally, the time put aside to inform the families about the diagnosis was less than 5 min.

Conclusions. Mothers of DS children want more information about DS from healthcare professionals. Furthermore, they want this information to be delivered in a supportive and sensitive manner. Healthcare professionals, especially pediatricians need to allocate sufficient time to discuss DS and its challenges with the family.

Keywords: *attitude, diagnosis, Down's syndrome, mothers, pediatrician.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.114

To cite: Buyukavci MA, Dogan DG, Canaloglu SK, Kivilcim M. Experience of mothers with Down syndrome children at the time of diagnosis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):114-119.

a. Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Department of Pediatrics, Developmental-Behavioral Pediatrics Unit, Malatya/Turkey.

E-mail address:
Mehmet A. Buyukavcı, M.D.:
akifavci@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-21-2018
Accepted: 12-6-2018

INTRODUCTION

Down's syndrome (DS) is one of the most common genetic syndromes encountered by pediatricians.[1] The diagnosis is generally delivered by pediatricians and genetic specialists to families in the postpartum period.[2,3] In countries where genetic counseling is not common, it is usually the pediatrician who first explains the diagnosis to the families.[4]

Having an unhealthy infant, the fear of failing to meet the child's needs, and worries about the future of the child make the time of the diagnosis particularly difficult for families.[5] The place in where the diagnosis is delivered and the attitudes of the healthcare professionals who deliver the diagnosis are very important in terms of the reactions of the families when they are first informed about the diagnosis. Ideally, the healthcare professional should have a supportive and sensitive manner, give adequate and clear answers to any questions asked by the families, and provide anticipatory guidance services.[6-9] The parents' experiences at the time of the diagnosis are extremely important in terms of the subsequent parent–child relationship.[10] Previous studies showed that parents of DS children who established a good relationship with healthcare professionals were more easily attached to their newborns and showed a more positive attitude toward the infant's care.[7,8,10]

In a study that focused on the healthcare profession worldwide, Skotko[4] reported that healthcare professionals were unable to provide adequate information in an appropriately sensitive manner when delivering a diagnosis of DS. Even the most experienced doctors accepted that they received insufficient education on how a DS diagnosis should be given in a sensitive manner.[11] In a recent study by Dogan et al., it was reported that pediatric residents had a high level of discomfort when communicating with parents of newborn with DS.[12]

Although studies on the ideal timing, setting, and type of information to be given to families of DS children have been conducted in Europe and the U.S.[13-15] there are few such studies in Eastern countries.[16,17]

In Western cultures, families' expectations may differ from healthcare professionals for this reason. The objective of this study was to evaluate the experiences of mothers of children with DS at the time of the diagnosis and the communicative attitudes of healthcare professionals in Turkey.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive study of mothers of DS children aged less than 6 years who attended the Developmental Pediatrics Department (DPD) of Inonu University Turgut Ozal Medical Center and agreed to participate in the study. The center is the biggest hospital in eastern Turkey. The pediatric department serves approximately 100,000 outpatients annually. The mothers who participated in the study were informed in detail about the scope and aim of the study, and all provided informed consent. The survey was completed over a 5-month period in 2016.

The experiences of all the mothers were evaluated using the "Interview Form for Mothers of Children with Down Syndrome" developed by the DPD (see *Appendix*). The form was developed based on studies published by Sheets[13] in 2011 and Skotko[4] in 2009 after obtaining permission from the authors. The form contained 27 questions and included quantitative and qualitative data from yes/no questions and open-ended questions. The form was composed of three sections. The first section focused on demographic information, and the second section focused on the experiences of the families at the time of the diagnosis. In this section, the respondents were asked for their opinions on the most appropriate way to explain a diagnosis of DS. The third section was for the mothers to provide recommendations to healthcare professionals regarding what information should be given to parents immediately after delivering the diagnosis of DS. The participants' answers to the open-ended questions were read and evaluated independently by the researchers. Each interview lasted about 30 min.

This study received ethical approval from the scientific research and publication ethics committee (date: 1.12.2015; decision number: 2015.10-9).

Statistical analysis

Statistical evaluation of the data was performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 17 software. Descriptive statistical analysis (frequency, mean/median, and distributions) of the mothers in the sample was performed.

RESULTS

Fifty mothers were invited to take part in the interview. Seven refused, giving a total of 43 mothers in the study. The average age of the mothers at the time of the birth of the DS child was 34.4 ± 5.7 years. *Table 1* shows detailed demographic information.

Eight mothers reported that they received the diagnosis in the prenatal period, and the other 35 (81.4 %) mothers received the diagnosed in the postnatal period. Although 11 mothers stated that the time of receiving the diagnosis was not important, 18 mothers stated that the time of the diagnosis should be in the prenatal period. Seven mothers said that it should be right after the birth, and seven mothers said that it should be after the karyotype analysis.

In terms of where the mothers received the diagnosis, the locations were as follows: neonatal services or pediatric outpatient clinics (n= 18), obstetrics and gynecology services or pregnancy outpatient clinics (n= 16), genetic outpatient clinics (n= 5), doctors' rooms (n= 2), and delivery rooms (n= 1). One mother received the diagnosis at home. When they were asked about the most appropriate place to receive the diagnosis,

TABLE 1: *Socio-demographic characteristics of the children and the mothers*

Sociodemographic characteristics	N = 43	(%)
Gender of the child		
Female	25	(58.1)
Male	18	(41.9)
Child's age (month)		
Mean ± SD	23.72 ± 20.09	
Minimum-Maximum	1-80	
Mother's age at the childbirth (year)		
< 25	4	(9.3)
25-35	17	(39.5)
> 35	22	(51.2)
Mother's educational level		
Illiterate	3	(7)
< 8 years	25	(58)
≥ 8 years	15	(35)

SD: Standard deviation.

eight cited an obstetrics and gynecology service or pregnancy outpatient clinic, seven cited a pediatric outpatient clinic, five cited the private rooms of a doctor, and three cited genetics departments.

Twenty-three mothers stated that a pediatrician informed them about the diagnosis. In 11 cases, the mothers were informed by gynecologists. Nine mothers were informed by other healthcare professionals.

In terms of the durations of the interviews conducted to inform the family about the diagnosis, the duration was 5 min or less in 25 cases. *Table 2* shows the opinions of the mothers on the kind of information that should be provided about the diagnosis and the types of healthcare attitudes.

In the last section on recommendations to healthcare professionals, the mothers expressed more than one opinion. Of 35 mothers, 18 stated that healthcare professionals should be welcoming (e.g., smile) and understanding (e.g., show empathy and caring) and that they should use appropriate language. Thirteen mothers stated that they should provide sufficient information. Eleven mothers stated that the healthcare professional should appear relaxed and use positive expressions (i.e., optimistic rather than pessimistic).

DISCUSSION

In this study, the mothers of DS children felt that they received insufficient information from healthcare professionals and that the meetings with the healthcare professionals were very short. Furthermore, they were dissatisfied with the attitudes shown by the healthcare professionals when delivering the diagnosis, which was a time of great shock and sadness for the parents.

Similar to the findings of the present study, Skotko[2] reported that 87 % of mothers in the U.S. with a DS child received the diagnosis in the postnatal period. Previous studies found that mothers usually wished to be made aware of the diagnosis as soon as the doctors expressed suspicion, even if the diagnosis was uncertain.[18,19] In cases where the health of the mother was not good or she had not fully recovered after the birth, it was recommended for the doctors to wait until a more appropriate time.[2,20] In this study, almost half the mothers stated that they would have preferred to have received the diagnosis in the prenatal period rather than after the delivery to allow them to prepare themselves.

Most studies stated that the ideal location to deliver the diagnosis was in a private room, with a single healthcare professional in a one-to-one meeting with the parents of the child.[4,6] In the present study, most of the families did not receive the diagnosis in a private room.

Some studies suggested that families with DS children felt that both a pediatrician and gynecologist should be present at the initial meeting where the diagnosis is delivered for the first time.[2,18] In the present study, a pediatrician most commonly informed the parents about the diagnosis, followed by a gynecologist.

In previous studies on DS, no information was provided on the time spent by healthcare professionals with parents at the time of the

Table 2. *Open-ended questions (content of information and attitude)*

Questions*	Responses (number of respondents)
What information was given to you? (43 mothers replied)	- The development will be delayed, the infant will be disabled, will not be like normal children, and have genetic difference: 18 - Just the infant has DS: 10 - He/she should get special education: 8 - The infant will have additional health problems: 8 - Detailed information was given: 5 - He/she can die early: 2
How was it told? (How was the attitude of the person giving the information?) (32 mothers replied)	- Explained with a negative attitude (Without detail, only the diagnosis was told, the negative aspects were explained, the information was explained quickly, the medical words were used): 23 - Told with an appropriate expression: 7 - I can not remember how it was told: 2

DS: Down syndrome.
*Mothers expressed more than one opinion.

diagnosis. In the present study, in more than half the cases, the time put aside to inform the parents of the diagnosis was 5 min or less.

Some authors reported the discomfort felt by families when they were given incorrect, out-of-date, and difficult-to-understand information at the time of receiving the diagnosis.[4] In addition, parents did not welcome the provision of an excessive amount of information about possible health-related conditions, such as leukemia, Alzheimer's disease, and obesity, in the future.[4,19,20] However, they did require information on the nature of DS and its causes,[18,21] in addition to information on family support groups and DS communities.[2,18,21,22] Furthermore, they desired up-to-date information on realistic opportunities available to people with DS today[2,4,19,21,22] and information on emergency and primary health conditions.[6,18,21] In the present study, 11 % of the mothers stated that they were informed in detail, whereas this rate varied between 11 % and 84 % in the literature.[4,20,21] In most cases, after informing the parents about the diagnosis, they were told about some characteristics of DS, most of which was negative. The mothers wanted more detailed information and answers to their questions about future concerns. These questions included issues relating to education, additional health problems, and positive aspects of DS, not only negative aspects.

Many studies have emphasized the importance of doctors having a sensitive and appropriate manner when informing parents about a diagnosis of DS.[4,8,9,23] Unemotional, rude, and careless doctors caused distress among mothers. In this study, approximately three-quarters of the mothers stated that they were uncomfortable with the negative attitudes of the doctor at the time of the diagnosis, with the remaining mothers stating that the diagnosis was given in an appropriate manner. In terms of expectations regarding healthcare provider attitudes at the time of the diagnosis, the majority of the mothers stated that the doctor should exhibit empathy and appear understanding and comforting.

A previous study reported that mothers who were informed about the positive aspects of DS were more optimistic and positive about the diagnosis and that this increased the attachment between the family and child. In addition, it had a positive impact on the growth and development of the child.[24] In a study conducted in Korea, families who were given up-to-date information about DS and family support groups showed more positive emotions.[5] In this study, almost all the mothers stated that the diagnosis gave rise to negative emotional reactions, such as sadness, crying, shock, and confusion. The latter may be linked to the provision of insufficient information and to healthcare professions focusing only on negative aspects of DS.

Strengths and limitations of the study

The majority of previous studies were conducted in Western countries. To the best of our knowledge, there are only two studies with similar content conducted in Egypt and Pakistan.[16,17] In Turkey, there is only one study on the experiences of 11 mothers, whose infants were diagnosed with DS after amniocentesis in the prenatal period. In the study, the mothers' experiences, feelings, and relationships with health professionals at the time of the diagnosis were assessed by a semi-structured questionnaire.[25]

The limitations of the present study were the small sample size and the fact that the study was conducted in a single center. The use of open-ended questions in the interviews caused difficulties in both the evaluation and discussion. The low rate of response to the questions about the most appropriate way to give information about the diagnosis is likely due to the respondents' lack of knowledge about DS and their low educational levels (65 % of the mothers in the sample had less than 8 years of education). Retrospective data collected from parents can also be subject to recall bias. However, as reported elsewhere,[26] 20 years post diagnosis, the parents of DS children recalled the first words uttered at the time of the diagnosis.

CONCLUSIONS

The results of this study showed that mothers of DS children want more information about DS from healthcare professionals. Furthermore, they want this information to be delivered in a supportive and sensitive manner. Healthcare professionals, especially pediatricians need to allocate sufficient time to discuss DS and its challenges with the family. ■

REFERENCES

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(12):1008-16.
2 Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect

on their postnatal support. *Pediatrics.* 2005; 115(1):64-77.
3. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their healthcare providers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(3):670-7.
4. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics*. 2009; 124(4):e751-8.
5. Choi EK, Lee YJ, Yoo IY. Factors associated with emotional response of parents at the time of diagnosis of Down syndrome. *J Spec Pediatr Nurs.* 2011; 16(2):113-20.
6. Garwick AW, Patterson J, Bennett FC, Blum RW. Breaking the news: how families first learn about their child's chronic condition. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995; 149(9):991-7.
7. Van Riper MN. Family variables associated with well-being in siblings of children with Down syndrome. *J Fam Nurs.* 2000; 6(3):267-86.
8. Dent KM, Carey JC. Breaking difficult news in a newborn setting: Down syndrome as a paradigm. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142C(3):173-9.
9. Nelson Goff BS, Springer N, Foote LC, Frantz C, et al. Receiving the initial Down syndrome diagnosis: a comparison of prenatal and postnatal parent group experiences. *Intellect Dev Disabil*. 2013; 51(6):446-57.
10. Miles MS, Holditch-Davis D, Burchinal P, Nelson D. Distress and growth outcomes in mothers of medically fragile infants. *Nurs Res.* 1999; 48(3):129-40.
11. Ralston SJ. Reflection from the trenches: one doctor's encounter with disability rights arguments. In: Parens E, Asch A, (eds). Prenatal testing and disability rights. Washington, DC: Georgetown University Press; 2000. Págs.335.
12. Dogan DG, Kutluturk Y, Kivilcim M, Canaloglu SK. Communication skills of residents to families with Down syndrome babies. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(6):521-5.
13. Sheets KM, Baty BJ, Vázquez JC, Carey JC, et al. Breaking difficult news in a cross-cultural setting: a qualitative study about Latina mothers of children with Down syndrome. *J Genet Couns.* 2012; 21(4):582-90.
14. Jefferson L, Bloor K, Birks Y, Hewitt C, et al. Effect of physicians' gender on communication and consultation length: a systematic review and meta-analysis. *J Health Serv Res Policy*. 2013; 18(4):242-8.
15. Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical communication: a meta-analytic review. *JAMA.* 2002; 288(6):756-64.
16. Abdelmoktader AM, Abd Elhamed KA. Egyptian mothers' preferences regarding how physicians break bad news about their child's disability: A structured verbal questionnaire. *BMC Med Ethics*. 2012; 13:14.
17. Ahmed KJ, Ahmed M, Jafri HS, Raashid Y, et al. Pakistani mothers' and fathers' experiences and understandings of the diagnosis of Down syndrome for their child. *J Community Genet.* 2015; 6(1):47-53.
18. Gayton WF, Walker L. Down syndrome: informing the parents. A study of parental preferences. *Am J Dis Child.* 1974; 127(4):510-2.
19. Skotko B, Bedia RC. Postnatal support for mothers of children with Down syndrome. *Ment Retard.* 2005; 43(3):196-212.
20. Hedov G, Wikblad K, Annerén G. First information and support provided to parents of children with Down syndrome in Sweden: clinical goals and parental experiences. *Acta Pædiatr.* 2002; 91/12):1344-9.
21. Sheets KB, Best RG, Brasington CK, Will MC. Balanced information about Down syndrome: what is essential? *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(6):1246-57.
22. Hodgson J, Spriggs M. A practical account of autonomy: why genetic counseling is especially well suited to the facilitation of informed autonomous decision making. *J Genet Couns.* 2005; 14(2):89-97.
23. Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, et al. Parenting children with Down syndrome: Societal influences. *J Child Health Care*. 2017; 21(4):488-97.
24. Van Riper M, Ryff C, Pridham K. Parental and family well-being in families of children with Down syndrome: a comparative study. *Res Nurs Health.* 1992; 15(3):227-35.
25. Canbulat N, Demirgöz Bal M, Çoplu M. Emotional reactions of mothers who have babies who are diagnosed with Down syndrome. *Int J Nurs Knowl.* 2014; 25(3):147-53.
26. Ferguson JE 2nd, Kleinert HL, Lunney CA, Campbell LR. Resident physicians' competencies and attitudes in delivering a postnatal diagnosis of Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(4):898-905.

APPENDIX:
Interview Form for Mothers of Children with Down Syndrome

A. Demographic information

1. Name of the child: Gender:
2. What is your name (Mother's name):
3. How old are you?
4. How old were you at the time of your child's birth?
5. Child's birthday/age:
6. Do you have any children with other conditions [mental or physical problems]?
7. Mother's educational level?

B. The experiences of the mothers at the time of diagnosis

8. When did you receive the diagnosis? Prenatal/postnatal
   When is the best time to share the news?
9. Where did you receive the diagnosis?
   Where is the best place or setting to deliver the news?
10. Who deliver you the information? Doctor? Nurse? Other professional?
    Who is the best person to communicate the news?
11. What information was given to you?
    What information should be delivered?
12. How was it told? (How was the attitude of the person giving the information?)
    How should the news be communicated?
13. Who was with you?
14. Was your baby with you? Yes/No
15. Did they give you any printed information? Yes/No
16. How long was the interview?
17. When you received the diagnosis, how did it make you feel?
18. What did you do afterwards?
19. Who did you tell?
20. Did you know anyone with Down syndrome before then? Yes/No
21. Did you know much about Down syndrome? Yes/No
22. At the time, what did you believe caused the condition?
23. What do you now believe caused the condition?
24. What are your hopes and dreams for your child?

C. The recommendations

25. Is there anything else you'd like to share or that I didn't ask that is important to you or your family?
26. What advice would you like to give health care professionals when they diagnose a child with Down syndrome?
27. What advice would you like to give families that have recently had a child diagnosed with Down syndrome?

Perfil de mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: asociación entre la mortalidad y el período fuera del horario diurno semanal

Six year mortality profile of a Pediatric Intensive Care Unit: association between out-of-hours and mortality

Dra. Ganime Ayar[a], Dra. Mutlu Uysal Yazici[b], Dra. Sanliay Sahin[a], Dr. Ramiz C. Gunduz[a], Dr. Halil I. Yakut[a], Dra. Alkim Oden Akman[a] y Dr. Gokhan Kalkan[c]

RESUMEN

Introducción. El personal capacitado y los avances tecnológicos mejoraron las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP); por ende, mejoraron la atención, la supervivencia y el pronóstico. Pero la calidad de la atención varía según la disponibilidad de recursos humanos y técnicos.

Objetivo. Determinar la correlación de las tasas de mortalidad dentro y fuera del horario diurno en días de semana. .

Métodos. Se definió horario de días de semana de 8:00 a. m. a 5:00 p. m., el período fuera del horario fueron de 5:00 p. m. a 8:00 a. m., fines de semana y feriados, con un residente en la UCIP y un médico de planta de guardia pasiva. Se clasificaron las causas de mortalidad en la UCIP.

Resultados. Se hospitalizaron 2187 pacientes en la UCIP. Fallecieron 394; 151 niñas (38,3 %) y 243 varones (61,7 %). Según el horario de muerte, la mayoría ocurrió fuera del horario diurno 244 (61,9 %) versus a 150 (38,1 %) durante el turno diurno, una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La edad, el sexo y la duración de la hospitalización en la UCIP no fueron significativos ($p > 0,05$) al comparar el período dentro y fuera del horario diurno. Se evaluaron las afecciones que acompañaron la muerte. La relación entre el horario de médicos de planta y la muerte fue significativa ($p < 0,05$). Hubo más afecciones asociadas a mortalidad fuera del horario diurno .

Conclusión. El período fuera del horario diurno sin médicos de planta estuvo asociado con mayor mortalidad.

Palabras clave: críticamente enfermo; niño; mortalidad; atención fuera del horario con médicos de planta; Unidad de Cuidado Intensivo Pediática.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.120
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.120

a. Hospital Pediátrico de Formación e Investigación en Hematología y Oncología de Angora, Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Turquía.
b. Facultad de Medicina de Hacettepe Üniversitesi, Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Turquía.
c. Facultad de Medicina de Gazi Üniversitesi (Angora), Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Turquía.

Correspondencia:
Dra. Ganime Ayar:
ganimeayar@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-4-2018
Aceptado: 27-12-2018

Publicado Primero en Internet: 21-2-2019

Cómo citar: Ayar G, Uysal Yazici M, Sahin S, Gunduz RC, et al. Perfil de mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos: asociación entre la mortalidad y el período fuera del horario diurno semanal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):120-125.

INTRODUCCIÓN

Las tasas de supervivencia han aumentado gradualmente y el pronóstico es mejor gracias al personal altamente capacitado y a la tecnología empleada en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), donde se atiende a pacientes críticos.[1,2] Se requiere experiencia en la planificación de una UCIP en los países desarrollados.[3] Recientemente, las tasas de mortalidad comenzaron a disminuir gracias a la mayor cantidad de personal con formación en el campo de los cuidados intensivos pediátricos.[4,5] Se brinda respiración mecánica a través de respiradores, además de muchos procedimientos médicos que salvan vidas, como peritoneo/hemodiálisis, plasmaféresis, oxigenación por membrana extracorporal y diversas cirugías. En la UCIP, las infecciones intrahospitalarias podrían llevar a una prolongación de la hospitalización, al aumento de los costos y a la resistencia a los antibióticos como ocurre en los adultos.[6] Según los estudios disponibles, la mortalidad es mayor durante las hospitalizaciones nocturnas.[7] En algunos estudios, se indica que el ingreso fuera del turno diurno no aumentaría la mortalidad[8-10] y que el ingreso después del turno diurno estaría asociado con una reducción de la mortalidad.[11] Sin embargo, la cantidad de estudios que evaluaron los resultados de los pacientes hospitalizados en la UCIP son limitados. Presuntamente,

existiría una diferencia entre los recursos humanos y profesionales disponibles durante los distintos turnos; el problema no sería solo una menor cantidad de ellos sino también su cansancio y otros factores que afectan la calidad de la atención. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar la correlación de las tasas de mortalidad entre el turno diurno y otros turnos (fuera del horario de planta) para contribuir a mejorar la calidad de la atención de los pacientes en estas unidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

A los fines de este estudio, se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los niños hospitalizados consecutivamente en la UCIP durante seis años, entre diciembre de 2006 y diciembre de 2012, tras la aprobación del Comité de Ética institucional. La UCIP cuenta con 14 camas y se encuentra en un centro multidisciplinario de alta complejidad de referencia, donde se atienden entre 400 y 450 pacientes cada año. Allí se reciben pacientes de todo el país y el hospital funciona como un centro de referencia para enfermedades hematooncológicas donde se realizan trasplantes de médula ósea. En el estudio, se incluyó a todos los niños hospitalizados en la UCIP, independientemente de la enfermedad preexistente. La edad de los niños ingresados varió entre 40 días y 18 años. Se registraron como variables la edad, el sexo, el diagnóstico, la duración de la hospitalización, las comorbilidades y el momento de la muerte. Se agrupó a los pacientes según el sistema implicado con respecto a los problemas más importantes que podrían causar la muerte; se excluyeron las historias clínicas incompletas.

En esta unidad, trabajaban tres pediatras (dos capacitados/certificados especialmente en cuidados intensivos pediátricos), cuatro pediatras asistentes en investigación y seis enfermeros (con experiencia en la UCIP) durante el horario diurno. También hubo un especialista en cuidados intensivos pediátricos durante dos años del período del estudio. Durante la noche y los fines de semana, solo un pediatra asistente en investigación estaba en la unidad, junto con un asistente en investigación superior y un pediatra (sin experiencia en la UCIP), quienes eran responsables de todas las unidades del hospital, incluida la UCIP. La cantidad de enfermeros también disminuía durante los turnos nocturnos y fin de semana, de seis a cuatro. Se definió el horario diurno como días de semana de 8:00 a. m. a 5:00 p. m., con asistencia interna del médico de planta (senior staff) y el período fuera de ese horario se definió como días de semana de 5:00 p. m. a 8:00 a. m., fines de semana y feriados, con asistencia de un residente que cubre la UCIP y un médico de planta de guardia pasiva. Para los cálculos, asumimos que el personal trabajó todas las semanas del año sin tomarse vacaciones y que el horario diurno era de 8:00 a. m. a 5:00 p. m., cinco días a la semana, y que el resto de los horarios correspondían al período fuera de ese horario.

Análisis estadístico

Los datos se evaluaron con el programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) para Windows, versión 16. La normalidad de los datos se evaluó con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Las variables con una distribución normal se expresaron como media ± DE; aquellas con una distribución anormal, como mediana (mínimo-máximo). Se usó la prueba *t* de Student para las variables con distribución normal; la prueba U de Mann-Whitney se empleó para comparar los grupos con variables cuya distribución no era normal. La prueba de χ^2 se utilizó para comparar las variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

RESULTADOS

En total, 2187 niños ingresaron a la UCIP en un período de seis años. Se incluyeron en el estudio 394 pacientes que fallecieron allí; 151 eran niñas (38,3 %) y 243, varones (61,7 %). Se excluyeron 6 pacientes porque sus historias clínicas estaban incompletas. La media de edad de los pacientes fue de 93,1 meses (mín.: 2 meses, máx.: 288 meses, mediana: 70,5 meses). La media de la hospitalización fue 9 días (mín.: 1 día, máx.: 79 días, mediana: 5 días).

Se analizaron el diagnóstico de los pacientes y la relación entre los horarios de trabajo y la mortalidad. La muerte ocurrió fuera del horario diurno en 244 pacientes (61,9 %) y dentro del horario con médico de planta, en 150 pacientes (38,1 %); la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Asimismo, la edad, el sexo y la duración de la hospitalización en la UCIP no fueron significativos ($p > 0,05$) en la comparación entre el período dentro y fuera del horario diurno Se registraron las afecciones que acompañaron la muerte y se evaluaron en

TABLA 1. *Afecciones que acompañaron la muerte en la unidad de cuidados intensivos pediátricos*

Variables	n (%)
Distribución de los diagnósticos	**685 (100)**
Enfermedades respiratorias	**168 (24,5)**
Neumonía	129 (18,8)
Neumonía por aspiración	13 (1,9)
Derrame pleural	8 (1,2)
Neumonía por H1N1	7 (1,0)
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	7 (1,0)
Neumotórax	4 (0,6)
Enfermedades infecciosas	**106 (15,5)**
Sepsis	69 (10,1)
Infección del SNC	16 (2,3)
Gastroenteritis aguda	8 (1,2)
Infección por citomegalovirus (CMV)	6 (0,9)
Fiebre hemorrágica de Crimea y el Congo	3 (0,4)
Tuberculosis	2 (0,3)
Varicela	2 (0,3)
Enfermedades hematológicas	**89 (13,0)**
Anemia	34 (4,9)
Leucemia mielógena aguda	17 (2,5)
Leucemia linfocítica aguda	12 (1,8)
Linfoma	11 (1,6)
Coagulación intravascular diseminada	10 (1,5)
Trombosis venosa profunda	5 (0,7)
Eventos intracraneales	**81 (11,8)**
Hemorragia intracraneal	25 (3,7)
Masa intracraneal	24 (3,5)
Anomalía del SNC	14 (2,0)
Edema cerebral	14 (2,0)
Hernia	4 (0,6)
Enfermedades neurológicas	**77 (11,2)**
Parálisis cerebral/retraso mental motor	27 (3,9)
Hipotonía	22 (3,2)
Atrofia muscular espinal	14 (2,1)
Enfermedades neurodegenerativas	7 (1,0)
Enfermedades mitocondriales	7 (1,0)
Enfermedades cardíacas	**58 (8,5)**
Cardiopatía congénita	32 (4,7)
Hipertensión pulmonar	8 (1,2)
Miocardiopatía hipertrófica	8 (1,2)
Miocardiopatía dilatada	7 (1,0)
Miocarditis	3 (0,4)
Nefropatías	**46 (6,7)**
Insuficiencia renal aguda	38 (5,6)
Vasculitis	5 (0,7)
Insuficiencia renal crónica	3 (0,4)
Endocrinopatías	**10 (1,5)**
Diabetes insípida	4 (0,6)
Hipotiroidismo	3 (0,4)
Insuficiencia suprarrenal	2 (0,3)
Diabetes mellitus	1 (0,2)
Enfermedades gastrointestinales	**36 (5,3)**
Insuficiencia hepática	21 (3,1)
Hemorragia gastrointestinal	5 (0,7)
Gastroenteritis crónica	5 (0,7)
Obstrucción intestinal	3 (0,4)
Perforación intestinal	1 (0,2)
Pancreatitis aguda	1 (0,2)
Traumatismos	**14 (2,0)**
Traumatismo craneoencefálico	9 (1,3)
Traumatismo torácico	3 (0,4)
Traumatismo penetrante	2 (0,3)

SNC: sistema nervioso central.

conjunto; la única relación significativa fue entre los horarios evaluados y la mortalidad ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas en términos de diagnósticos acompañantes. Se observó una mayor cantidad de afecciones relacionadas con la mortalidad fuera del horario diurno. En la *Tabla 1*, se resumen los diagnósticos de las afecciones que acompañaron la muerte; en la *Tabla 2*, se detalla el perfil de mortalidad dentro y fuera del horario diurno en días de semana.

Las enfermedades hematológicas representaron un alto porcentaje en nuestro hospital, donde se controlan relativamente más pacientes con enfermedades hematooncológicas. También se observaron inmunodeficiencia primaria en 17 pacientes (4,3 %), inmunodeficiencia secundaria en 10 (2,5 %) y enfermedad injerto contra huésped (EICH) en 4, quienes se sometieron a un trasplante de médula ósea. Se detectaron sepsis en 4 pacientes que tenían inmunodeficiencia primaria; infección por citomegalovirus (CMV), en 2; tuberculosis, en 1; e infección del sistema nervioso central, en 1. Entre 12 pacientes con micosis, en 2 se observó sepsis por *Candida*. Se registró aspergilosis pulmonar invasiva en 10 pacientes (2,5 %).

Se detectaron enfermedades metabólicas en 29 pacientes (7,4 %). Se observaron síndromes genéticos en 22 pacientes (5,6 %) (síndrome de Down en 9; otros síndromes, en 13). Trece pacientes llegaron a la sala de emergencias con paro cardíaco y fallecieron en la UCIP. Además, 2 pacientes sufrieron muerte por inmersión; 1, intoxicación por monóxido de carbono; y 5, intoxicación por diversos fármacos.

Se produjeron muertes por traumatismo solo en 14 pacientes en nuestro hospital, una cifra menor a la prevista dado que un hospital cercano funciona como un centro de traumatología. Se detectaron traumatismo craneoencefálico en 4 pacientes (1 %) y traumatismo generalizado en 10 (2,5 %). En 13 pacientes (3,3 %) se produjo muerte cerebral.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era demostrar la relación entre la mortalidad en el horario diurno versus el horario nocturno y los de fin de semana y feriados que tenían un entorno de recursos limitados. Creemos que la cantidad y la calidad de los dispositivos y del personal capacitado constituyen un factor importante que aumenta las tasas de supervivencia en la UCIP. Según los estudios que investigaron la influencia del

horario de hospitalización sobre la mortalidad en la UCIP, los resultados son variados. En un estudio multicéntrico retrospectivo, de seis años de duración, realizado por Arias y col. en 15 centros, se demostró que la tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes hospitalizados durante la noche y no se observó una diferencia significativa entre la tasa de mortalidad de los pacientes hospitalizados los días de semana y aquella correspondiente a los fines de semana.[7] De manera similar a nuestros resultados, en un estudio realizado en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad fue mayor fuera del horario diurno en comparación con el turno fuera de ese horario y los fines de semana.[11] En varios estudios llevados a cabo en Turquía, Estados Unidos, Australia, Italia e Inglaterra, se demostró que el ingreso a la UCIP fuera del horario con médicos de planta no aumentó la mortalidad, mientras que el ingreso de los pacientes fuera de ese horario mostró una relación con una disminución de la mortalidad en un estudio en un solo centro realizado en Australia.[8-12] En un estudio de Italia, la ausencia de una persona a cargo durante las 24 horas en la unidad no afectó la mortalidad.[9] En nuestro estudio, se analizó el horario de la muerte en los pacientes que fallecieron en la UCIP dentro y fuera del horario diurno con la presencia de un médico de planta. No obstante, si bien los estudios encontrados en la bibliografía investigaron, en su mayoría, la influencia del horario de ingreso a la UCIP sobre la mortalidad, en nuestro estudio se analizó la relación con el horario del fallecimiento.

De manera que acorde con la bibliografía, en nuestro estudio, las enfermedades respiratorias fueron la causa de muerte más frecuente,[1,4] seguidas de otras enfermedades infecciosas y de las enfermedades hematológicas. En el análisis del diagnóstico primario de los pacientes que fallecieron en la UCIP, se observó que la mayor mortalidad tenía relación con las neoplasias.[13] En la mayoría de los estudios, se demostró que la sepsis era la causa de muerte más frecuente.[5,14] En nuestro estudio, la sepsis también fue la causa más común de infección secundaria. En un estudio realizado en pacientes que fallecieron en la UCIP en los Países Bajos, los diagnósticos notificados al momento del ingreso de los pacientes fueron enfermedades neurológicas, enfermedades respiratorias, enfermedades circulatorias y otras enfermedades.[15] En otro estudio, se notificaron problemas respiratorios, neurológicos y circulatorios como los diagnósticos más frecuentes al momento del ingreso de los pacientes que fallecieron en la UCIP.[16] Las infecciones intrahospitalarias produjeron una mayor morbimortalidad, una prolongación de la hospitalización, un aumento de los costos y de la resistencia a los antibióticos, tanto en los pacientes pediátricos como en los adultos.[6] En estudios previos, se indicó una asociación entre la mortalidad y las enfermedades hematológicas, los problemas neurológicos preexistentes, las enfermedades cardíacas congénitas, las inmunodeficiencias, la insuficiencia renal y las infecciones intrahospitalarias.[17-19]

Las inmunodeficiencias –tanto primarias como secundarias– produjeron neumonía más grave,

TABLA 2. *Perfil de mortalidad detallado fuera y dentro del horario diurno*

Variables	Total (n = 394)	Fuera del horario diurno (n = 244)	Dentro del horario diurno (n = 150)	Significancia
Edad (meses), media ± DE (mediana)	93,1 ± 69,2 (70,5)	95,4 ± 69,8 (72,5)	89,3 ± 68,1 (67,5)	$p > 0,05$
Sexo, masculino, n (%)	243 (61,7)	158 (64,8)	85 (56,7)	$p > 0,05$
femenino, n (%)	151 (38,3)	86 (35,2)	65 (43,39)	
Hospitalización (días) media ± DE (mediana)	9,0 ± 10,8 (5)	8,5 ± 10,7 (4)	9,7 ± 10,9 (7)	p > 0,05
Afecciones que acompañaron la muerte en la UCIP, n (%)				
Enfermedades respiratorias	168	94 (38,5)	74 (49,3)	
Enfermedades infecciosas	106	69 (28,3)	37 (24,7)	
Enfermedades hematológicas	89	52 (21,3)	37 (24,7)	
Eventos intracraneales	81	44 (18)	37 (24,7)	
Enfermedades neurológicas	77	43 (17,6)	34 (22,7)	$p > 0,05$
Enfermedades cardíacas	58	36 (14,8)	22 (14,7)	
Nefropatías	46	32 (13,1)	14 (9,3)	
Enfermedades gastrointestinales	36	21 (8,6)	15 (10)	
Traumatismos	14	14 (5,7)	0	
Endocrinopatías	10	9 (3,7)	1 (0,7)	

DE: desviación estándar; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

prolongación de la hospitalización y aumento de la mortalidad. Se realizó un trasplante de médula ósea en 4 pacientes con inmunodeficiencia primaria que tuvieron enfermedad de injerto contra huésped.

En nuestro estudio, los lactantes con parálisis cerebral/retraso mental motor e hipotonía representaron el 18 % de los pacientes fallecidos; se detectaron convulsiones en el 15 % de estos. La neumonía por aspiración fue el problema más frecuente en los pacientes con una enfermedad neurológica preexistente. Esto puede ser debido a las infecciones respiratorias frecuentes como resultado de una disfunción de la deglución y a un aumento de las secreciones debido al uso de ciertos antiepilépticos; estas afecciones produjeron una extensión de la hospitalización y prolongación del uso del respirador, neumonía relacionada con el respirador y aumento de la mortalidad por escoliosis grave, contracturas y deformación torácica.

En nuestro estudio, hubo en total 2187 hospitalizaciones en seis años, y la tasa de mortalidad fue del 18 %. La tasa de mortalidad notificada en la UCIP en los países desarrollados es de aproximadamente el 5-10 %;[8-11,15,16,20] y en otro estudio de Turquía, fue del 12,2-17,4 %.[4] En nuestro estudio, se consideró que la mayor tasa de mortalidad se relacionaba con la característica de nuestra UCIP, a la que se deriva la proporción más alta de pacientes con enfermedad hematooncológica en estadio terminal, provenientes de todo el país. Se prevé que los perfiles de las enfermedades muestren algunas diferencias según las características regionales. Aún es inadecuada la cantidad de estudios que investigaron la mortalidad en la UCIP. Los autores reconocen que las limitaciones del estudio son su diseño con revisión retrospectiva de las historias clínicas y el hecho de haberse realizado en un solo centro. Sin embargo, consideran que el tamaño adecuado de la muestra y el período extenso del estudio (seis años) son las fortalezas de este estudio.

La duración de la hospitalización en la UCIP y la gravedad de la enfermedad no han cambiado en los últimos 10 años, aunque se detectó una reducción significativa en las tasas de mortalidad. No obstante, aumentó la proporción de discapacidad leve o grave en los supervivientes. Esta tendencia afecta a los pacientes y a sus familias y, en consecuencia, a toda la comunidad.[21,22] Recientemente, se realizaron más estudios sobre la calidad y la confiabilidad de la atención de los pacientes, por lo que los especialistas en cuidados intensivos deberían mejorar sus conocimientos y esfuerzos para optimizar la calidad de la atención.[23,24] Además, la tasa de mortalidad está estrechamente asociada con las instalaciones de la UCIP. Conforme a las pautas basadas en la evidencia, la supervisión de los procedimientos y la evaluación de los resultados del desempeño son fundamentalmente importantes para mejorar la calidad de la atención. Los servicios sanitarios deberían depender del trabajo en equipo, ser confiables, eficaces, centrados en el paciente, oportunos, adecuados y equitativos.

Una cantidad suficiente de equipos sanitarios debidamente capacitados, dispositivos técnicos adecuados, el control de las infecciones, la rehabilitación de los niños con anomalías neurológicas y genéticas, y la mejoría del respaldo y de la supervisión en los turnos fuera del horario diurno son factores importantes para mejorar la calidad y la supervivencia en las UCIP donde se atiende a niños críticamente enfermos.

CONCLUSIÓN

Conforme a nuestros resultados, el período fuera del horario diurno, sin la presencia de médicos de planta, estuvo asociado con una mortalidad mayor. ■

REFERENCIAS

1. Volakli E, Sdougka M, Tamiolaki M, Tsonidis C, et al. Demographic profile and outcome analysis of pediatric intensive care patients. *Hipokratia*.2011;15(4):316-22.
2. Ay B, Tutanç M, Yel S, Kaplan M, et al. Yoğun Bakıma Yatan Hastalarda AT-III Seviyesi ve Prognostik Değeri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2010;1(1):1-5.
3. Khilnani P, Sarma D, Singh R, Uttam R, et al. Demographic profile and outcome analysis of a tertiary level pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr*. 2004;71(7):587-91.
4. Aşılıoğlu N, Kot H. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Olguların Değerlendirilmesi ve Sonuçları. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2011;20(1):10-5.
5. Tutanç M, Arıca V, Başarslan F, Karcıoğlu M, et al. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastaların değerlendirilmesi. *Düzce tıp Dergisi*. 2011;13(3):18-22.
6. Eroğlu C. Hastane infeksiyonları. *İnfeksiyon*. 2001;135-45.
7. Arias Y, Taylor DS, Marcin JP. Association between evening admissions and higher mortality rates in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2004;113(6):e530-4.
8. Numa A, Williams G, Awad J, Duffy B. After-hours admissions are not associated with increased risk-adjusted mortality in pediatric intensive care. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):148-51.
9. Peeters B, Jansen NJ, Bollen CW, van Vaught AJ, et al. Off-hours admission and mortality in two pediatric intensive care units without 24-h in-house senior staff attendance. *Intensive Care Med*. 2010;36(11):1923-7.

10. McShane P, Draper ES, McKinney PA, McFadzean J, Parslow RC. Effects of Out-of- Hours and Winter Admissions and Number of Patients per Unit on Mortality in Pediatric İntensive Care. *J Pediatr*. 2013;163(4):1039-44.e5.
11. Hixson ED, Davis S, Morris S, Harrison AM. Do weekends or evenings matter in a pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(5):523-30.
12. Arslankoylu AE, Bayrakçı B, Oymak Y. Admission Time and Mortality Rates. *Indian J Pediatr*. 2008;75(7):691-4.
13. Lanetzski S, de Oliveira CA, Bass LM, Abramovici S, Troster EJ. The epidemioligical profile of Pediatric İntensive Care Center at Hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein (San Paulo)*. 2012;10(1):16-21.
14. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
15. ten Berge J, de Gast-Bakker DA, Plötz FB. Circumstances surrounding dying in the paediatric intensive care Unit. *BMC Pediatr*. 2006;6:22.
16. Gregherehchi R, Rafeey M. Prediction of Mortality Circumtances in the Pediatric İntensive Care Unit. *Res J Biol Sci*. 2008;3(9):1034-6.
17. Earle M Jr, Martinez Natera O, Zaslavsky A, Quinones E, et al. Outcome of pediatric intensive care at six centers in Mexico and Ecuador. *Crit Care Med*. 1997;25(9)1462-7.
18. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, et al. Risk factors of acute renal failure in critical ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(1):29-35.
19. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg*. 2007;104(4):880-6.
20. Jones S, Rantell K, Stevens K, Colwell B, et al. Outcome at 6 months after admission for pediatric intensive care: a report of a national study of pediatric intensive care units in the United kingdom. *Pediatrics*. 2006;118(5):2101-8.
21. Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, Taylor A, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(5):549-55.
22. Garros D, Rosychuk RJ, Cox PN. Circumstances surrounding end of life in a pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2003;112(5):e371.
23. Chelluri LP. Quality and performance improvement in critical care. *Indian J Crit Care Med*. 2008;12(2):67-76.
24. López-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):309-18.

Obituario

Dr. Horacio Repetto

Falleció el 7 de enero de 2019.

La ida de Horacio ha sido una gran pérdida para todos aquellos que lo conocimos en las instituciones que estuvo. Se destacó mucho en la Nefrología y también en la Pediatría General siendo el Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Alejandro Posadas, designado en 1987.

Desempeñó elevadas funciones en nuestra Sociedad de Pediatría, fue co-fundador del Comité de Nefrología en 1974 y secretario entre 1976 a 1978, y posteriormente Editor Jefe de *Archivos Argentinos de Pediatría*, desde 1997 a 2000. Asimismo, fue miembro fundador de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica en 1981 y consejero de la *International Pediatric Nephrology Association.*

Su gran bonhomía y humildad, estuvieron siempre presentes y así, tuvo el afecto de todos los que tuvieron el placer de haberlo conocido y sin duda, cada uno lo tendrá en su memoria.

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Six year mortality profile of a Pediatric Intensive Care Unit: association between out-of-hours and mortality

Ganime Ayar, M.D.[a], Mutlu Uysal Yazici, M.D.[b], Sanliay Sahin, M.D.[a], Ramiz C. Gunduz, M.D.[a], Halil I. Yakut, M.D.[a], Alkim Oden Akman, M.D.[a] and Gokhan Kalkan, M.D.[c]

ABSTRACT

Introduction. Recent improvements in pediatric intensive care units (PICUs) were achieved through trained personnel and better technology, leading to an increase in patient care, survival rates and good prognosis. Nevertheless the quality of care varies according to the availability of human and technical resources.

Objective. The aim was to determine the correlation of mortality rates with daytime shifts compared to other shift periods (off-hours).

Methods. Work hours were defined as week days between 8:00 a.m. and 5:00 p.m., with in-house attendance of senior staff, and off-hours as week days between 5:00 p.m. and 8:00 a.m., weekends and public holidays, with one resident covering the PICU and senior staff directly available only on-call. Mortality causes in children hospitalized in the intensive care unit were classified.

Results. During this period, a total of 2,187 patients were hospitalized in the PICU. A total of 394 patients died; 151 were girls (38.3 %) and 243 boys (61.7 %). Evaluating time of mortality showed that death occurred mostly at out-off hours: 244 (61.9 %) vs. 150 (38.1 %) during the daytime shift, which was statistically significant ($p < 0.05$). In addition, age, gender and the length of stay in the PICU were not significant ($p > 0.05$) when daytime was compared to out-off hours. The conditions which accompanied death were evaluated, the relationship between working hours and death was also significant ($p < 0.05$). More conditions related to mortality were encountered at off-hours.

Conclusion. Off-hours without 24 hour attendance of senior staff, was associated with higher mortality.

Key words: *critical ill; child; mortality; after-hours care; intensive care unit, pediatric*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.120

To cite: Ayar G, Uysal Yazici M, Sahin S, Gunduz RC, et al. Six year mortality profile of a Pediatric Intensive Care Unit: association between out-of-hours and mortality. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):120-125.

a. Ankara Children's, Hematology Oncology Education and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit.
b. Hacettepe University Medical Faculty, Pediatric Intensive Care Unit.
c. Ankara Gazi University School of Medicine, Pediatric Intensive Care Unit.
Turkey.

E-mail address:
Ganime Ayar, M.D.:
ganimeayar@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 4-11-2018
Accepted: 12-27-2018

INTRODUCTION

Survival rates are gradually increasing and the prognosis is improved through highly qualified personnel and technology in Pediatric Intensive Care Units (PICUs), where critical patients are followed up.[1,2] Experience is necessary when planning PICUs in developed countries.[3] Recently, mortality rates have begun to decrease thanks to an increased number of educated personnel in the pediatric intensive care field.[4,5] Artificial respiration support is provided through mechanical ventilators in addition to many life saving medical procedures such as periton/hemodialysis, plasmapheresis, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) and varioussurgical operations. In these units, nosocomial infections may lead to prolonged duration of hospital stay, increased costs and antibiotic resistance as in adults.[6] Studies are available indicating that mortality is higher in night time admissions.[7] Some studies state that admission out of daytime shift may not increase mortality[8-10] and admission after daytime shift is associated with reduced mortality.[11] However, the number of studies evaluating the outcomes of the patients who were hospitalized in the PICU is limited. Presumably, a difference in human and technical resources during different daytimes is possible and the problem might be not only fewer trained health providers but also tired professionals and other factors influencing the quality of care. Therefore,the aim was to determine the correlation of mortality rates with daytime shifts compared to other shift

periods (off-hours) to contribute to the improved quality of patient care in these units.

MATERIAL AND METHODS

For the purposes of this study, the medical records of children admitted consecutively to the PICU over a time period of six years, from December 2006 to December 2012, were retrospectively reviewed after approval from the Instutional Ethics Committee. The PICU is a 14-bed, multidisciplinary, tertiary referral centre in which 400 and 450 patients are followed up each year. Patients are accepted from all across the country and the hospital serves as a hematology oncology referral centre where bone marrow transplantation can be performed. Children admitted to the PICU were enrolled in the study independent of the underlying disease. The age group of the admitted children ranged from 40 days to 18 years. Demographics like age, gender, diagnosis, duration of hospitalization, diagnosis, comorbidities and the time of death were recorded as outcomes. Patients were assigned to the groups according to the system implications regarding the most important problems that may cause death, and incomplete medical records were excluded.

In our unit, three pediatricians (two of them have been specially trained/licensed for PICU), four pediatrics research assistants and six nurses (experienced in PICU) worked on the daytime shift. A pediatric intensive care unit specialist also worked during two years of the study period. In night time and weekend shifts, only one pediatrics research assistant worked in the unit, as well as a senior research assistant and a pediatrician (not experienced for PICU) who were responsible for all units of hospital as well as the PICU. The number of nurses also decreased in out-off hours to four nurses on this shift. Work hours were defined as week days between 8:00 a.m. and 5:00 p.m., with in-house attendance of senior staff, and off-hours was defined as week days between 5:00 p.m. and 8:00 a.m., weekends and public holidays, with one resident covering the PICU and senior staff directly available only on-call. When we made calculations, we assumed that the personnel worked all weeks of the year without taking holidays, and that times between 08:00 am and 5:00 pm five days of the week were day time working hours and the remaining times were out-off times.

Statistical analysis

Data were evaluated using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 16. Normality of data was evaluated with Shapiro-Wilk normality test. Normally distributed variables were expressed as mean ± SD, and non-normally distributed variables as median (minimum-maximum). Student *t* test is used for normally distributed variables and Mann Whitney *U* test was used for comparisons between groups in non-normally distributed variables. Pearson Chi-square test was used for comparison of categorical variables. A p-value < 0,05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 2,187 children was admitted to the PICU over a time period of six years and 394 patients who died in the intensive care unit were included to the study with 151 being girls (38.3 %) and 243 boys (61.7 %). Six patients were excluded because of incomplete medical records. The mean age of the patients was 93.1 months (min: 2 months, max: 288 months, median: 70.5 months). The mean duration of hospitalization was nine days (min: 1 day, max: 79 days, median: 5 days).

Diagnosis of the patients and the relationship between working hours and death were analyzed. Death occurred in out-off times in 244 patients (61.9 %) and in daytime working hours in 150 patients (38.1 %), and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). In addition, age, gender and the length of stay in the PICU were not significant ($p > 0.05$) when daytime was compared to out-off hours. The conditions which accompanied death were recorded and the sum of these conditions were evaluated; only the relationship between working hours and death was also significant ($p < 0.05$). There was no significance in terms of accompanying diagnoses. More conditions related to mortality were encountered at off-hours. Regarding the diagnosis of mortality, conditions which accompanied death in the PICU are summarized in *Table 1* and detailed mortality profile at off-hours versus daytime is demonstrated at *Table 2*.

Hematologic system diseases had a great percentage in our hospital where relatively more hematology and oncology patients were followed up. In addition; primary immune deficiency was seen in 17 patients (4.3 %), secondary immune deficiency was seen in 10 patients (2.5 %) and graft versus host disease (GVHD) developed

TABLE 1. *Conditions which accompany with death in PICU*

Variables	n (%)
Distribution diagnoses	**685 (100)**
Respiratory diseases	**168 (24.5)**
Pneumonia	129 (18.8)
Aspiration pneumonia	13 (1.9)
Pleural effusion	8 (1.2)
H1N1 pneumonia	7 (1.0)
Acute respiratory distress syndrome	7 (1.0)
Pneumothorax	4 (0.6)
Infectious diseases	**106 (15.5)**
Sepsis	69 (10.1)
CNS infection	16 (2.3)
Acute gastroenteritis	8 (1.2)
Cytomegalovirus (CMV) infection	6 (0.9)
Crimean congo heemorrhagic fever	3 (0.4)
Tuberculosis	2 (0.3)
Varicella	2 (0.3)
Hematological diseases	**89 (13.0)**
Anemia	34 (4.9)
Acute myeloid leukemia	17 (2.5)
Acute lymphoblastic leukemia	12 (1.8)
Lymphoma	11 (1.6)
Disseminated intravascular coagulation	10 (1.5)
Deep venous thrombosis	5 (0.7)
Intracranial events	**81 (11.8)**
Intracranial hemorrhage	25 (3.7)
Intracranial mass	24 (3.5)
CNS anomaly	14 (2.0)
Cerebral edema	14 (2.0)
Herniation	4 (0.6)
Neurological diseases	**77 (11.2)**
Cerebral palcy /motor mental retardation	27 (3.9)
Hypotonia	22 (3.2)
Spinal muscular atrophy	14 (2.1)
Neurodegenerative diseases	7 (1.0)
Mitochondrial diseases	7 (1.0)
Cardiological diseases	**58 (8.5)**
Congenital heart disease	32 (4.7)
Pulmonary hypertension	8 (1.2)
Hypertrophic cardiomyopathy	8 (1.2)
Dilated cardiomyopathy	7 (1.0)
Myocarditis	3 (0.4)
Nephrological diseases	**46 (6.7)**
Acute renal failure	38 (5.6)
Vasculitis	5 (0.7)
Chronic renal failure	3 (0.4)
Endocrinological diseases	**10 (1.5)**
Diabetes incipitus	4 (0.6)
Hypothyroidism	3 (0.4)
Adrenal insufficiency	2 (0.3)
Diabetes mellitus	1 (0.2)
Gastrointestinal diseases	**36 (5.3)**
Hepatic failure	21 (3.1)
Gastrointestinal hemorrhage	5 (0.7)
Chronic gastroenteritis	5 (0.7)
Intestinal obstruction	3 (0.4)
Perforation of intestine	1 (0.2)
Acute pancreatitis	1 (0.2)
Trauma	**14 (2.0)**
Traumatic brain injury	9 (1.3)
Thoracic trauma	3 (0.4)
Penetrating trauma	2 (0.3)

PICU: Pediatric intensive care unit.
CNS: Central nervous system.

in four patients who underwent bone marrow transplantation. Sepsis was detected in 4 patients who were detected to have primary immune deficiency, cytomegalovirus (CMV) infection in 2 patients, tuberculosis in 1 patient, central nervous system infection in 1 patient. *Candida* sepsis was seen in 2 out of 12 patients who had fungal infection and invasive pulmonary aspergillosis in 10 patients (2.5 %).

Metabolic diseases were detected in 29 patients (7.4 %). Genetic syndromes were seen in a total of 22 patients (5.6 %) (Down syndrome in 9 patients, other syndromes in 13 patients). Thirteen patients had arrived to the emergency room as arrested and died in PICU. In addition, drowning was detected in two patients, carbon monoxide poisoning in one patient, intoxication with various drugs in five patients.

Trauma-related deaths were detected in only 14 patiens in our hospital, lower than expected because our neighbouring hospital serves as a trauma center. Head trauma was detected in four patients (1 %), general body trauma was detected in 10 patients (2.5 %). There was brain death in 13 patients (3.3 %).

DISCUSSION

In this study we aimed to show the relationship between mortality and off-hours shifts in an environment with limited resources. We believe that number and quality of devices and trained personnel is an important factor to increase survival rates in PICUs. There are different outcomes in studies investigating the influence of admission hours on mortality in PICUs. In a 6-year multicenter retrospective study conducted by Arias et al. in 15 centers, it was shown that mortality rate was higher in patients who were admitted to the hospital at night time, and there was not a significant difference between mortality rates of the patients who were admitted to the hospital on weekdays and on weekends.[7] Similar to our results; in a study from the USA, mortality rate was higher in off-hours when mortality rates were compared between working hours, off-hours, and weekends.[11] In several studies conducted in Turkey, the USA, Australia, Italy and England, patient admission to PICU on an off-hours shift was shown to not increase mortality, while patient admission on off-hours shift was shown to be related with decreased mortality in a single center study conducted in Australia.[8-12] In a study conducted in Italy,

absence of the person in charge in the unit during 24 hours was shown to not affect mortality.[9] In our study, we analyzed hour of death in patients who died in the PICU in daytime shifts and off-hours. However, whereas the studies in literature mostly have investigated the influence of admission time to PICU on mortality, we investigated the relation with the time at death.

Consistently with the literature, in our study respiratory system diseases were the most common cause of mortality,[1,4] that was followed by other infectious diseases and hematological diseases. When the primary diagnoses of the patients who died in the PICU were analyzed, it was seen that the highest mortality was seen with neoplastic diseases.[13] In most of the studies, sepsis was shown to be the most common cause of death.[5,14] We also found that sepsis was the most common cause of secondary infection. In a study conducted on patients who died in PICU in the Netherlands, diagnoses of the patients on admission were reported as neurological diseases, respiratory diseases, circulatory diseases and others respectively.[15] In another study, respiratory problems, neurological problems and circulatory problems were reported as the most common diagnoses at admission in patients who died in PICU.[16] Nosocomial infections lead to increased morbidity and mortality, prolonged duration of hospital stay, increased costs and antibiotic resistance in pediatric patients as in adults.[6] Previous studies indicated an association between mortality and hematological diseases, underlying neurological problems, congenital heart diseases, immune deficiencies, renal failure and nosocomial infections.[17-19]

Primary or secondary immune deficiencies lead to more severe pneumonia, prolonged duration of hospitalization, and increased mortality. Bone marrow transplantation was performed in four patients with primary immune deficiency who developed GVHD.

In our study, cerebral palsy/motor mental retardation and hypotonic infants comprised 18 % of patients who died, while convulsion was detected in 15 % of these patients. Aspiration pneumonia was the most common problem among the patients with an underlying neurological disease. That may be due to frequent respiratory infections as the result of swallowing dysfunction and increased secretions due to some antiepileptics which lead to increased hospitalization and severe prolonged duration of stay on ventilator, ventilator-related pneumonia and increased mortality because of severe scoliosis, contractures and chest deformities.

In our study, total number of hospitalization was 2,187 during six years and mortality rate was found as 18 %. The reported rate of mortality in PICU is around 5-10 % in developed countries[8-11,15,16,20] and it was 12.2-17.4 % in another study in our country.[4] In our study, the higher mortality rate was considered to be associated with the profile of the higher ratio of fatal hematology-oncology patients referred to our PICU nationwide. It is expected that disease profiles show some differences depending on the features of the region. The number of

TABLE 2. *Detailed mortality profile at out-of-hours versus day time*

Variables	Total (n = 394)	Out-of-hours (n = 244)	Day time (n = 150)	Significance
Age (months), Mean ± SD (median)	93.1 ± 69.2 (70.5)	95.4 ± 69.8 (72.5)	89.3 ± 68.1 (67.5)	p > 0.05
Gender, Male, n (%)	243 (61.7)	158 (64.8)	85(56.7)	p > 0.05
Female, n (%)	151 (38.3)	86 (35.2)	65(43.39	
Hospital stay (days) Mean ± SD (median)	9.0 ± 10.8 (5)	8.5 ± 10.7 (4)	9.7±10.9 (7)	p > 0.05
Conditions which accompany with death in PICU, n (%)				
Respiratory diseases	168	94 (38.5)	74 (49.3)	
Infectious diseases	106	69 (28.3)	37 (24.7)	
Hematological diseases	89	52 (21.3)	37 (24.7)	
Intracranial events	81	44 (18)	37 (24.7)	
Neurological diseases	77	43 (17.6)	34 (22.7)	p > 0.05
Cardiac diseases	58	36 (14.8)	22 (14.7)	
Nephrological diseases	46	32 (13.1)	14 (9.3)	
Gastrointestinal diseases	36	21 (8.6)	15 (10)	
Trauma	14	14 (5.7)	0	
Endocrinological diseases	10	9 (3.7)	1 (0.7)	

SD: Standard deviation; PICU: Pediatric intensive care unit.

studies investigating mortality in PICUs is still inadequate. The authors are aware of limitations of the study related to its single centered and retrospective medical record review design. However, we believe that the sample size being adequate and long study time (six years) are the strengths of our study.

Duration of PICU stay and disease severity did not change in the past 10 years, but a significant reduction was detected in mortality rates. On the other hand, ratio of mild or severe disability increased among surviving patients. This trend concerns our patients and families, and therefore the whole community.[21,22] Studies about quality and reliability of patient care have increased recently, so that intensive care specialists should increase their knowledge and increment efforts to improve quality of care.[23,24] In addition, mortality rate is closely associated with the facilities with PICUs. Following evidence-based guidelines, monitoring the procedures and evaluating the performance outcomes have a critical importance for improving the quality of care. Health care services should depend on team work, be reliable, effective, patient-centered, timely, sufficient and equal.

Sufficient number of well educated health teams, adequate technical equipment, infection control, rehabilitation of children with neurological and genetic anomalies, and enhancing support and supervision in off-hours shifts all have importance for improving quality and survival in PICUs where critically ill children are treated.

CONCLUSION

According to our results, off-hours without 24 hour attendance of senior staff, was associated with higher mortality compared to mortality during daytime work hours, when senior staff were available. ■

REFERENCES

1. Volakli E, Sdougka M, Tamiolaki M, Tsonidis C, et al. Demographic profile and outcome analysis of pediatric intensive care patients. *Hipokratia.* 2011;15(4):316-22.
2. Ay B, Tutanç M, Yel S, Kaplan M, et al. Yoğun Bakıma Yatan Hastalarda AT-III Seviyesi ve Prognostik Değeri. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2010; 1(1):1-5.
3. Khilnani P, Sarma D, Singh R, Uttam R, et al. Demographic profile and outcome analysis of a tertiary level pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr*. 2004; 71(7):587-91.
4. Aşılıoğlu N, Kot H. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Olguların Değerlendirilmesi ve Sonuçları. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2011; 20(1):10-5.
5. Tutanç M, Arıca V, Başarslan F, Karcıoğlu M, et al. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan hastaların değerlendirilmesi. *Düzce tıp Dergisi*. 2011; 13(3):18-22.
6. Eroğlu C. Hastane infeksiyonları. *İnfeksiyon*. 2001; 135-45.
7. Arias Y, Taylor DS, Marcin JP. Association between evening admissions and higher mortality rates in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2004; 113(6):e530-4.
8. Numa A, Williams G, Awad J, Duffy B. After-hours admissions are not associated with increased risk-adjusted mortality in pediatric intensive care. *Intensive Care Med*. 2008; 34(1):148-51.
9. Peeters B, Jansen NJ, Bollen CW, van Vaught AJ, et al. Off-hours admission and mortality in two pediatric intensive care units without 24-h in-house senior staff attendance. *Intensive Care Med*. 2010; 36(11):1923-7.
10. McShane P, Draper ES, McKinney PA, McFadzean J, Parslow RC. Effects of Out-of- Hours and Winter Admissions and Number of Patients per Unit on Mortality in Pediatric İntensive Care. *J Pediatr*. 2013; 163(4):1039-44.e5.
11. Hixson ED, Davis S, Morris S, Harrison AM. Do weekends or evenings matter in a pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(5):523-30.
12. Arslankoylu AE, Bayrakçı B, Oymak Y. Admission Time and Mortality Rates. *Indian J Pediatr*. 2008; 75(7):691-4.
13. *Lanetzski S, de Oliveira CA, Bass LM, Abramovici S, Troster EJ.* The epidemioligical profile of Pediatric İntensive Care Center at Hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein (San Paulo)*. 2012; 10(1):16-21.
14. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10):e172352.
15. ten Berge J, de Gast-Bakker DA, Plötz FB. Circumstances surrounding dying in the paediatric intensive care Unit. *BMC Pediatr*. 2006; 6:22.
16. Gregherehchi R, Rafeey M. Prediction of Mortality Circumtances in the Pediatric İntensive Care Unit. *Res J Biol Sci*. 2008; 3(9):1034-6.
17. Earle M Jr, Martinez Natera O, Zaslavsky A, Quinones E, et al. Outcome of pediatric intensive care at six centers in Mexico and Ecuador. *Crit Care Med*. 1997; 25(9)1462-7.
18. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, et al. Risk factors of acute renal failure in critical ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8(1):29-35.
19. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg*. 2007; 104(4):880-6.
20. Jones S, Rantell K, Stevens K, Colwell B, et al. Outcome at 6 months after admission for pediatric intensive care: a report of a national study of pediatric intensive care units in the United kingdom. *Pediatrics*. 2006; 118(5):2101-8.
21. Namachivayam P, Shann F, Shekerdemian L, Taylor A, et al. Three decades of pediatric intensive care: Who was admitted, what happened in intensive care, and what happened afterward. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(5):549-55.
22. *Garros D*, Rosychuk RJ, Cox PN. *Circumstances* surrounding end of life in a pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2003; 112(5):e371.
23. Chelluri LP. Quality and performance improvement in critical care. *Indian J Crit Care Med*. 2008; 12(2):67-76.
24. López-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Cañadas S, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2013; 39(2):309-18.

Medición de la incidencia de eventos adversos atribuidos a la atención sanitaria en un Departamento de Pediatría de un hospital universitario

Measurement of the incidence of care-associated adverse events at the Department of Pediatrics of a teaching hospital

Dra. Ana Fajreldines[a], Dr. Eduardo Schnitzler†[b], Dr. Silvio Torres[c], Dr. Néstor Panattieri[d] y Dr. Marcelo Pellizzari[a]

RESUMEN

Introducción. Los eventos adversos pueden ser detectados por diversas herramientas de pesquisa. En la población pediátrica, la *Pediatric Global Trigger Tool* busca gatillos en la historia clínica para detectar daño asociado al cuidado, tanto prevenible como no prevenible.

Objetivo. Medir la incidencia de eventos adversos en el Departamento de Pediatría utilizando dicha herramienta. Conocer los tipos de eventos y las variables asociadas.

Población y métodos. Estudio de incidencia, de corte longitudinal.

Resultados. Se estudiaron 318 pacientes; media de edad: 2,99 años (rango: 0-17); porcentaje de mujeres: 164 (el 51,57 %). Se halló un 11 % de eventos por cada 100 admisiones, 15,5 eventos cada 1000 días-paciente. Los eventos más frecuentes fueron asociados a medicación: el 48,57 % (n = 17); a bacteriología (infecciones): el 42,85 % (n = 15); y a cuidados: el 8,57 % (n = 3). Diecinueve eventos fueron leves (el 54,28 %), 14 (el 40 %) prolongaron la hospitalización (moderados) y 2 (el 5,71 %) requirieron soporte vital (graves). Se hallaron 168 gatillos, 0,53 gatillos por paciente, 74,4 gatillos cada 1000 días-paciente y 4,8 gatillos por cada evento adverso. En el análisis de regresión logística multivariada, las variables asociadas a la aparición de los eventos adversos fueron medicamentos de alto riesgo, sexo femenino, peso, número de transferencias dentro del hospital y estancia superior a 5 días.

Conclusiones. La utilización de la *Pediatric Global Trigger Tool* permite identificar eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados y ayudar a encauzar acciones de mejora, de acuerdo con las variables asociadas.

Palabras clave: Global Trigger Tool, *eventos adversos, niño hospitalizado.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e106
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e106

a. Unidad de Investigación del Dpto. de Calidad y Seguridad del Paciente.
b. Departamento de Desarrollo Académico.
c. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
d. Servicio de Pediatría General.
Hospital Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Ana Fajreldines:
fajreldinesa@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2018
Aceptado: 26-11-2018

Cómo citar: Fajreldines A, Schnitzler E, Torres S, Panattieri N, Pellizzari M. Medición de la incidencia de eventos adversos atribuidos a la atención sanitaria en un Departamento de Pediatría de un hospital universitario. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e106-e109.

INTRODUCCIÓN

Los eventos adversos en los hospitales continúan siendo un problema no resuelto y, en consecuencia, afectan gravemente la seguridad de los pacientes. La pediatría ofrece alternativas de tratamiento a situaciones complejas que desafían la confiabilidad de los procesos de atención.[1] Baker et al., reportan una incidencia de eventos adversos en internación de adultos del 7,5 %.[2] En los hospitales pediátricos, la incidencia alcanza un 9,2 %, y son más frecuentes en centros académicos que en hospitales de comunidad.[3] De los métodos de pesquisa, el reporte voluntario es el más utilizado, aunque subestima, en forma importante, la real incidencia.[4]

La *Global Trigger Tool* (GTT), desarrollada por el *Institute for Healthcare Improvement*,[5] utiliza la revisión de historias clínicas para identificar gatillos que pueden asociarse con eventos adversos y ha demostrado tener más sensibilidad que el sistema de reporte voluntario.[6]

La GTT fue adaptada para la población pediátrica (GTTP)[7] y ha sido aplicada en hospitales pediátricos. Kirkendall y col.,[8] hallaron una incidencia de 1,7 gatillos por paciente, un evento adverso cada 4,6 gatillos y 36,7 eventos cada 100 admisiones. En nuestro país, Davenport[9] halló una tasa de 26 eventos adversos cada 100 admisiones en una muestra de 200 pacientes con esta misma metodología.

Los objetivos del presente trabajo fueron estimar la incidencia de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados, conocer los tipos más frecuentes de eventos adversos y las variables asociadas a estos, utilizando la herramienta de gatillos (GTTP).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de incidencia, de corte longitudinal, que incluyó a pacientes de 0-17 años inclusive, con, al menos, 48 h de hospitalización. El estudio se efectuó en un hospital universitario de alta complejidad con historia clínica electrónica. El período analizado fue de julio de 2015 a julio de 2016.

Se realizó un muestreo de pacientes egresados mediante la aleatorización de números emitidos por Excel (Windows 7). El tamaño muestral se calculó sobre la fórmula de proporciones con un universo conocido (2000 egresos anuales), error alfa de 0,05, intervalo de confianza (IC) del 95 %, precisión del 3 %. La proporción de eventos adversos fue del 40 %. El número de egresos pediátricos fue el 20 % del total de egresos. Los días-paciente mensuales fueron entre 1100 y 1300.

Se revisaron todos los componentes de la historia clínica: evoluciones, medicamentos, laboratorios, dietas, interconsultas, protocolos quirúrgicos y epicrisis, que alcanzaron una completitud del 80-85 % según un monitoreo interno acorde a los estándares de *Joint Commission International* (JCI).

En 2014, se efectuó una prueba piloto con la GTTP, sobre 50 casos, y se obtuvo un kappa de 0,78 entre observadores (IC 95 %: 0,11-0,97).

Las medidas de resultado fueron las recomendadas por la GTTP: tasa de eventos cada 100 admisiones, tasa de eventos cada 1000 días-paciente y proporción de admisiones con, al menos, 1 evento adverso.

La escala de daño usada fue la recomendada por la herramienta.[10] Las categorías fueron daño E: requería intervención (leve); daño F: prolongaba la hospitalización (moderado); daño G (grave): permanente; daño H (grave): requería soporte vital; daño I: provocaba o contribuía a la muerte (grave).

Los pacientes con más de 2 transferencias fueron aquellos que tuvieron pasajes desde y hacia áreas de hospitalización o donde recibieron tratamientos o procedimientos: Cirugía, Hemodinamia, Cuidados Críticos, etc.

Se consideró medicación de alto riesgo a drogas oncológicas, electrolitos concentrados, insulina, entre otros, según la lista de recomendaciones de este grupo de medicamentos del Institute for Safe Medication Practices (ISMP).[11]

Para el análisis estadístico, se usó el programa SPSS 19, IBM®. El test χ^2 para variables dicotómicas y el test de análisis de la varianza (*analysis of variance*; *ANOVA*, por sus siglas en inglés), para variables continuas. Se realizó una regresión binaria logística para analizar la asociación de variables.

Se contó con la aprobación del Comité Institucional de Evaluación (CIE).

RESULTADOS

Se revisaron 318 historias clínicas. La media de edad fue 2,99 años (rango: 0-17); desvío estándar (DE): 6,64; mujeres: el 51,57 % (164); varones: el 48,43 % (154). Los días-paciente fueron 2257. Las áreas de hospitalización fueron Sala Pediátrica General: 145 (el 45,6 %); *Nursery*: 82 (el 25,8 %); Unidad de Terapia Intensiva: 65 (el 20,4 %); Unidad de Cuidados Neonatales: 26 (el 8,2 %). El total de eventos adversos hallados fueron 35, que correspondieron al 11 % (10,2-12,6) cada 100 admisiones, 15,5 cada 1000 días-paciente y el 8,17 % (IC 95 %: 77,4-82,4) de admisiones con, al menos, un evento adverso.

Los eventos cada 100 admisiones por área fueron el 0 % para *Nursery*, 7,69 (6,5-8,3) para Neonatología, 12,41 (11,1-13,5) para Sala Pediátrica General y 18,29 (16,9-18,8) para Terapia Intensiva.

Los eventos más frecuentes fueron los asociados a medicación: el 48,6 % (n = 17); a microbiología (infecciones): el 42,8 % (n = 15); y a cuidados: el 86 % (n = 3). No se constataron muertes. Según la clasificación de daño, los eventos fueron 19 (el 54,28 %) de tipo leve, 14 (el 40 %) prolongaron la hospitalización, y 2 (el 5,71 %) graves, que necesitaron soporte vital. Fueron hallados 168 gatillos, 0,53 gatillos por paciente, 74,4 gatillos cada 1000 días-paciente y 4,8 gatillos cada 1 evento adverso. Los gatillos más frecuentes fueron los de cuidados: 98 (el 58,3 %); medicación: 45 (el 26,78 %); y microbiología: 25 (el 14,88 %), coincidente con los daños encontrados. Los eventos adversos más frecuentes fueron desaturación y complicación de algún procedimiento, los de medicación (vómitos) y los de microbiología (infecciones), con hemocultivo positivo. Las incidencias por área fueron Sala Pediátrica General: 145 (el 45,60 %); *Nursery*: 82 (el 25,79 %); Unidad de Terapia

Intensiva: 65 (el 20,44 %); Unidad de Cuidados Neonatales: 26 (el 8,17 %). Según el área de hospitalización, fueron del 0 % para *Nursery*, del 7,69 % para Neonatología, del 12,41 % para Sala Pediátrica General y del 18,29 % para Terapia Intensiva.

En Cuidados Intensivos, se produjeron, proporcionalmente, más eventos cada 100 admisiones que en Internación General: 18,29 vs. 12,41 (p = 0,05).

Los días de estancia prolongados se contabilizaron a partir del día de la aparición del evento. La media de estancia prolongada fue 3,14 días.

Las variables asociadas a la aparición de los eventos adversos fueron medicamentos de alto riesgo, peso, sexo femenino, número de transferencias dentro del Hospital y estancia superior a 5 días (*Tabla 1*).

DISCUSIÓN

Los estudios que analizaron este tema, como los de Stockwell et al.,[12] y Kirkendall et al.,[8] hallaron tasas de 40 y 36,7 eventos adversos por cada 100 admisiones, respectivamente. Kirkerdall et al.,[8] refirieron una mayor frecuencia de eventos relacionados con cirugía (el 39 %), mientras que, en nuestro estudio, la medicación (el 54 %) fue la principal causa. En nuestro Hospital, el proceso de medicación no utilizaba sistemas expertos de soporte, sino un sistema electrónico con barreras de seguridad manuales.

El estudio de Takata et al.,[13] mostró eventos adversos a medicamentos más numerosos que otras publicaciones. Su estudio analizó más de 900 pacientes y halló 11,11 eventos adversos a medicamentos por cada 100 pacientes, concordante, en términos de relevancia, con nuestros datos. Stroupe et al.,[14] en un estudio canadiense que utilizó el *Global Assessment of Pediatric Patient Safety* (GAPPS),[15] hallaron tasas menores que las nuestras y que las de los autores mencionados en este estudio sobre 100 casos: el 4,87 % de eventos adversos.

Davenport et al.,[9] encontraron 26 eventos cada 100 admisiones y 1,4 gatillos por paciente con índices de daño y de gatillos mayores que los de nuestro estudio (0,53 gatillos por paciente y 11 eventos cada 100 admisiones en nuestro estudio). Quizá la diferencia pueda explicarse por la inclusión de pacientes de baja complejidad de la Sala Pediátrica General y de *Nursery*. Sin embargo, la metodología requiere que todo paciente hospitalizado participe del muestreo y que este sea representativo de los egresos totales.

La prolongación de la estancia por daño asociado al cuidado fue hallada también por autores como Palacios Barahona et al.,[16] Kaushal et al.,[17] y Hug et al.[18]

CONCLUSIONES

A pesar de ser una de las primeras experiencias de uso de la GTTP en nuestro país, y de estar dentro de la literatura variada que hay sobre el tema y los resultados amplios en términos de daño a pacientes pediátricos, se considera que la herramienta abre la oportunidad para rediseñar procesos y mejorar la seguridad del paciente.

La presencia de medicamentos de alto riesgo, peso, sexo femenino, número de transferencias dentro del Hospital y estancia superior a 5 días fueron variables asociadas a eventos adversos. ■

REFERENCIAS

1. Porter ME. What is Value in Health Care? *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2477-81.
2. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ*. 2004; 170(11):1678-86.
3. Matlow AG, Baker GR, Flintoft V, Cochrane D, et al. Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian Pediatric Adverse Events Study. *CMAJ*. 2012; 184(13):E709-18.
4. AHRQ QI Research Version 5.0, Pediatric Quality Indicators #19, Technical Specifications. Pediatric Patient Safety for Selected Indicators. [Consulta: 3 de diciembre de 2017]. Disponible en: www.qualityindicators.ahrq.gov/Downloads/Modules/PDI/V50/TechSpecs/PDI_19_Pediatric_Safety_for_Selected_Indicators.pdf.
5. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring

Tabla 1. Variables asociadas a eventos adversos

Variable	OR_{AJ}	IC 95 %	Valor de *p*
Pacientes con medicamentos de alto riesgo	2,13	1,24-5,12	*0,004*
Estancia superior a 5 días	1,84	0,11-2,24	*0,05*
Más de una transferencia asistencial	2,06	1,54-6,76	*0,04*
Peso	2,89	1,61-4,26	*0,01*
Asistencia respiratoria mecánica	0,55	0,41-1,26	*0,4 (NS)*
Sexo femenino	1,78	1,24-2,49	*0,01*

OR_{AJ}: *odds ratio* ajustado; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; NS: no significativa.

Adverse Events. 2nd ed. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
6. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, et al. Global Trigger Tool shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)*. 2011; 30(4):581-9.
7. NHS Institute for Innovation and Improvement. Paediatric Trigger. User guide. [Consulta: 3 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://bmjopen.bmj.com/content/suppl/2014/07/03/bmjopen-2014-005066.DC1/bmjopen-2014-005066supp2.pdf
8. Kirkendall ES, Kloppenborg E, Papp J, White D, et al. Measuring adverse events and levels of harm in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. *Pediatrics*. 2012; 130(5):e1206-14.
9. Davenport MC, Domínguez PA, Ferreira JP, Kannemann AL, et al. Detección de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados mediante la herramienta de disparadores globales Global Trigger Tool. *Arch Arg Pediatr*. 2017; 115(4):357-63.
10. Nacional Coordinating Council for Medication Error Prevention. Taxonomy of Medication Error Now Available. [Consulta: agosto de 2016]. Disponible en: http://www.nccmerp.org/taxonomy-medication-errors-now-available.
11. Institute for Safe Medication Practices. High alert medication lists. [Consulta: agosto de 2016]. Disponible en: https://www.ismp.org/tools/highalertmedicationlists.asp.
12. Stockwell DC, Bisarya H, Classen D, Kirkendall ES, et al. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings. *Pediatrics*. 2015; 135(6):1036-42.
13. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*. 2008; 121(4):e927-35.
14. Stroupe LM, Patra KP, Dai Z, Lancaster J, et al. Measuring Harm in Hospitalized Children via a Trigger Tool. *J Pediatr Nurs*. 2017; S0882-5963(16)30295-0.
15. Landrigan CP, Stockwell D, Toomey SL, Loren S, et al. Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) Tool. *Pediatrics*. 2016; 137(6):e20154076.
16. Palacios-Barahona AU, Bareño-Silva J. Factores asociados a eventos adversos en pacientes hospitalizados en una entidad de salud en Colombia. *Rev CES Med*. 2012; 26(1):19-28.
17. Kaushal R, Bates DW, Franz C, Soukup JR, et al. Costs of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med*. 2007; 35(11):2479-83.
18. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, et al. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2012; 38(3):120-6.

Measurement of the incidence of care-associated adverse events at the Department of Pediatrics of a teaching hospital

Ana Fajreldines, M.D.[a], Eduardo Schnitzler, M.D.[†b], Silvio Torres, M.D.[c], Néstor Panattieri, M.D.[d] and Marcelo Pellizzari, M.D.[a]

ABSTRACT

Introduction. Adverse events may be detected using different screening tools. In the pediatric population, the Pediatric Trigger Tool looks for triggers in the medical record to detect preventable and non-preventable care-associated harm.

Objective. To measure the incidence of adverse events at the Department of Pediatrics using this tool. To know the types of events and associated outcome measures.

Population and methods. Longitudinal cohort study.

Results. A total of 318 patients were included; mean age: 2.99 years (range: 0-17); 164 (51.57 %) were girls. There were 11 % of events per 100 admissions, 15.5 events per 1000 patient-days. The most common events were associated with medication use: 48.57 % (n = 17); bacteriology (infections): 42.85 % (n = 15); and care: 8.57 % (n = 3). Nineteen events were mild (54.28 %), 14 (40 %) extended the length of stay (moderate), and 2 (5.71 %) required vital support (severe). A total of 168 triggers were detected; 0.53 triggers per patient, 74.4 triggers per 1000 patient-days, and 4.8 triggers per adverse event. In the multivariate logistic regression analysis, the outcome measures associated with the development of adverse events were high-risk medications, female sex, weight, number of transfers within the hospital, and length of stay longer than 5 days.

Conclusions. Using the Pediatric Trigger Tool helped to identify adverse events in hospitalized pediatric patients and guide improvement measures based on associated outcome measures.

Key words: *Global Trigger Tool, adverse events, hospitalized child.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e106

To cite: Fajreldines A, Schnitzler E, Torres S, Panattieri N, Pellizzari M. Measurement of the incidence of care-associated adverse events at the Department of Pediatrics of a teaching hospital. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e106-e109.

a. Unit for Research of the Department of Patient Quality and Safety.
b. Department of Academic Development.
c. Pediatric Intensive Care Unit.
d. Department of General Pediatrics.
Hospital Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Ana Fajreldines, M.D.: fajreldinesa@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-2-2018
Accepted: 11-26-2018

INTRODUCTION

Adverse events occurring in hospital settings are still an unsolved problem that seriously affects patient safety. In pediatrics, treatment options are offered for complex situations that are challenging for health care process reliability.[1] Baker et al. have reported a 7.5 % incidence of adverse events during the hospitalization of adults.[2] In children's hospitals, such incidence reaches 9.2 %, and adverse events are more common in teaching facilities than in community hospitals.[3] The most common screening method is the self-report, although it greatly underestimates the actual incidence.[4]

The Global Trigger Tool (GTT) was developed by the Institute for Healthcare Improvement.[5] It reviews medical records to identify triggers that may be associated with adverse events and has demonstrated to be more sensitive than the self-report technique.[6]

The GTT was adapted to the pediatric population (Pediatric Trigger Tool, PTT)[7] and has been applied in children's hospitals. Kirkendall et al.,[8] found an incidence of 1.7 triggers per patient, 1 adverse event per 4.6 triggers, and 36.7 events per 100 admissions. In Argentina, Davenport[9] observed a rate of 26 adverse events per 100 admissions in a sample of 200 patients using the same methodology.

The objectives of this study were to estimate the incidence of adverse events in hospitalized pediatric patients and know the most common types of adverse events and their associated outcome measures using the PTT.

POPULATION AND METHODS

This was a longitudinal cohort study that included patients aged 0-17 years who were hospitalized for at least 48 hours. The study was conducted at a tertiary care, teaching hospital that kept electronic medical records. The study period was July 2015-July 2016.

The sample was selected among discharged patients using numbers randomized by Excel (Windows 7). The sample size was estimated according to the rate formula based on a known universe (2000 annual discharges), an alpha error of 0.05, a 95 % confidence interval (CI), and a 3 % accuracy. The adverse event rate was 40 %. Pediatric discharges accounted for 20 % of all discharges. Monthly patient-days were 1100-1300.

All medical record components were reviewed: clinical course, medications, lab tests, diet, specialist consultation, surgical protocols, and discharge summary. Medical record completion was 80-85 % according to the internal monitoring standards of the Joint Commission International (JCI).

In 2014, the PTT was pilot tested in 50 cases; the Kappa coefficient between observers was 0.78 (95 % CI: 0.11-0.97).

Outcome measures were as recommended by the PTT: event rate per 100 admissions, event rate per 1000 patient-days, and rate of admissions with at least 1 adverse event.

The harm scale used in the study was that recommended by the tool.[10] Harm categories were as follows: E, required intervention (mild); F, extended hospitalization (moderate); G permanent harm (severe); H required vital support (severe); I, contributed to or resulted in death (severe).

Patients with 2 or more transfers were those who were taken to or from different hospital wards or where received treatment or underwent procedures in the following units: surgery, cath lab, critical care, etc.

High-risk medications included cancer drugs, electrolyte concentrates, insulin, etc., according to the drug list recommended by the Institute for Safe Medication Practices (ISMP).[11]

The SPSS 19 software, IBM®, was used for statistical analysis. The χ^2 test was used for dichotomous outcome measures; and the analysis of variance (ANOVA), for continuous outcome measures. A binary logistic regression was done to analyze outcome measure association.

The Institutional Review Board (IRB) approved the study.

RESULTS

A total of 318 medical records were reviewed. Patients' mean age was 2.99 years (range: 0-17); standard deviation (SD): 6.64; girls: 51.57 % (164); boys: 48.43 % (154). There were 2257 patient-days. Hospitalization was at the general pediatric care unit: 145 (45.6 %); nursery unit: 82 (25.8 %); intensive care unit: 65 (20.4 %); neonatal care unit: 26 (8.2 %). A total of 35 adverse events were detected; 11 % (10.2-12.6) per 100 admissions, 15.5 per 1000 patient-days, and 8.17 % (95 % CI: 77.4-82.4) of admissions with at least 1 adverse event.

The most common events were associated with medication use: 48.6 % (n = 17); microbiology (infections): 42.8 % (n = 15); and care: 86 % (n = 3). No deaths were recorded. Based on the harm classification, 19 events (54.28 %) were mild, 14 (40 %) extended the length of stay, and 2 (5.71 %) were severe and required vital support. A total of 168 triggers were detected; 0.53 triggers per patient, 74.4 triggers per 1000 patient-days, and 4.8 triggers per adverse event. The most common triggers were related to care: 98 (58.3 %); medication use: 45 (26.78 %); and microbiology: 25 (14.88 %); this is consistent with the type of harm observed. The most common adverse events were desaturation and procedure complications, medication use (vomiting), and related to microbiology (infections), with a positive blood culture. The incidence by unit were general pediatric care unit: 145 (45.60 %); nursery unit: 82 (25.79 %); intensive care unit: 65 (20.44 %); neonatal care unit: 26 (8.17 %). In relation to the hospitalization area, 0 % corresponded to the nursery unit; 7.69 %, to the neonatal care unit; 12.41 %, to the general pediatric care unit; and 18.29 %, to the intensive care unit.

At the intensive care unit, there were proportionally more events per 100 admissions than at the general hospitalization ward: 18.29 versus 12.41 ($p = 0.05$).

The extended length of stay in days was counted as of the day of the event onset. The mean extended length of stay was 3.14 days.

The outcome measures associated with the development of adverse events were high-risk medications, weight, female sex, number of transfers within the hospital, and a length of stay longer than 5 days (*Table 1*).

DISCUSSION

The studies that focused on this topic, like the ones by Stockwell et al.[12] and Kirkendall et al.,[8] found a rate of 40 and 36.7 adverse events per

100 admissions, respectively. Kirkerdall et al.[8] reported a higher frequency of surgery-related events (39 %), whereas in our study, medication use (54 %) was the main cause. At our hospital, the medication process did not have an advanced support system but an electronic system with manual security barriers.

The study by Takata et al.,[13] showed more medication-related adverse events than other publications. Their study analyzed more than 900 patients and found 11.11 adverse events related to medications per 100 patients, which is consistent with our data in terms of relevance. Stroupe et al.,[14] in a Canadian study that used the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) tool,[15] found lower rates per 100 cases than in our study and, than in the other studies mentioned here: 4.87 % of adverse events.

Davenport et al.[9] detected 26 adverse events per 100 admissions and 1.4 triggers per patient, with harm and trigger rates higher than in our study (0.53 triggers per patient and 11 adverse events per 100 admissions in our study). Such difference may be explained by the inclusion of patients who required primary care and were hospitalized at the general pediatric care and nursery units. However, according to the methodology, every hospitalized patient had to be included in the sample so that it would be representative of the total discharges.

The extended length of stay due to care-associated harm was also observed by other authors, like Palacios Barahona et al.,[16] Kaushal et al.,[17] and Hug et al.[18]

CONCLUSIONS

Although this is one of the first experiences using the PTT in Argentina, and considering the varied bibliography on this topic and the widespread results in terms of harm in pediatric patients, it is believed that this tool will be an opportunity to redesign processes and improve patient safety.

High-risk medication use, weight, female sex, number of transfers within the hospital, and a length of stay longer than 5 days were the outcome measures associated with adverse events. ■

REFERENCES

1. Porter ME. What is Value in Health Care? *N Engl J Med.* 2010; 363(26):2477-81.
2. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ.* 2004; 170(11):1678-86.
3. Matlow AG, Baker GR, Flintoft V, Cochrane D, et al. Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian Pediatric Adverse Events Study. *CMAJ.* 2012; 184(13):E709-18.
4. AHRQ QI Research Version 5.0, Pediatric Quality Indicators #19, Technical Specifications. Pediatric Patient Safety for Selected Indicators. [Accessed on: December 3rd, 2017]. Available at: www.qualityindicators.ahrq.gov/Downloads/Modules/PDI/V50/TechSpecs/PDI_19_Pediatric_Safety_for_Selected_Indicators.pdf.
5. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2nd ed. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
6. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, et al. Global Trigger Tool shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011; 30(4):581-9.
7. NHS Institute for Innovation and Improvement. Paediatric Trigger. User guide. [Accessed on: December 3rd, 2017]. Available at: https://bmjopen.bmj.com/content/suppl/2014/07/03/bmjopen-2014-005066.DC1/bmjopen-2014-005066supp2.pdf
8. Kirkendall ES, Kloppenborg E, Papp J, White D, et al. Measuring adverse events and levels of harm in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. *Pediatrics.* 2012; 130(5):e1206-14.
9. Davenport MC, Domínguez PA, Ferreira JP, Kannemann AL, et al. Detección de eventos adversos en pacientes pediátricos hospitalizados mediante la herramienta de disparadores globales Global Trigger Tool. *Arch Arg Pediatr.* 2017; 115(4):357-63.
10. Nacional Coordinating Council for Medication Error Prevention. Taxonomy of Medication Error Now Available. [Accessed on: August 2016]. Available at: http://www.nccmerp.org/taxonomy-medication-errors-now-available.
11. Institute for Safe Medication Practices. High alert medication lists. [Accessed on: August 2016]. Available at: https://www.ismp.org/tools/highalertmedicationlists.asp.

TABLE 1. *Outcome measures associated with adverse events*

Outcome measure	OR_{AJ}	95 % CI	*p* value
Patients on high-risk medications	2.13	1.24-5.12	*0.004*
Length of stay longer than 5 days	1.84	0.11-2.24	*0.05*
More than one transfer	2.06	1.54-6.76	*0.04*
Weight	2.89	1.61-4.26	*0.01*
Assisted mechanical ventilation	0.55	0.41-1.26	*0.4 (NS)*
Female sex	1.78	1.24-2.49	*0.01*

OR_{adj}: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; NS: not significant.

12. Stockwell DC, Bisarya H, Classen D, Kirkendall ES, et al. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings. *Pediatrics*. 2015; 135(6):1036-42.
13. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics*. 2008; 121(4):e927-35.
14. Stroupe LM, Patra KP, Dai Z, Lancaster J, et al. Measuring Harm in Hospitalized Children via a Trigger Tool. *J Pediatr Nurs*. 2017; S0882-5963(16)30295-0.
15. Landrigan CP, Stockwell D, Toomey SL, Loren S, et al. Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) Tool. *Pediatrics*. 2016; 137(6):e20154076.
16. Palacios-Barahona AU, Bareño-Silva J. Factores asociados a eventos adversos en pacientes hospitalizados en una entidad de salud en Colombia. *Rev CES Med*. 2012; 26(1):19-28.
17. Kaushal R, Bates DW, Franz C, Soukup JR, et al. Costs of adverse events in intensive care units. *Crit Care Med*. 2007; 35(11):2479-83.
18. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, et al. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2012; 38(3):120-6.

Evaluación de problemas emocionales y conductuales, y del funcionamiento familiar en adolescentes con gastritis crónica

Evaluation of emotional, behavioral problems and family functioning in adolescents with chronic gastritis

Prof. Asist. Dra. Gonca Özyurt[a], Dra. Yeliz Çağan-Appak[b], Dra. Miray Karakoyun[c] y Prof. Asoc. Dr. Maşallah Baran.[d]

RESUMEN

Objetivos. El objetivo de este estudio fue investigar los síntomas psiquiátricos en adolescentes con diagnóstico de gastritis crónica y evaluar el funcionamiento familiar.

Métodos. La población estuvo conformada por adolescentes con diagnóstico endoscópico e histopatológico de gastritis crónica sin otra enfermedad crónica adicional.Se midieron los niveles de ansiedad, los niveles de depresión y los síntomas emocionales y conductuales de los adolescentes mediante el cuestionario para trastornos emocionales infantiles relacionados con la ansiedad (*Screen for Child Anxiety Related Disorders*, SCARED), el inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) y el cuestionario de capacidades y dificultades (*Strengths and Difficulties Questionnaire*, SDQ). El funcionamiento familiar se evaluó con el instrumento McMaster de evaluación familiar (*McMaster Family Assessment Device*, FAD).

Resultados. Se incluyó a 58 adolescentes en el estudio.Conforme a los resultados de las subescalas del SDQ, los adolescentes con gastritis tenían más trastornos en las dimensiones de problemas emocionales, hiperactividad y relación con los pares, aunque los resultados de problemas conductuales y conducta prosocial fueron normales. En todas las subescalas del instrumento McMaster de evaluación familiar, los puntajes fueron superiores a 2, lo que indica problemas en el funcionamiento familiar.

Conclusiones. según este estudio, los adolescentes con gastritis crónica tienen más dificultades en la relación con los pares y en el funcionamiento familiar, y expresan más problemas emocionales.

Palabras clave: *adolescente, ansiedad, depresión, funcionamiento familiar, gastritis.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e110
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e110

Cómo citar: Özyurt G, Çağan-Appak Y, Karakoyun M, Baran M. Evaluación de problemas emocionales y conductuales, y del funcionamiento familiar en adolescentes con gastritis crónica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e110-e114.

a. Departamento de Psiquiatría Infanto juvenil, Facultad de Medicina de la İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Esmirna, Turquía.
b. Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik, Esmirna, Turquía.
c. Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Facultad de Medicina de la Ege Üniversitesi, Esmirna, Turquía.
d. Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Facultad de Medicina de la İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Esmirna, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gonca Özyurt:
goncaenginozyurt@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 16-5-2018
Aceptado: 29-11-2018

INTRODUCCIÓN

Durante la adolescencia, el desarrollo biopsicosocial abarca cambios en las relaciones con los padres y los pares, la escuela y el funcionamiento cognitivo.[1] Los adolescentes con enfermedades crónicas (p. ej., asma, diabetes, epilepsia) se preocupan por las limitaciones relacionadas con enfermedades crónicas en sus vidas.[2]

Aproximadamente, el 20 % de los adolescentes tienen una enfermedad crónica que los afecta, tanto a ellos como a sus familias y la sociedad.[3,4] Los niños y adolescentes con enfermedades crónicas suelen presentar síntomas emocionales o conductuales como consecuencia de su situación.[5] Asimismo, dichas enfermedades pueden afectar profundamente a las familias y requieren que niños y familias se adapten cotidianamente.[6]

En estudios recientes, se evaluó a adolescentes con enfermedades gastrointestinales crónicas y se observaron problemas emocionales con mayor frecuencia en la celiaquía.[7,8] La gastritis, ocasiona dolor abdominal, náuseas y dispepsia.[9,10] Goodwin y col.[10] demostraron una asociación sistemática entre gastritis y síntomas psiquiátricos en adultos. En la bibliografía actual, no se hallaron investigaciones sobre síntomas psiquiátricos y el funcionamiento familiar en adolescentes con gastritis crónica.

El objetivo principal de este estudio fue investigar los síntomas psiquiátricos de los adolescentes

con gastritis crónica. El objetivo secundario fue evaluar el funcionamiento familiar en los adolescentes con gastritis.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Muestra de casos

Los participantes eran adolescentes que se atendieron en el departamento de gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik entre septiembre y diciembre de 2017, y que recibieron un diagnóstico clínico e histopatológico de gastritis crónica. Se incluyeron adolescentes con síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, distensión abdominal, náuseas y otros síntomas de gastritis, que se diagnosticó mediante endoscopía y biopsia gástrica,[11] con una edad entre 12 y 18 años. Fueron excluidos los adolescentes con otras enfermedades crónicas y si tenían trastornos psiquiátricos o neurológicos que eran confusos, en especial los relacionados con la gastritis.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario y de Investigación de Tepecik. Las madres y los niños que participaron en el estudio otorgaron su consentimiento informado por escrito y oralmente después de que les explicaron el diseño y el procedimiento del estudio. El estudio se llevó a cabo conforme a la versión más reciente de la declaración de Helsinki.

Evaluación de los síntomas psiquiátricos y del funcionamiento familiar

Cuestionario para trastornos emocionales infantiles relacionados con la ansiedad: el cuestionario para trastornos emocionales infantiles relacionados con la ansiedad (I, SCARED) consta de una escala de 41 ítems que apunta a conocer cómo se sintieron los niños en los últimos tres meses. Las opciones de respuesta son "No es verdad o casi nunca es verdad", "Algunas veces es verdad" y "Muchas veces es verdad".[18] Puede utilizarse la versión para niños (SCARED-C) y para padres (SCARED-P). Çakmakçı[19] realizó un estudio de validez y confiabilidad de la versión turca. Se recomienda un punto de corte de 25 para este cuestionario.

Inventario de depresión de Beck: el inventario de depresión de Beck *(Beck Depression Inventory*, BDI) fue desarrollado por Beck.[16] Hisli[17] estuvo a cargo de la validación de la versión turca. El BDI está formado por 21 ítems que evalúan los síntomas de depresión en las últimas dos semanas. Cada ítem se puntúa en una escala de 0-3 (puntaje total: 0-63). Se recomienda un punto de corte de 17 para el BDI aplicado en muestras de población turca.

Cuestionario de capacidades y dificultades: el cuestionario de capacidades y dificultades (*Strengths and Difficulties Questionnaire*, SDQ) fue desarrollado por Goodman en 1997.[12] Esta escala evalúa mediante 25 ítems: (1) problemas emocionales, (2) problemas entre pares, (3) problemas conductuales, (4) déficit de atención e hiperactividad y (5) conducta social. Se evalúa el puntaje de cada subescala por sí misma; el puntaje total de las primeras cuatro subescalas constituye el "puntaje de dificultad total". Güvenir y col.,[13] demostraron la confiabilidad y validez de la versión turca del SDQ.

Instrumento McMaster de evaluación familiar: el instrumento McMaster de evaluación familiar (*McMaster Family Assessment Device*, FAD) es un cuestionario de medición del funcionamiento familiar de 60 ítems desarrollado por Epstein, Bolwin y Bishop (1983).[14] Las siete subescalas del FAD son: resolución de problemas, comunicación, roles, capacidad de respuesta afectiva, compromiso afectivo, control del comportamiento y funcionamiento general. Los puntajes varían entre 1,00 (sano) y 4,00 (no sano). Un puntaje mayor a 2 se considera no sano. En 1990, Bulut tradujo los formularios al turco y confirmó su validez y confiabilidad.[15]

Análisis estadístico

Se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.) para los análisis estadísticos de los datos del estudio. Se evaluaron ciertas variables categóricas clínicas y sociodemográficas mediante cifras y porcentajes. Los puntajes de las escalas se describen como media ± desviación estándar (DE).

RESULTADOS

Durante el período del estudio, se atendieron 214 niños y adolescentes con síntomas de gastritis en nuestra clínica. Entre ellos, 124 pacientes tenían entre 12 y 18 años de edad. Se excluyó a 7 pacientes porque se les detectó una histopatología normal y a otros 38 por la presencia de otras enfermedades crónicas (diabetes, asma, celiaquía, enfermedad intestinal inflamatoria, reflujo/esofagitis). Entre los 79 pacientes

restantes, 6 eran inmigrantes sin conocimiento suficiente del idioma turco para completar las escalas. Quince pacientes se rehusaron a participar en el estudio. En consecuencia, en el análisis final se incluyó a 58 adolescentes.

En la *Tabla 1*, se muestran la edad y el sexo de los participantes, la edad y el nivel educativo de la madre, el estado civil de los padres y el rendimiento académico de los adolescentes.

La distribución de los síntomas de los adolescentes con gastritis fue: dolor epigástrico (n = 14), dolor abdominal (n = 12), dolor epigástrico y vómitos (n = 9), dolor epigástrico y distensión abdominal (n = 6), dolor epigástrico y náuseas (n = 6), dolor abdominal y vómitos (n = 3), dolor abdominal y náuseas (n = 3), náuseas y vómitos (n = 2), vómitos (n = 2) y distensión abdominal y vómitos (n = 1).

En la *Tabla 2*, se muestran los puntajes de las escalas y los valores de referencia. Los valores medios del SCARED-C, SCARED-P y BDI estuvieron dentro de los intervalos normales.

Conforme a los resultados de las subescalas del SDQ, los adolescentes con gastritis tenían más dificultades en las dimensiones de problemas emocionales (en el límite), problemas conductuales (en el límite), hiperactividad (en el límite) y relación con los pares (anormal). El puntaje medio total del SDQ fue anormal.

Se compararon los problemas familiares mediante el FAD según lo informado por las madres. Las familias cuyos hijos tenían gastritis informaron más problemas en todas las subescalas (resolución de problemas, comunicación, roles, compromiso afectivo, capacidad de respuesta afectiva, control del comportamiento, funcionamiento general) del FAD (puntaje > 2 en todas las subescalas). Estos resultados se muestran en la *Tabla 2*.

Tabla 1. *Características sociodemográficas de los pacientes*

Característica	Pacientes (n = 58)
Edad, años (media ± DE)	15,51 ± 1,60
Sexo femenino	36 (62 %)
Sexo masculino	22 (38 %)
Edad materna (media ± DE)	38,86 ± 6,25
Educación materna	
≤8 años	33 (57 %)
>8 años	25 (43 %)
Estado civil	
Casado	54 (93 %)
Divorciado	4 (7 %)
Condición económica	
>5000 liras turcas (>1250 dólares)	27 (47 %)
2000-5000 liras turcas (500-1250 dólares)	19 (33 %)
<2000 liras turcas (500 dólares)	12 (20 %)
Rendimiento académico	
Adecuado	27 (47 %)
Deficiente	31 (53 %)

DISCUSIÓN

En este estudio, hubo dos hallazgos principales. En primer lugar, la gastritis en los adolescentes parece estar relacionada con un incremento significativo de los problemas emocionales y los problemas entre pares. En segundo lugar, se registraron dificultades significativas en el funcionamiento familiar de los adolescentes con gastritis.

Este es el primer estudio que investiga los problemas emocionales y conductuales en adolescentes con gastritis. En un estudio poblacional reciente, que incluyó una muestra de más de 4000 adultos de entre 18 y 79 años de edad que completaron la Encuesta Nacional de Salud

Tabla 2. *Ansiedad, niveles de depresión, puntajes del Cuestionario de capacidades y dificultades, y de las subescalas del Modelo McMaster de evaluación familiar*

Cuestionario	Pacientes	Valor de referencia
SCARED-C	21,76 ± 15,01	0-25
SCARED-P	21,37 ± 13,51	0-25
Inventario de Depresión de Beck	14,18 ± 10,78	0-17
SDQ		**Normal/en el límite Anormal**
Escala de problemas emocionales	5,57 ± 2,23	0-5/6/7-10
Escala de problemas conductuales	3,19 ± 1,99	0-3/4-5/6-10
Escala de hiperactividad	5,87 ± 1,73	0-5/6/7-10
Escala de problemas entre pares	5,41 ± 1,37	0-3/4/5-10
Escala prosocial	7,75 ± 1,83	6-10/5/0-4
Total de las escalas	20,06 ± 4,11	0-15/16-19/20-40
FAD		
Resolución de problemas	2,38 ± 0,51	0-2
Comunicación	2,25 ± 0,42	0-2
Roles	2,44 ± 0,53	0-2
Compromiso afectivo	2,37 ± 0,49	0-2
Capacidad de respuesta afectiva	2,47 ± 0,40	0-2
Control del comportamiento	2,32 ± 0,40	0-2
Funcionamiento general	2,43 ± 0,36	0-2

SDQ: Cuestionario de Capacidades y Dificultades;
FAD: Modelo McMaster de evaluación familiar;
SCARED-C: Cuestionario para trastornos emocionales infantiles relacionados con la ansiedad-versión para niños;
SCARED-P: Cuestionario para trastornos emocionales infantiles relacionados con la ansiedad-versión para padres.

mediante Entrevista y Examen de Alemania, se observó que los síntomas psiquiátricos fueron significativamente más frecuentes en los adultos con gastritis.[10] También se observaron síntomas psiquiátricos en las ratas después de presentar gastritis inducida por yodoacetamida.[20,21] Existen dos posibilidades principales para explicar los mecanismos de estas asociaciones. En primer lugar, podría haber una relación causal entre la gastritis y los síntomas psiquiátricos. El dolor y la distensión abdominales de la gastritis podrían provocar problemas emocionales. Las diferencias en la actividad gastrointestinal pueden causar cambios en la función cerebral[22,23] con vías neuronales e inflamatorias potenciales.[24] Konturek y col.,[24] demostraron que una mayor ansiedad podría provocar gastritis a través del eje neuronal cerebro-intestinal a nivel del estómago. El estrés psicológico podría ocasionar cambios en la funcionalidad del aparato digestivo (aumento de las secreciones, la movilidad y la inflamación).[25] En segundo lugar, podrían existir riesgos genéticos o ambientales frecuentes en el desarrollo de los síntomas emocionales y de la gastritis. Independientemente de los mecanismos, en la bibliografía reciente[26] se observó una asociación entre los síntomas emocionales o psiquiátricos y la gastritis en los adolescentes. En un estudio reciente, se investigaron los síntomas psiquiátricos infantiles en el estreñimiento funcional según el SDQ, y los puntajes en las subescalas de problemas emocionales y entre pares fueron más altos en los pacientes con gastritis, lo que coincide con los resultados de este estudio.[27]

La adolescencia es un período difícil de la vida, tanto para los adolescentes como para las familias. Además de causar síntomas gastrointestinales, la gastritis crónica podría complicar este proceso y la vida familiar. Los padres de los niños con parálisis cerebral,[28] asma, dolor abdominal y cefalea[29] suelen presentar niveles significativos de malestar psíquico, mientras que los niños tienen problemas emocionales y conductuales. Tal malestar en los padres y los niños podría generar dificultades en el funcionamiento familiar, como se indica en este estudio. Las relaciones y los roles familiares podrían complicarse como resultado de dicho malestar psíquico. Además, las actitudes y el compromiso de los padres podrían entorpecerse en estas familias. En un estudio reciente, se observaron mayores actitudes de sobreprotección cuando existía estreñimiento funcional.[27] Como parte del tratamiento de los adolescentes con gastritis, podrían considerarse intervenciones psicosociales dirigidas a las familias.

El hecho de que, en este estudio, se utilizó solo la información provista por las madres y los adolescentes mismos podría haber afectado la objetividad del estudio. Los resultados podrían ser más objetivos si se obtuviera información de los profesores. En este grupo de casos, los síntomas graves que motivaron la endoscopía, podrían haber afectado los resultados de los pacientes. Estas diferencias estadísticas importantes podrían estar relacionadas con los síntomas graves de la gastritis. Entre los 124 pacientes con síntomas de gastritis, se incluyó en el estudio a solo 58. Esto significó una pérdida de más del 50 %. Esta es otra de las limitaciones del estudio.

Se requieren otros estudios que investiguen y ayuden a determinar la etiología común de la gastritis y los síntomas psiquiátricos mediante la identificación de posibles vías fisiológicas subyacentes de tal asociación. Las intervenciones psicosociales dirigidas a los problemas emocionales y psiquiátricos que podrían afectar la habilidad de los adolescentes para lidiar eficientemente con la gastritis podrían ser eficaces para reducir los síntomas. Los padres también podrían contribuir a estas intervenciones para la resolución de los problemas familiares.

CONCLUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la asociación entre la gastritis y síntomas psiquiátricos en adolescentes. Nuestros hallazgos sugieren que los adolescentes con gastritis tienen problemas emocionales y conductuales y dificultades en cuanto a la relación con los pares. El funcionamiento familiar se vio afectado por la gastritis como enfermedad crónica. ■

REFERENCIAS:

1. Rech RR, Halpern R, Tedesco A, Santos DF. Prevalence and characteristics of victims and perpetrators of bullying. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(2):164-70.
2. Balázs J, Miklósi M, Keresztény A, Hoven CW, et al. Comorbidity of Physical and Anxiety Symptoms in Adolescent: Functional Impairment, Self-Rated Health and Subjective Well-Being. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8). pii: E1698. doi: 10.3390/ijerph15081698
3. van der Lee JH, Mokkink LB, Grootenhuis MA, Heymans HS, et al. Definitions and measurement of chronic health conditions in childhood: a systematic review. *JAMA*. 2007; 297:2741-51.
4. Ferro MA, Boyle MH. The impact of chronic physical illness, maternal depressive symptoms, family functioning, and self-esteem on symptoms of anxiety and depression in children. *J Abnorm Child Psychol*. 2015; 43(1):177-87.
5. Brehaut JC, Kohen DE, Garner RE, Miller AR, et al. Health among caregivers of children with health problems: findings

from a Canadian population-based study. *Am J Public Health.* 2009; 99(7):1254-62.
6. Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, Teixeira AL, Simões e Silva AC, et al. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(12):2153-62.
7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(1):1-19.
8. Esenyel S, Unal F, Vural P. Depression and anxiety in child and adolescents with follow-up celiac disease and in their families. *Turk J Gastroenterol.* 2014; 25(4):381-5.
9. Bai Y, Li ZS, Zou DW, Wu RP, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of Helicobacter pylori infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102 665 patients from 1996 to 2006. *Gut.* 2010; 59(6):722-8.
10. Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(1):128-32.
11. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005; 36(3):228-33.
12. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997; 38(5):581-6.
13. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, et al. Psychometric properties of the turkish version of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ). *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2008; 15(2):65-74.
14. Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster family assessment device. *J Marital Fam Ther*. 1983; 9(2):171-80.
15. Bulut I. Family assessment device (FAD) Manual. Ankara: Ozgüzelis Press; 1990.
16. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-71.
17. Hisli-Sahin N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerligi üzerine bir çalisma. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1988; 6(22):118-26.
18. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36(4):545-53.
19. Çakmakçı FK. The reliability and validity study of the screen for child anxiety-related emotional disorders (SCARED). [Tesis de experto no publicada]. İzmit: Faculty of Medicine, Kocaeli University; 2004.
20. Painsipp E, Wultsch T, Shahbazian A, Edelsbrunner M, et al. Experimental gastritis in mice enhances anxiety in a gender-related manner. *Neuroscience.* 2007; 150(3):522-36.
21. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, et al. Experimental gastritis leads to anxiety- and depression-like behaviors in female but not male rats. *Behav Brain Funct.* 2013; 9:46.
22. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain–gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6):919-33.
23. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology.* 2010; 139(6):2102-12.e1.
24. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 62(6):591-9.
25. Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest.*2007; 117(1):33-40.
26. Konturek SJ. Gastric secretion from Pavlov's nervism to Popielski's histamine as direct secretagogue of oxyntic glands. *J Physiol Pharmacol.* 2003; 54(Suppl 3):43-68.
27. Çağan Appak Y, Yalın Sapmaz Ş, Doğan G, Herdem A, et al. Clinical findings, child and mother psychosocial status in functional constipation. *Turk J Gastroenterol.* 2017; 28(6):465-70.
28. Sipal RF, Schuengel C, Voorman JM, Van Eck M, et al. Course of behaviour problems of children with cerebral palsy: the role of parental stress and support. *Child Care Health Dev.* 2010; 36(1):74-84.
29. Feldman JM, Ortega AN, Koinis-Mitchell D, Kuo AA, et al. Child and family psychiatric and psychological factors associated with child physical health problems: results from the Boricua youth study. *J Nerv Ment Dis.* 2010; 198(4):272-9.

Evaluation of emotional, behavioral problems and family functioning in adolescents with chronic gastritis

Gonca Özyurt, M.D. Assistant Professor[a], Yeliz Çağan-Appak, M.D.[b], Miray Karakoyun, M.D.[c] and Maşallah Baran, M.D. Associate Professor[d]

ABSTRACT

Objectives. The aim of the present study was to investigate psychiatric symptoms in adolescents diagnosed as having chronic gastritis, and to evaluate family functioning.

Methods. The population consisted of adolescents who were diagnosed endoscopically and histopathologically as having chronic gastritis without additional chronic disease. The anxiety levels, depression levels, and emotional and behavioral symptoms of the adolescents were measured using the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED), Beck Depression Inventory (BDI), and Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Family functioning was evaluated using the Family Assessment Device (FAD).

Results. Fifty eight adolescents were included to study. According to the SDQ subscale results, adolescents with gastritis had more problems in emotional, hyperactivity, and peer relations areas, but the results in conduct problems and prosocial behaviors were normal. Levels of all subscales of Family Assessment Device were higher than 2, showing problems in family functioning.

Conclusions. This study suggests that adolescents with chronic gastritis experience more difficulties in peer relations and family functioning, and they express more emotional problems.

Key words: *adolescent, anxiety, depression, family functioning, gastritis.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e110

To cite: Özyurt G, Çağan-Appak Y, Karakoyun M, Baran M. Evaluation of emotional, behavioral problems and family functioning in adolescents with chronic gastritis. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e110-e114.

a. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Izmir Katip Celebi University, Medical School.
b. Department of Pediatric Gastroenterology, Izmir Tepecik Training and Research Hospital.
c. Department of Pediatric Gastroenterology, Ege University, Medical School.
d. Department of Pediatric Gastroenterology, Izmir Katip Celebi University, Medical School.
İzmir, Turkey.

E-mail address:
Gonca Özyurt, M.D.: goncaenginozyurt@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-16-2018
Accepted: 11-29-2018

INTRODUCTION

In adolescence, biopsychosocial development includes changes in parental and peer relations, schools, and cognitive functioning.[1] Adolescents with chronic physical illness (e.g. asthma, diabetes, epilepsy) feel apprehensive about chronic disease related limitations in their lives.[2] Approximately 20 % of adolescents have a chronic physical illness that affects themselves, their families, and society.[3,4] Chronically ill children and adolescents often have emotional or behavioral symptoms as a result of their condition.[5] Chronic disease may also profoundly affect children's families, requiring important daily adaptation for children and their families.[6]

Adolescents with chronic gastrointestinal (GI) diseases were examined in recent studies and emotional problems were seen more frequently in adolescents with coeliac disease.[7,8] Gastritis, which is inflammation of the gastric mucosa, causes abdominal pain, nausea, and dyspepsia.[9,10] Goodwin et al.,[10] demonstrated a consistent association between gastritis and psychiatric symptoms in adults.[10] In the current literature, psychiatric symptoms and family functioning in adolescents with chronic gastritis has not been investigated.

In the present study, the primary aim was to investigate the psychiatric symptoms of adolescents with chronic gastritis. The second objective was to evaluate family functioning in adolescents with gastritis.

POPULATION AND METHODS

Population

The participants comprised of adolescents who presented to the pediatric gastroenterology at Izmir Tepecik Training and Research Hospital from September 2017 to December 2017 and received clinical and histopathologic diagnoses of chronic gastritis. Adolescents who presented with GI symptoms such as chronic abdominal pain, bloating, nausea, and other symptoms of gastritis, which was diagnosed via endoscopy and gastric biopsy, were

included in the study.[11] Eligible participants were aged between 12 and 18 years. Adolescents with any additional chronic diseases were excluded. Psychiatric symptoms related with psychiatric or neurologic disorders may be confusing when determining psychiatric symptoms related with gastritis; therefore, patients with psychiatric disorders were excluded.

Ethics committee approval for the study was obtained from Izmir Tepecik Research and Training Hospital Clinical Trials Ethics Committee. Verbal and written informed consents of the mothers and their children who participated in the study were received after the design and procedure of study were explained. The study was conducted in compliance with the latest version of the Declaration of Helsinki.

Assessment of psychiatric symptoms and family functioning

The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): SCARED is a 41-item scale that aims to indicate how children felt in the last three months. "Not True or Hardly Ever True," "Somewhat True or Sometimes True," and "Very True or Often True" are the response options.[18] Reports from the child (SCARED-C) and parent's (SCARED-P) can be used. Turkish version's validity and reliability study was conducted by Çakmakçı.[19] The cut-off point of SCARED is suggested as 25.

Beck Depression Inventory (BDI): The BDI was developed by Beck[16] and the Turkish versions were assessed by Hisli.[17] The BDI has 21 items for evaluating depression symptoms in the last two weeks. Each item is scored in a scale of 0-3 (total score: 0-63). The cut-off point of the BDI is suggested as 17 for Turkish samples.

The Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): SDQ was developed by Goodman in 1997.[12] In this scale, (1) emotional problems, (2) peer problems, (3) behavioral problems, (4) attention deficit and hyperactivity, and (5) social behaviors are evaluated with 25 items. Each subscale score is examined within itself and the total of the first four subscales gives the "total difficulty score." The reliability and validity of the Turkish version of SDQ has previously been shown by Güvenir et al.[13]

The McMaster Family Assessment Device (FAD): FAD is a 60-item family functioning screening measurement, which was developed by Epstein, Bolwin, and Bishop (1983).[14] Problem solving, communication, roles, affective responsiveness, affective involvement, behavior control, and general functions are seven subscales of FAD whose scores range between 1.00 (healthy) and 4.00 (non-healthy). Scores higher than 2 are considered as non-healthy. Bulut (1990) translated the Turkish forms and its validity and reliability were confirmed by Bulut.[15]

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) program was used for statistical analysis of the data obtained in the study. Certain sociodemographic and clinical categorical variables were evaluated using number and percentage values. The scores of the scales are explained with mean ± standard deviation (SD).

RESULTS

During the study period, 214 children and adolescents presented to our clinic with symptoms of gastritis. One hundred twenty-four of these patients were aged between 12 and 18 years. Seven patients were excluded from the study because of the detection of normal histopathology, and 38 were excluded due to the presence of other chronic disease (diabetes, asthma, celiac disease, inflammatory bowel disease, reflux/esophagitis). Six of the remaining 79 patients were immigrants and did not have sufficient ability with the Turkish language to complete the scales. Fifteen patients refused to participate in the study. Thus, 58 adolescents were included in the final analysis.

The age, sex, mothers' age, educational level, parental marital status, and school success of the adolescents are shown in *Table 1*.

The distribution of symptoms in the adolescents with gastritis was as follows: epigastric pain (n= 14), abdominal pain (n= 12), epigastric pain and vomiting (n= 9), epigastric pain and bloating (n= 6), epigastric pain and nausea (n= 6), abdominal pain and vomiting (n= 3), abdominal pain and nausea (n= 3), nausea and vomiting (n= 2), vomiting (n= 2), and bloating and vomiting (n= 1).

The scores and the reference values are shown in *Table 2*. Mean values for SCARED-C, SCARED-P and Beck Depression Scale were within the normal ranges.

According to the SDQ subscale results, adolescents with gastritis had more problems in emotional problems (borderline), conduct problems (borderline), hyperactivity (borderline),

and peer relations (abnormal) areas. The mean total score of the SDQ was found as abnormal.

Family problems were compared using FAD with the reports of the mothers. The families whose children had gastritis reported more problems in all subscales (problem solving, communication, roles, affective involvement, affective responsiveness, behavior control, general functioning areas) of FAD (score > 2 in all subscales). These results are shown in *Table 2*.

DISCUSSION

In the current study, there were two main findings. First, gastritis in adolescents appears to be related with significantly increased emotional problems and peers relation problems. Second, difficulties of family functioning in adolescents with gastritis were significant.

This is the first study to investigate emotional and behavioral problems in adolescents with gastritis. A recent population-based study whose sample consisted of more than 4000 adults aged between 18 and 79 years in the German National Health Interview and Examination Survey showed that psychiatric symptoms were significantly more frequent in adults with gastritis.[10] Psychiatric symptoms were also shown in rats after iodo acetamide-induced gastritis.[20,21] Two main possibilities exist for the mechanisms of these associations. First, a causal relationship may occur between gastritis and psychiatric symptoms. Abdominal pain, bloating symptoms of gastritis may provoke emotional problems. Gastrointestinal activity differences can cause changes in brain function with potential neuronal and inflammatory pathways.[22-24] Konturek et al.,[24] demonstrated that increased anxiety might provoke gastritis via a gut-brain neuronal axis in the stomach part.[24] Psychological stress may cause changes in functionality of GI system (increasing secretion, motility, inflammation).[25] Secondly, common genetic or environmental risks may be present in the development of both gastritis and emotional symptoms. Independent from mechanisms, there was an association between emotional or psychiatric symptoms and gastritis in adolescents as shown in recent literature.[26] A recent study investigated childhood psychiatric symptoms in functional constipation using the SDQ, and emotional and peer problem subscale scores were found higher in patients with gastritis, in line with the results in the present study.[27]

Adolescence is a difficult period of life for both adolescents and families. In addition to having GI symptoms, chronic gastritis may complicate this process and family life. Parents of children with conditions such as cerebral palsy,[28]

TABLE 1. *Sociodemographic characteristics of the patients*

Characteristic	Patients (n= 58)
Age, years (mean ± SD)	15.51 ± 1.60
Female	36 (62 %)
Male	22 (38 %)
Maternal age, years (mean ± SD)	38.86 ± 6.25
Maternal education	
≤ 8 years	33 (57 %)
> 8 years	25 (43 %)
Marital status	
Married	54 (93 %)
Divorced	4 (7 %)
Economic status	
> 5000 TRQ (>1250 USD)	27 (47 %)
2000-5000 TRQ (500-1250 USD)	19 (33 %)
< 2000 TRQ (500 USD)	12 (20 %)
School success	
Good	27 (47 %)
Poor	31 (53 %)

TABLE 2. *Anxiety, depression levels, scores of strengths and difficulties questionnaire, and family assessment device subscales*

Questionnaire	Score	Reference value
SCARED-C	21.76 ± 15.01	0-25
SCARED-P	21.37 ± 13.51	0-25
Beck Depression Scale	14.18 ± 10.78	0-17
SDQ		**Normal/ Borderline/ Abnormal**
Emotional problems scale	5.57 ± 2.23	0-5/6/7-10
Conduct problems scale	3.19 ± 1.99	0-3/4/5-10
Hyperactivity scale	5.87 ± 1.73	0-5/6/7-10
Peer problems scale	5.41 ± 1.37	0-3/4-5/6-10
Prosocial scale	7.75 ± 1.83	6-10/5/0-4
Total scale	20.06 ± 4.11	0-15/16-19/20-40
FAD		
Problem solving	2.38 ± 0.51	0-2
Communication	2.25 ± 0.42	0-2
Roles	2.44 ± 0.53	0-2
Affective involvement	2.37 ± 0.49	0-2
Affective responsiveness	2.47 ± 0.40	0-2
Behavior control	2.32 ± 0.40	0-2
General functioning	2.43 ± 0.36	0-2

SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire.
FAD: Family Assessment Device; SCARED C: Child Screen for Anxiety Related Emotional Disorders Child version. SCARED P: Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders Parent version.

asthma, abdominal pain, and headaches,[29] usually have significant levels of psychological distress, and children have emotional and behavioral problems. This distress in parents and children may cause difficulties in family functioning, such as it was indicated in current study. Relations and roles within the family may become complicated as a result of this distress. Parental attitudes and affective involvement may become difficult in these families. In a recent study, over-parenting attitudes were found higher in functional constipation.[27] Psychosocial interventions that target families of adolescents with gastritis may be considered as another part of treatment.

The fact that we only used information from the mothers and adolescents themselves in the present study could have affected the objectivity of the present study; receiving information from teachers could make the results more objective. The case group had serious symptoms, as such they were taken to endoscopy; these serious problems might have affected the patients' results. These important statistical differences may be related with serious gastritis symptoms. Only 58 patients were included to study from 124 patients with gastritis symptoms. The lost was over 50 %. This is another limitation of the study.

To the best of our knowledge, this is the first study to examine the association between gastritis and psychiatric findings in adolescents. Our findings suggest that adolescents with gastritis have emotional and behavioral problems and they have difficulties in peer relations. Family functioning was affected by gastritis as a chronic disease. Further studies are merited to investigate and help to determine a common etiology of gastritis and psychiatric symptoms by identifying potential underlying physiologic pathways of these links. Psychosocial interventions targeting psychiatric and emotional problems that may affect adolescents' ability to cope effectively with gastritis may be efficacious in reducing symptoms. Parents may also contribute to these interventions for solving family problems. ■

REFERENCES

1. Rech RR, Halpern R, Tedesco A, Santos DF. Prevalence and characteristics of victims and perpetrators of bullying. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(2):164-70.
2. Balázs J, Miklòsi M, Keresztény A, Hoven CW, et al. Comorbidity of Physical and anxiety Symptoms in Adolescent: Functional Impairment, Self Related Health and Subjective Well-Being. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Aug 9; 15(8). pii: E1698.
3. van der Lee JH, Mokkink LB, Grootenhuis MA, Heymans HS, et al. Definitions and measurement of chronic health conditions in childhood: a systematic review. *JAMA.* 2007; 297:2741-51.
4. Ferro MA, Boyle MH. The impact of chronic physical illness, maternal depressive symptoms, family functioning, and self-esteem on symptoms of anxiety and depression in children. *J Abnorm Child Psychol.* 2015; 43(1):177-87.
5. Brehaut JC, Kohen DE, Garner RE, Miller AR, et al. Health among caregivers of children with health problems: findings from a Canadian population-based study. *Am J Public Health.* 2009; 99(7):1254-62.
6. Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, Teixeira AL, Simões e Silva AC, et al. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(12):2153-62.
7. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40(1):1-19.
8. Esenyel S, Unal F, Vural P. Depression and anxiety in child and adolescents with follow-up celiac disease and in their families. *Turk J Gastroenterol.* 2014; 25(4):381-5.
9. Bai Y, Li ZS, Zou DW, Wu RP, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of Helicobacter pylori infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102 665 patients from 1996 to 2006. *Gut.* 2010; 59(6):722-8.
10. Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. Gastritis and mental disorders. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(1):128-32.
11. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005; 36(3):228-33.
12. Goodman R. The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997; 38(5): 581-6.
13. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, et al. Psychometric properties of the turkish version of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ). *Turk J Child Adolesc Ment Health.* 2008; 15(2):65-74.
14. Epstein NB, Baldwin LM, Bishop DS. The McMaster family assessment device. *J Marital Fam Ther.* 1983; 9(2):171-80.
15. Bulut I. Family assessment device (FAD) Manual. Ankara: Ozgüzelis Press; 1990.
16. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-71.
17. Hisli-Sahin N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerligi üzerine bir çalisma. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1988; 6(22):118-26.
18. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36(4):545-53.
19. Çakmakçı FK. The reliability and validity study of the screen for child anxiety- related emotional disorders (SCARED). [Unpublished Expertise Thesis]. İzmit: Faculty of Medicine, Kocaeli University; 2004.
20. Painsipp E, Wultsch T, Shahbazian A, Edelsbrunner M, et al. Experimental gastritis in mice enhances anxiety in a gender-related manner. *Neuroscience.* 2007; 150(3):522-36.
21. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, et al. Experimental gastritis leads to anxiety- and depression-like behaviors in female but not male rats. *Behav Brain Funct.* 2013; 9:46.
22. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S. Review article: modulation of the brain–gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6):919-33.

23. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology.* 2010; 139(6):2102-12.e1.
24. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011; 62(6):591-9.
25. Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):33-40.
26. Konturek SJ. Gastric secretion from Pavlov's nervism to Popielski's histamine as direct secretagogue of oxyntic glands. *J Physiol Pharmacol.* 2003; 54(Suppl 3):43-68.
27. Çağan Appak Y, Yalın Sapmaz Ş, Doğan G, Herdem A, et al. Clinical findings, child and mother psychosocial status in functional constipation. *Turk J Gastroenterol.* 2017; 28(6):465-70.
28. Sipal RF, Schuengel C, Voorman JM, Van Eck M, et al. Course of behaviour problems of children with cerebral palsy: the role of parental stress and support. *Child Care Health Dev.* 2010; 36(1):74-84.
29. Feldman JM, Ortega AN, Koinis-Mitchell D, Kuo AA, et al. Child and family psychiatric and psychological factors associated with child physical health problems: results from the Boricua youth study. *J Nerv Ment Dis.* 2010; 198(4):272-9.

Análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños

Epidemiological features and risk factors for mortality in Pseudomonas aeruginosa *bacteremia in children*

Dra. María T. Rosanova[a], Dra. María S. Mussini[a], Dra. Ana P. Arias[a], Dra. María I. Sormani[a], Técnica de Laboratorio Alejandra Mastroianni[b], Bioq. María E. García[b], Bioq. Vanesa Reijtman[b] y Dra. Claudia Sarkis[a]

RESUMEN

El objetivo fue describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, evolutivas y los factores de riesgo de mortalidad.

Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron 100 pacientes. Ingresaron con *shock* séptico 42 (42 %) y 56 (56 %) fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos. La bacteriemia fue primaria en 17 pacientes (17 %), asociada a catéter en 15 (15 %) y secundaria en 68 (el 68 %). El foco más frecuente fue mucocutáneo. La resistencia a uno o más grupos de antibióticos fue del 38 %. Fallecieron 31 pacientes (31 %).

Los factores de riesgo de mortalidad fueron *shock* séptico ($p < 0,0005$), ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos ($p < 0,0001$), bacteriemia primaria ($p < 0,009$) o secundaria no asociada a catéter ($p < 0,003$), presencia de foco mucocutáneo o pulmonar ($p < 0,004$) y la multirresistencia antibiótica ($p < 0,01$) o resistencia solo a carbapenemes ($p < 0,01$).

Palabrasclave: *bacteriemia,* Pseudomonasaeruginosa, *mortalidad, pediatría.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.128
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.128

Cómo citar: Rosanova MT, Mussini MS, Arias AP, Sormani MI, et al. Análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):128-131.

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
b. Servicio de Microbiología.
Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. María T. Rosanova: margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-7-2018
Aceptado: 26-11-2018

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa (*PAE*) es un bacilo Gram-negativo, patógeno nosocomial oportunista.[1-2] Ocasiona una amplia gama de infecciones, especialmente, en huéspedes inmunocomprometidos, quemados y portadores de enfermedad fibroquística, entre otros.[2-5] Su tratamiento es un desafío debido a la resistencia antibiótica intrínseca y a su capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia. Las bacteriemias por *PAE* están relacionadas con una alta mortalidad.[6]

OBJETIVOS

Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y evolutivas de bacteriemias por *PAE*. Evaluar los factores de riesgo de mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo de niños mayores de 1 mes y menores de 18 años admitidos entre el 1/9/2014 y el 1/9/2017 con aislamiento de *PAE* en, al menos, un hemocultivo con o sin aislamiento en otro sitio estéril.

Los datos recopilados en las historias clínicas incluyeron edad, sexo, origen de la bacteriemia, enfermedad subyacente, terapia antimicrobiana previa, presencia de neutropenia, uso de catéteres vasculares o urinarios, procedimientos invasivos durante las 72 horas anteriores, requerimiento de ventilación mecánica (VM), presencia de *shock* séptico al inicio, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), resistencia antibiótica y evolución.

Definiciones

La exposición previa a antibióticos se consideró como cualquier tratamiento antibiótico recibido durante el mes anterior a la bacteriemia.

Bacteriemia primaria: hemocultivos positivos para *PAE* sin otro foco de infección concomitante.

Bacteriemia secundaria: hemocultivos positivos asociados a un foco clínico evidente relacionado con el germen con o sin aislamiento de este.

Bacteriemia asociada a catéter: aislamiento de *PAE* en un hemocultivo extraído de la vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de punta de catéter o a través de catéter implantable o semiimplantable sin otro foco de infección diferente al catéter.

Se definió *shock* cuando el paciente presentaba tensión arterial sistólica por debajo del percentilo 5 del rango normal para la edad, a pesar de la reanimación con líquidos o agentes inotrópicos.

Las muertes durante la hospitalización en pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *PAE* se consideraron relacionadas con la infección.

Análisis microbiológico

Se tomaron dos muestras de sangre periférica y/o de catéteres y foco clínico para cultivo, según correspondiera.

Las muestras de sangre fueron inoculadas en botellas PF Plus® y FN plus® (Biomérieux) e incubadas en el sistema automatizado Bact/Alert 3D® (Biomérieux) durante 5 y 7 días, respectivamente. La identificación de los aislamientos fue realizada utilizando Maldi-Tof (espectrometría de masa) en el sistema Vitek MS® (Biomérieux). Las pruebas de sensibilidad se realizaron utilizando el método de difusión de Bauer-Kirby y el sistema automatizado con el equipo Vitek 2C® (Biomérieux). La interpretación de dichas pruebas se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).[7] La detección de carbapenemasas se realizó por métodos fenotípicos y se confirmó por biología molecular.

Las pruebas de susceptibilidad incluyeron los siguientes antibióticos: piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem e imipenem, gentamicina amikacina, quinolonas y colistín.

Se consideró resistencia cuando *PAE* era resistente a, por lo menos, un grupo de antibióticos activos. La multirresistencia se definió cuando era resistente a tres o más familias de antibióticos, que incluían penicilinas antipseudomónicas (piperacilina), cefalosporinas (ceftazidima, cefepima), carbapenemes, aminoglucósidos, monobactam, quinolonas y/o polimixinas.

La antibioticoterapia empírica se consideró apropiada si la cepa de *PAE* aislada era sensible a, por lo menos, uno de los antibióticos utilizados.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en la base Epi Info versión 6.0. Las variables continuas fueron informadas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas, como cantidad absoluta y frecuencia relativa porcentual.

La significación de las diferencias ($p < 0,05$) se evaluó acorde a las características de las variables, con la prueba exacta de Fisher o χ^2 según correspondiera. Los factores de riesgo potenciales para la mortalidad por bacteriemia por *PAE* se identificaron mediante el análisis univariado.

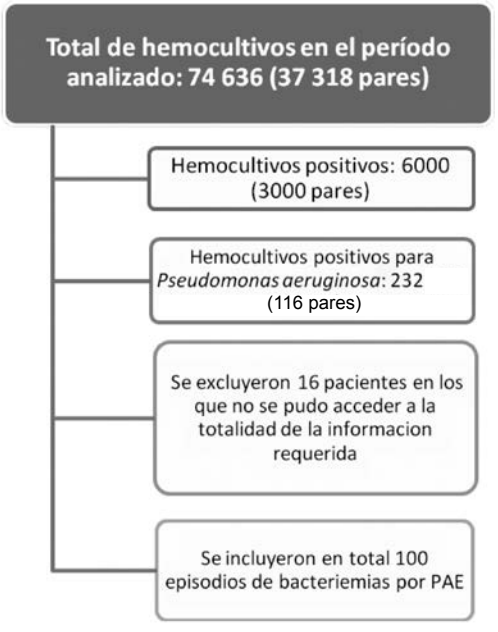
RESULTADOS

En el período estudiado, la incidencia de bacteriemia por *PAE* fue de 3,1 aislamientos por cada 1000 hemocultivos (*Figura 1*).

Se incluyeron 100 episodios, que correspondieron a 100 pacientes. Se pudo acceder a toda la información requerida mediante la revisión de la historia clínica.

La mediana de edad fue de 27 meses (RIC: 6-88). Predominó el sexo masculino: 52 pacientes (el 52 %). Tenían enfermedad de base 93 (el 93 %) y las oncohematológicas fueron las más frecuentes. Habían recibido antibióticos en el último mes 85 pacientes (el 85 %). Tuvieron procedimientos invasivos previos 60 (el 60 %), y

FIGURA 1. *Diagrama de flujo*



PAE: *Pseudomonas aeruginosa*.

81 (el 81 %), internaciones previas. Ingresaron con *shock* séptico 42 pacientes (el 42 %) y 56 (el 56 %) fueron admitidos a la UCI. Requirieron VM 49 pacientes (el 49 %).

La bacteriemia fue primaria en 17 pacientes (el 17 %), asociada a catéter en 15 (el 15 %) y secundaria en 68 (el 68 %). El foco más frecuente fue mucocutáneo, en 21 pacientes, seguido por el pulmonar, en 20, y el abdominal, en 14 (*Tabla 1*).

El tratamiento empírico fue adecuado en 84 pacientes (el 84 %). Treinta y ocho cepas presentaron resistencia a uno o más grupos de antibióticos, y 11 fueron multirresistentes. Quince cepas fueron solo resistentes a carbapenemes.

No se detectó la presencia de carbapenemasas. Todas las cepas fueron sensibles a colistín (*Tabla 2*).

Fallecieron 31 pacientes (el 31 %). Los factores de riesgo de mortalidad en el análisis univariado fueron *shock* séptico al ingreso ($p < 0,0005$), ingreso a la UCI y requerimiento de ARM ($p < 0,0001$), bacteriemia primaria ($p < 0,009$) o secundaria ($p < 0,003$), presencia de foco mucocutáneo o pulmonar ($p < 0,004$) y la multirresistencia o resistencia exclusiva a carbapenemes ($p < 0,01$).

Tabla 1. *Características de los pacientes y tipo de bacteriemias*

Variable	n (%)
Edad media en meses (RIC)	27 (6-88)
Enfermedad de base	93 (93)
Enfermedad de base oncohematológica	42 (42)
Cardiopatías	9 (9)
Inmunodeficiencias	9 (9)
Quemados	7 (7)
Malformación renal	7 (7)
Otros	19 (19)
Antibióticos previos	85 (85)
Internaciones previas	81 (81)
Procedimientos invasivos previos	60 (60)
Catéteres	82 (82)
Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	56 (56)
Ventilación Mecánica	49(49)
Shock séptico	42 (42)
Mediana de días de internación (RIC)	26 (14-61)
Bacteriemia secundaria	68 (68)
Bacteriemia primaria	17 (17)
Bacteriemia asociada a catéter	15 (15)
Foco mucocutáneo	21 (21)
Foco pulmonar	20 (20)
Foco abdominal	14 (14)
Mortalidad	31 (31)

RIC: rango intercuartílico.

DISCUSIÓN

La bacteriemia es una manifestación común de la infección por *PAE*, con una incidencia aproximada de un episodio por cada 1000 hemocultivos,[1] algo menor que la de nuestros hallazgos.

Los pacientes con inmunosupresión, así como aquellos que han sufrido quemaduras graves, neutropenia inducida por quimioterapia o con enfermedades pulmonares subyacentes, son más propensos a desarrollar la infección.[6,8,9]

Si bien, en algunas series, la enfermedad subyacente en niños fue un factor correlacionado con la mortalidad,[2,6] en nuestro estudio, no lo fue.

Kim et al.,[10] demostraron que, con tratamiento empírico adecuado, la presencia de neutropenia no aumentaba la mortalidad semejante a esta serie.

Cattaneo et al.,[11] evaluaron las bacteriemias por *PAE* en pacientes oncológicos y reportaron porcentajes de mortalidad similares entre los pacientes neutropénicos y no neutropénicos.

La bacteriemia asociada a catéter en nuestro estudio no resultó ser un factor de riesgo de mortalidad, a diferencia de la bacteriemia primaria o secundaria, que sí lo fueron. Este dato fue similar a lo hallado en otros estudios, en los que la bacteriemia asociada a catéter no se relacionó con la mortalidad.[11,12]

Los focos secundarios de las bacteriemias por *PAE* fueron variados, y el respiratorio y el cutáneo-mucoso fueron los predominantes, al igual que en nuestra serie.[10,11]

Kim et al.,[10] en niños neutropénicos, reportaron una frecuencia del 30 % de foco respiratorio y del 20 % del mucocutáneo.

Las bacteriemias causadas por *PAE* tuvieron una alta morbimortalidad. Las altas tasas brutas de mortalidad se asociaron a pacientes que requirieron el ingreso a la UCI en algunas series.[11-13]

En otras series, la presencia de dificultad respiratoria y el requerimiento de ARM fue un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad.[1,13]

Tabla 2. *Sensibilidad antibiótica (100 cepas)*

Antibiótico	Resistentes (n)
Penicilinas antipseudomónicas	16
Cefalosporinas antipseudomónicas	14
Carbapenemes	30
Monobactam	7
Aminoglucósidos	17
Quinolonas	11
Polimixinas	0

Coincidiendo con otros autores,[1,10,13] la presentación clínica de sepsis fue también un predictor de mortalidad.

En este estudio, la letalidad fue alta y relacionada con el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, requerimiento de ARM y la presencia de sepsis.

PAE es intrínsecamente resistente a diversas clases de antibióticos, debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión de bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, y también posee la capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia por mutaciones. El uso previo de antibióticos favorece la aparición de resistencia antibiótica, coincidente con este trabajo.[1,4,6,9,10]

Las consecuencias de la resistencia y el impacto del tratamiento inadecuado sobre la evolución de los pacientes con bacteriemia por *PAE* no están del todo claros. Los carbapenemes han sido considerados los agentes de primera línea en el tratamiento de infecciones graves por *PAE*; sin embargo, la resistencia se ha incrementado.[10-14]

Algunos estudios sugirieron que la resistencia antibiótica de *PAE* no era un predictor de mortalidad.[10] Otros autores reportaron que la resistencia a carbapenemes tendría una mayor mortalidad que las causadas por cepas sensibles.[11,12]

En otras series, la multirresistencia fue independientemente asociada con una terapia inapropiada, que fue un importante predictor de mortalidad, sinérgico con la gravedad de la enfermedad subyacente.[10-14]

La resistencia a carbapenemes y la multirresistencia fue un predictor de mortalidad estadísticamente significativo en nuestra serie. Un alto porcentaje de nuestros pacientes tuvo tratamiento empírico adecuado, lo que explicaría que esa última variable no resultara estadísticamente significativa relacionada con la mortalidad.

CONCLUSIONES

La bacteriemia por *PAE* predominó en pacientes con patología de base. La mortalidad fue alta y los factores de riesgo fueron *shock* séptico inicial, ingreso a la UCI y requerimiento de VM, presencia de bacteriemia primaria o secundaria no asociada a catéter, presencia de foco mucocutáneo o pulmonar y la multirresistencia o resistencia exclusiva a carbapenemes. ■

REFERENCIAS

1. Yang MA, Lee J, Choi EH, Lee HJ. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(5):612-8.
2. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(10):959-63.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3):268-81.
4. Zhang Q, Smith JC, Zhu Q, Guo Z, et al. A five-year review of P*seudomonas aeruginosa* bacteremia in children hospitalized at a single center in southern China. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(8):e628-32.
5. Bauer A, Kirby W, Sherris J, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45(4):493-6.
6. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol.* 2014; 63(Pt 12):1679-87.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: CLSI; 2016.
8. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(6): 492-6.
9. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(6): 745-51.
10. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:161.
11. Cattaneo C, Antoniazzi F, Casari S, Ravizzola G, et al. *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: an old or new question? *Ann Hematol*. 2012; 91(8):1299-304.
12. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2011; 71(1):38-45.
13. Kim HS, Park BK, Kim SK, Han SB, et al. Clinical characteristics and outcomes of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):500.
14. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudonoma aeruginosa*: Clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80(2):130-5.

Epidemiological features and risk factors for mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children

María T. Rosanova, M.D.[a], María S. Mussini, M.D.[a], Ana P. Arias, M.D.[a], María I. Sormani, M.D.[a], Alejandra Mastroianni, Laboratory Technician[b], María E. García, Biochemist[b], Vanesa Reijtman, Biochemist[b] and Claudia Sarkis, M.D.[a]

ABSTRACT

The objective was to describe the epidemiological, clinical, microbiological, and evolutionary characteristics and the risk factors for mortality.

Retrospective, cohort study. A total of 100 patients were included. Of these, 42 (42 %) had septic shock upon admission and 56 (56 %) were admitted to the intensive care unit. Bacteremia was primary in 17 patients (17 %); catheter-related, in 15 (15 %); and secondary, in 68 (68 %). The most common source of infection was the skin and mucous membrane. Resistance to one or more antibiotic groups was 38 %. Thirty-one patients died (31 %).

Risk factors for mortality were septic shock ($p < 0.0005$), admission to the intensive care unit ($p < 0.0001$), primary bacteremia ($p < 0.009$) or secondary, non-catheter-related bacteremia ($p < 0.003$), presence of mucocutaneous or pulmonary source of infection ($p < 0.004$), and multidrug resistance ($p < 0.01$) or resistance to carbapenems ($p < 0.01$).

Key words: *bacteremia,* Pseudomonas aeruginosa, *mortality, pediatrics.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.128

To cite: Rosanova MT, Mussini MS, Arias AP, Sormani MI, et al. Epidemiological features and risk factors for mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):128-131.

a. Department of Epidemiological Control and Infectious Diseases.
b. Department of Microbiology. Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
María T. Rosanova: M.D.: margris2@yahoo.com.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-16-2018
Accepted: 11-26-2018

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa (PAE) is a Gram-negative bacillus, an opportunistic nosocomial pathogen.[1-2] It causes a wide range of infections, especially, in immunocompromised hosts with burn wounds and carriers of cystic fibrosis, among others.[2-5] Treatment is challenging because of PAE's intrinsic antibiotic resistance and its ability to acquire new resistance mechanisms. PAE bacteremia is related to a high mortality.[6]

OBJECTIVES

To describe the epidemiological, clinical, microbiological, and evolutionary characteristics of PAE bacteremia. To assess the risk factors for mortality.

MATERIALS AND METHODS

This was a retrospective, cohort study in children older than 1 month and younger than 18 years admitted between 9/1/2014 and 9/1/2017 with PAE isolation in, at least, one blood culture with or without isolation in a different sterile site.

Data were collected from medical records and included age, sex, origin of bacteremia, underlying disease, prior antibiotic therapy, presence of neutropenia, use of vascular or urinary catheters, invasive procedures in the previous 72 hours, mechanical ventilation (MV) requirement, presence of septic shock at baseline, admission to the intensive care unit (ICU), antibiotic resistance, and clinical course.

Definitions

Prior exposure to antibiotics was defined as any antibiotic therapy received in the month prior to bacteremia.

Primary bacteremia: positive blood cultures for PAE without other concomitant source of infection.

Secondary bacteremia: positive blood cultures associated with an evident clinical source of infection related to the microorganism, with or without isolation.

Catheter-related bacteremia: isolation of PAE

in a blood culture from a peripheral vein and in a quantitative or semiquantitative catheter tip culture or from an implantable or semi-implantable catheter without other source of infection other than the catheter.

Shock was defined as a patient with systolic blood pressure below the 5th percentile of the normal range for age, in spite of fluid replacement or inotrope administration.

Deaths during hospitalization of patients diagnosed with PAE bacteremia were considered infection-related.

Microbiological analysis

Two samples were collected from peripheral blood and/or catheters and the clinical source of infection for culture, as applicable.

Blood samples were inoculated in PF Plus® and FN Plus® bottles (Biomérieux) and incubated in the Bact/Alert 3D® automated system (Biomérieux) during 5 and 7 days, respectively. Microorganisms were identified using a Maldi-Tof mass spectrometer in the Vitek MS® system (Biomérieux). Sensitivity tests were done using the Kirby-Bauer disc diffusion method and the Vitek 2C® automated system (Biomérieux). These tests were interpreted in accordance with the recommendations made in the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.[7] Carbapenemases were detected using phenotypic methods and confirmed by molecular biology.

Sensitivity tests included the following antibiotics: piperacillin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem and imipenem, gentamicin amikacin, quinolones, and colistin.

Resistance was defined when PAE was resistant to at least one group of active antibiotics. Multidrug resistance was defined when PAE was resistant to three or more families of antibiotics, including antipseudomonal penicillins (piperacillin), cephalosporins (ceftazidime, cefepime), carbapenems, aminoglycosides, monobactams, quinolones and/or polymyxins. Empiric antibiotic therapy was considered adequate if the isolated PAE strain was sensitive to at least one of the antibiotics used.

Statistical analysis

Data were processed using the Epi-Info version 6.0 software. Continuous outcome measures were expressed as median and interquartile range (IQR); whereas, categorical outcome measures, as absolute quantity and percent relative frequency.

The significance of differences ($p < 0.05$) was assessed based on outcome measure characteristics, with Fisher's exact test or the χ^2 test, as applicable. Potential risk factors for mortality due to PAE bacteremia were identified using a univariate analysis.

RESULTS

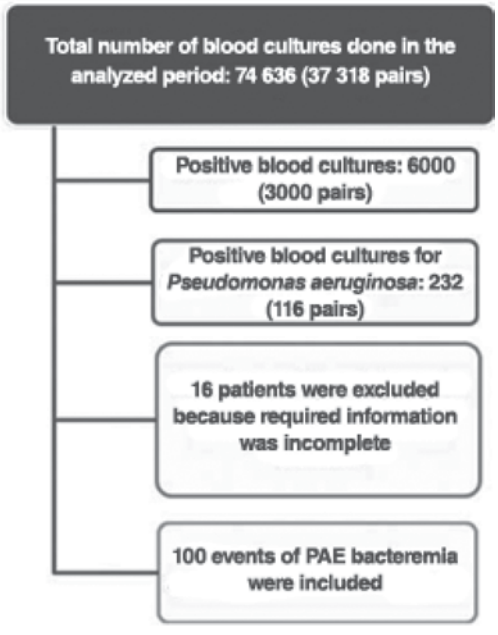
In the studied period, the incidence of PAE bacteremia was 3.1 isolations per every 1000 blood cultures (*Figure 1*).

A total of 100 events were included, which corresponded to 100 patients. All the information required was collected from the medical record review.

Patients' median age was 27 months (IQR: 6-88). Male sex predominated: 52 patients (52 %). An underlying disease was observed in 93 patients (93 %); blood disease and cancer were the most common ones. Eighty-five patients (85 %) had received antibiotics in the previous month. Invasive procedures were done in 60 (60 %), and 81 (81 %) had been previously hospitalized. Forty-two patients (42 %) had septic shock upon admission, and 56 (56 %) were admitted to the ICU. MV was required in 49 patients (49 %).

Bacteremia was primary in 17 patients (17 %); catheter-related, in 15 (15 %); and secondary, in 68

FIGURE 1. *Flow chart*



PAE: *Pseudomonas aeruginosa*.

(68 %). The most common source of infection was the skin and mucous membrane, in 21 patients; followed by the lungs, in 20; and the abdomen, in 14 (*Table 1*). Empiric treatment was adequate in 84 patients (84 %). Resistance to one or more antibiotic groups was observed in 38 strains, whereas 11 showed multidrug resistance. Fifteen strains were resistant only to carbapenems.

No carbapenemases were detected. All strains were sensitive to colistin (*Table 2*).

Thirty-one patients died (31 %). Risk factors for mortality in the univariate analysis were septic shock at baseline ($p < 0.0005$), admission to the ICU and MV requirement ($p < 0.0001$), primary bacteremia ($p < 0.009$) or secondary bacteremia ($p < 0.003$), presence of mucocutaneous or pulmonary source of infection ($p < 0.004$), and multidrug resistance ($p < 0.01$) or exclusive resistance to carbapenems ($p < 0.01$).

DISCUSSION

Bacteremia is a common manifestation of PAE infection; its incidence is approximately 1 event per every 1000 blood cultures,[1] somewhat lower than that observed in our study.

Immunocompromised patients and those with severe burn wounds, chemotherapy-induced neutropenia or underlying pulmonary disease are more likely to develop PAE infection.[6,8,9]

Although, in some series, an underlying disease in children was a factor correlated to mortality,[2,6] this was not the case in our study.

Kim et al.[10] demonstrated that, with an adequate empiric treatment, the presence of neutropenia did not increase mortality, similar to this series.

Cattaneo et al.,[11] assessed PAE bacteremia in cancer patients and reported similar mortality percentages between patients with and without neutropenia.

In our study, catheter-related bacteremia was not a risk factor for mortality, unlike primary or secondary bacteremia. This was similar to what was reported in other studies where catheter-related bacteremia was not associated with mortality.[11,12]

The secondary sources of infection in PAE bacteremia varied, with predominance of respiratory and mucocutaneous sources, like in our series.[10,11]

Kim et al.,[10] reported, in children with neutropenia, a 30 % and 20 % frequency of respiratory and mucocutaneous source of infection, respectively.

PAE bacteremia had a high rate of morbidity and mortality. High gross mortality rates were associated with patients that required admission to the ICU in some series.[11-13]

In other series, the presence of respiratory distress and MV requirement was an independent risk factor related to mortality.[1,13]

Consistent with other authors,[1,10,13] the clinical presentation of sepsis was also a predictor of mortality.

In this study, lethality was high and related to admission to the ICU, MV requirement, and the presence of sepsis.

PAE is intrinsically resistant to different antibiotic classes due to the reduction in the patency of its external membrane, the expression of efflux pumps, and the production of antibiotic-

TABLE 1. *Patient characteristics and type of bacteremia*

Outcome measure	n (%)
Mean age in months (IQR)	27 (6-88)
Underlying disease	93 (93)
Underlying blood disease and cancer	42 (42)
Heart disease	9 (9)
Immunodeficiency	9 (9)
Burn wound	7 (7)
Kidney malformation	7 (7)
Other	19 (19)
Prior antibiotic use	85 (85)
Prior hospitalization	81 (81)
Prior invasive procedure	60 (60)
Catheter	82 (82)
Admission to the intensive care unit	56 (56)
Mechanical ventilation	49 (49)
Septic shock	42 (42)
Median length of stay in days (IQR)	26 (14-61)
Secondary bacteremia	68 (68)
Primary bacteremia	17 (17)
Catheter-related bacteremia	15 (15)
Mucocutaneous source of infection	21 (21)
Pulmonary source of infection	20 (20)
Abdominal source of infection	14 (14)
Mortality	31 (31)

IQR: interquartile range.

TABLE 2. *Antibiotic sensitivity (100 strains)*

Antibiotic	Resistant (n)
Antipseudomonalpenicillins	16
Antipseudomonalcephalosporins	14
Carbapenems	30
Monobactams	7
Aminoglycosides	17
Quinolones	11
Polymyxins	0

inactivating enzymes, and is also capable of acquiring new resistance mechanisms through mutations. Prior antibiotic use favors the development of antibiotic resistance, which is consistent with the outcomes of this study.[1,4,6,9,10]

The consequences of resistance and the impact of an inadequate treatment on the course of patients with PAE bacteremia are not entirely clear. Carbapenems have been considered first-line agents for the treatment of severe PAE infections; however, resistance has increased.[10-14]

Some studies have suggested that the antibiotic resistance of PAE was not a predictor of mortality.[10] Other authors have reported that carbapenem-resistance would be associated with a higher mortality than from infections caused by sensitive strains.[11,12]

In other series, multidrug resistance was independently associated with an inadequate therapy, which was a major predictor of mortality, synergistic with the severity of the underlying disease.[10-14]

Carbapenem resistance and multidrug resistance were statistically significant predictors of mortality in our series. A high percentage of our patients received an adequate empiric therapy, which would explain the fact that the latter outcome measure did not show a statistically significant relation to mortality.

CONCLUSIONS

PAE bacteremia predominated among patients with an underlying disease. Mortality was high and risk factors included septic shock at baseline, admission to the ICU, MV requirement, presence of primary bacteremia or non-catheter-related secondary bacteremia, presence of mucocutaneousor pulmonary source of infection, and multidrug resistance or exclusive resistance to carbapenems. ■

REFERENCES

1. Yang MA, Lee J, Choi EH, Lee HJ. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(5):612-8.
2. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(10):959-63.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3):268-81.
4. Zhang Q, Smith JC, Zhu Q, Guo Z, et al. A five-year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children hospitalized at a single center in southern China. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(8):e628-32.
5. Bauer A, Kirby W, Sherris J, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45(4):493-6.
6. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol.* 2014; 63(Pt 12):1679-87.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: CLSI; 2016.
8. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(6):492-6.
9. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(6):745-51.
10. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:161.
11. Cattaneo C, Antoniazzi F, Casari S, Ravizzola G, et al. *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: an old or new question? *Ann Hematol*. 2012; 91(8):1299-304.
12. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2011; 71(1):38-45.
13. Kim HS, Park BK, Kim SK, Han SB, et al. Clinical characteristics and outcomes of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):500.
14. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudonoma aeruginosa*: Clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80(2):130-5.

Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local

Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience

Dra. Verónica Giubergia[a], Dra. María J. Ramírez Farías[a], Dra. Verónica Pérez[a], Lic. Nancy Crespi[a] y Dr. Claudio Castaños[a]

RESUMEN

El anticuerpo monoclonal anti-IgE omalizumab está indicado para tratamiento del asma grave. Estudio longitudinal (pre-posintervención), observacional y analítico con el objetivo de evaluar la evolución clínica y funcional de pacientes con asma grave no controlada, 16 semanas antes y después del tratamiento.

En los 17 casos, se controló el asma (p= 0,00001). Se redujeron en un 48,5 % las exacerbaciones (p= 0,009) y en un 100 % las crisis graves (p= 0,001). Dieciséis pacientes (el 94 %) tuvieron exacerbaciones pretratamiento y 10 (el 59 %), luego del omalizumab (p= 0,005). No hubo hospitalizaciones (p= 0,007). Se redujo en un 20 % la dosis de corticoides inhalados (0,002) y el número de casos con corticoides orales continuos (p= 0,01); disminuyó el uso de salbutamol (p= 0,001) y de corticoides orales (p= 0,003). No se modificó la función pulmonar. Dos casos presentaron reacciones adversas leves.

El omalizumab permitió un adecuado control de la enfermedad en pacientes con asma grave.

Palabras clave: *asma, niño, omalizumab.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e115
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e115

Cómo citar: Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, Crespi N, Castaños C. Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e115-e120.

a. Servicio de Neumonología, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Verónica Giubergia:
verogiubergia@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2018
Aceptado: 5-11-2018

GLOSARIO

AG: asma grave.
BAP: broncodilatadores de acción prolongada.
CI: corticoides inhalados.
CO: corticoides orales.
COC: corticoides orales continuos.
CVF: capacidad vital forzada.
FEF 25/75 %: flujo espiratorio forzado al 25/75 % de la CVF.
GINA (*Global Initiative for Asthma*): Iniciativa Global para el Asma.
GLI: *Global Lung Function Initiative*.
IgE: inmunoglobulina E.
mAb: anticuerpo monoclonal.
PANAG: Programa de Atención de Niños con Asma Grave.
TCA: test del control del asma.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
VEF_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
VEF_1/CVF: relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en pediatría, con una alta prevalencia y morbilidad.[1,2] En Latinoamérica, la mitad de los pacientes no están adecuadamente controlados.[3] En Argentina, el asma ocasiona más de 400 muertes anuales, el 10 % en pacientes de 5 a 39 años, y más de 15 000 hospitalizaciones.[4] Esto ocurre en individuos con AG que, aunque solo representan el 5-7 % del total de asmáticos, constituyen un grupo muy vulnerable.[5-7]

Los niños con AG presentan exacerbaciones graves e internaciones frecuentes; utilizan 15 veces más los Servicios de Emergencias y se internan 20 veces más que aquellos con asma leve o moderada.[5,8] Habitualmente, el control clínico solo puede alcanzarse manteniendo dosis muy elevadas de CI asociados a BAP y montelukast o COC, con riesgo de desarrollar efectos adversos. El Consenso Argentino de Asma y la GINA, recomiendan nuevas estrategias terapéuticas, como los mAb, para controlar la enfermedad y reducir el uso de CI y de COC.[1,2]

El omalizumab, primer mAb aprobado para el tratamiento del AG

no controlada (escalón 5 de tratamiento), bloquea la IgE libre circulante y controla la inflamación de la vía aérea.[1,2,9,10] Numerosos ensayos clínicos en adultos, aunque menos en pediatría, han establecido que el omalizumab reduce el número y la gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones, con mejoría de la calidad de vida.[11-14] Su eficacia se determina a partir de las 16 semanas de tratamiento.[15,16]

El manejo del AG puede comprometer hasta un 29 % del ingreso familiar.[17] Considerando el alto costo de los mAb, es necesario evaluar minuciosamente su utilidad, en especial, en países con recursos económicos limitados, como la Argentina. Este estudio se diseñó para evaluar la evolución clínica y funcional de pacientes con AG no controlada bajo tratamiento con omalizumab.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal (pre-posintervención), observacional y analítico, en el que se analizó la utilidad del tratamiento con omalizumab en pacientes con AG en seguimiento en el PANAG del Hospital Garrahan.[5]

Se incluyeron todos los casos con AG no controlada que recibieron tratamiento desde agosto de 2012 (inicio de la aplicación en el Hospital) hasta diciembre de 2017. Se excluyeron los pacientes que no asistieron a las consultas durante el seguimiento.

Dieciséis semanas antes y dieciséis semanas después del inicio del tratamiento con omalizumab, se compararon el grado de control, el número y la gravedad de las exacerbaciones, las hospitalizaciones, el uso de salbutamol y CO en exacerbaciones, el uso de COC, la función pulmonar y la reducción de dosis de CI (el 25-50 % cada 3 meses).[2]

Para confirmar el diagnóstico y el grado de control, los pacientes fueron evaluados en el PANAG durante 6 meses antes de indicar omalizumab. En este programa, niños de todo el país asisten mensual o bimensualmente; se registra, de manera detallada, la evolución clínica, el número y el tipo de exacerbaciones, las internaciones, el uso de medicación crónica y en exacerbaciones y la espirometría. En caso de exacerbaciones, los niños asisten todos los días al Servicio de Neumonología o a Emergencias del Hospital. Reciben medicación gratuita (250 μg de fluticasona/25 μg de salmeterol, montelukast) y participan de actividades educativas en las que se promueve intensivamente la adherencia y la técnica inhalatoria adecuada. El omalizumab es provisto por la obra social/prepaga o por el Ministerio de Salud de la Nación.[5]

Todos los casos reunían criterios de indicación de omalizumab: ≥ 6 años, asma alérgica (IgE entre 30 y 1500 UI/ml, prueba cutánea de alergia positiva), escalón 5 de tratamiento del asma según la GINA (≥ 800 µg de budesonida o equivalente asociado a BAP, antileucotrienos o COC), sin control de la enfermedad.[1-3] El grado de control se evaluó mediante el TCA antes de iniciar el tratamiento y a las 16 semanas de omalizumab. Los valores ≤ 19 indicaron asma no controlado.[18]

El omalizumab se administró por vía subcutánea con anestesia cutánea local (lidocaína/prilocaína). La medicación fue administrada ambulatoriamente en el Servicio de Neumonología por una enfermera entrenada. Los pacientes fueron observados 3 horas luego de las primeras 3 aplicaciones y 30 minutos en las siguientes.[15] La dosis y la frecuencia de aplicación (mensual o quincenal) se determinó por peso y niveles de IgE (entre 30 y 1500 UI/ml).[7]

Se definió *exacerbación grave* si hubo requerimientos de CO por, al menos, 3 días u hospitalización o consulta a la Guardia y *leve* si el evento duró ≥ 2 días, pero no requirió CO u hospitalización, aunque consultaran a la Guardia.[19]

La función pulmonar se evaluó utilizando un espirómetro *Medgraphics* (MGC Diagnostics). Se analizaron la CVF, el VEF_1, la VEF_1/CVF y el FEF 25/75 %. Todos los parámetros se expresaron como porcentajes. Se utilizaron los valores teóricos de la GLI, 2012.[20]

Los objetivos del estudio fueron explicados a los pacientes y a los padres/tutores legales, quienes consintieron su participación. El Comité de Ética permitió su realización.

ESTADÍSTICA

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas; las continuas, como media e intervalo de confianza/desvío estándar o mediana y rango intercuartilo. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrado; las continuas, mediante las pruebas de Student para datos apareados o Wilcoxon. Los valores de $p \leq 0,05$ se consideraron significativos. Se utilizó el programa Stata XIV (Stata-Corp, College Station, TX).

RESULTADOS

De un total de 73 pacientes seguidos en el PANAG por AG problemática, 33 tuvieron

diagnóstico de AG.[21] De ellos, 17 (el 51,5 %) recibieron tratamiento con omalizumab. En los casos restantes (n: 16), no se indicó omalizumab, ya que los niveles de IgE estaban fuera de rango (n: 5) o eran menores de 6 años de edad (n: 2) o tenían el asma controlada con altas dosis de CI (n: 9).

Las características de la población se presentan en la *Tabla 1*. Todos los pacientes fueron hospitalizados por asma antes del inicio del seguimiento en el PANAG; 10 (el 58,8 %) requirieron estar en la UCI y 7 de ellos (el 70 %), asistencia respiratoria mecánica.

Siete niños recibieron omalizumab cada 2 semanas. El resto, cada 4 semanas. Ocho casos requirieron la aplicación de 2 o más ampollas subcutáneas en cada visita.

Todos los pacientes presentaban asma no controlada al inicio del tratamiento; el 100 % alcanzó un adecuado control luego del omalizumab (p < 0,001) (*Figura 1*).

Se redujo en un 48,5 % el número global de exacerbaciones (35 eventos pretratamiento y 18 posomalizumab, p 0,009) y en un 100 % el número de crisis graves (23 eventos pre- y 0 postratamiento, p 0,001).

Dieciséis pacientes (el 94 %) tuvieron exacerbaciones pretratamiento; diez (el 59 %), luego del omalizumab, con una tasa de reducción del 40 % (p 0,005). Disminuyó en un 100 % el número de pacientes con crisis graves: 10/17 casos preomalizumab, sin casos luego del tratamiento (p= 0,0002). Asimismo, se redujo en un 55 % el número de crisis presentadas por paciente (p= 0,002) (*Tabla 2*).

No hubo hospitalizaciones luego del omalizumab (p= 0,007). Coincidentemente, disminuyó el uso de salbutamol (p= 0,001) y de CO (p= 0,002). Se redujo en un 20 % la dosis de CI (207 μg, p= 0,002). Hubo menos casos con COC (p= 0,01). La función pulmonar no se modificó con el tratamiento (*Tabla 2*).

Dos pacientes presentaron enrojecimiento en el sitio de aplicación de la medicación, y uno de ellos estuvo asociado a eritema facial. Se resolvieron con la administración de antihistamínicos orales.

DISCUSIÓN

En este estudio, se evaluó, por primera vez, la eficacia del omalizumab en una población de niños argentinos con diagnóstico de AG.

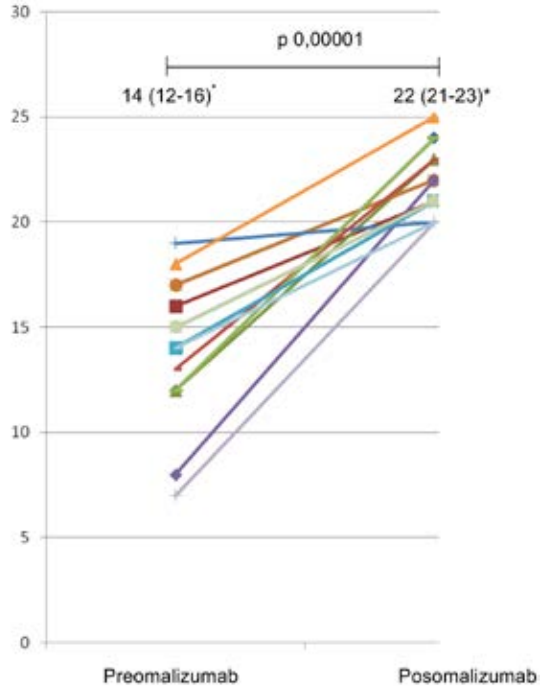
El control clínico, las exacerbaciones e internaciones constituyen los parámetros en los que el tratamiento con omalizumab ha mostrado mayor impacto.[12-15, 22-26] El principal resultado de esta serie fue alcanzar el control total del asma referido por los propios pacientes, según el TCA. Diferentes ensayos clínicos en pediatría han demostrado la eficacia del fármaco en las tasas de exacerbaciones, con un efecto menor en el control de síntomas, observado, especialmente, en niños de 6 a 11 años de edad.[11-14] En esta serie, el 60 % de los niños fueron mayores de 11 años y, en todos los casos, el asma se controló adecuadamente.

Tabla 1. *Características generales de los niños bajo tratamiento con omalizumab*

Variables	Pacientes (n: 17)
Edad (años)	11,5 (8,2-16)*
Sexo masculino (n, %)	8 (47)
Rinitis alérgica (n, %)	7 (41,1)
Prueba cutánea de alergia positiva (n, %)	17 (100)
Eosinofilia (eosinófilos/mm^3)	602 (222-870)*
IgE sérica (UI/ml)	421 (186-1220)*
IgE < 30 (n, %)	0 (0)
IgE 30-500 (n, %)	9 (52,9)
IgE > 500 (n, %)	8 (47)
Obesidad (n, %)	4 (23,5)
Reflujo gastroesofágico (n, %)	1 (5,8)

* Mediana con rango intercuartilo.

Figura 1. *Test de control del asma antes y después del tratamiento con omalizumab (n: 17)*



* Los valores están expresados como promedios con intervalo de confianza (IC 95 %).

En relación con las exacerbaciones, datos de un metaanálisis recientemente publicado muestran una reducción del 65 % en el número de eventos.[11] Asimismo, otros estudios han observado un impacto positivo en las exacerbaciones y hospitalizaciones en niños con 1-2 años de tratamiento, con una reducción del 88,5 % en las internaciones.[22,23] En la presente serie, se observó una disminución del 48,5 % en las exacerbaciones y del 100 % en la tasa de exacerbaciones graves. No hubo hospitalizaciones ni requerimientos de UCI, lo que mostró la alta eficacia de la intervención. Estos resultados refuerzan las observaciones previas que muestran una disminución del 43-50 % en las exacerbaciones en niños con asma moderada o grave bajo tratamiento con omalizumab.[12,13] En coincidencia con otras series, el efecto sobre la frecuencia de crisis se observó precozmente, durante los primeros 4 meses de tratamiento.[24,25] Datos de la región muestran resultados similares.[26]

Otro beneficio del tratamiento fue el efecto sobre los requerimientos de CO y CI. El menor uso de CO, en general, fue una consecuencia esperada de la disminución significativa del número de exacerbaciones, del mismo modo que el menor requerimiento de salbutamol. La reducción del uso de CO fue de considerable importancia clínica, dada la morbilidad asociada con los CO en pediatría, especialmente, cuando son utilizados de manera continua. En esta serie, como en otras, el omalizumab tuvo un efecto positivo en la reducción del número de casos con COC, ya que se suspendieron en 4 de 5 niños a las 16 semanas y, en el paciente restante, al sexto mes de tratamiento.[22,25]

Se han investigado los efectos del omalizumab sobre el uso de CI. El grado de reducción de la dosis de CI difiere según los diseños de los estudios y la gravedad de los pacientes.[14,22-23] En esta serie, a pesar del período breve de tratamiento, fue posible disminuir en un 20 % la dosis de CI en casi todos los casos. Resultados similares fueron reportados luego de 1 año de tratamiento, más evidentes en pacientes con asma más grave.[14] Otras series, sin embargo, no evidenciaron este efecto o solo mostraron una reducción inferior al 5 %.[12,26]

La función pulmonar puede predecir una pérdida de control del asma. Se ha postulado

Tabla 2. Evolución de las variables analizadas antes y después del tratamiento con omalizumab

Variables	**Pacientes (n: 17)**		**Valor de P**
	Preomalizumab	**Posomalizumab**	
Pacientes con crisis asmáticas (n, %)	16 (94)	10 (59)	0,005
Pacientes con crisis graves (n, %)	10 (59)	0 (0)	0,0002
Número de exacerbaciones por paciente	2,2 (1,1-3,3)*	1 (0,6-1,4)*	0,002
Número de exacerbaciones graves por paciente	1,4 (0,4-2,4)*	0	0,005
Pacientes hospitalizados (n, %)	6 (35 %)	0 (0 %)	0,004
Número de hospitalizaciones por paciente	0,5 (0,12-0,9)*	0	0,007
Tratamiento de crisis			
Días de corticoides orales	12 (5,5-18)*	4,5 (2-7)*	0,03
Días de salbutamol	27,4 (9,8-45,1)*	9,3 (1,8-16,7)*	0,002
Tratamiento crónico			
Dosis diarias de CI (µg)	1053,3 (1002-1104)*	846,6 (697-996)*	0,002
Pacientes con CO (n, %)	5 (29,4)	1 (6)	0,01
Función pulmonar* (%)			
CVF	106 (98-114)	101 (93-109)	0,1
VEF1	95 (84-105)	90 (80-99)	0,1
VEF1/CVF	80 (73-88)	80 (70-86)	0,2
FMMF	73 (53-94)	73 (51-95)	0,4

* Los valores están expresados como promedios con intervalo de confianza (IC 95 %).

CI: corticoides inhalados.

CO: corticoides orales.

CVF: capacidad vital forzada.

VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

VEF1/CVF: relación entre el volumen espiratorio forzado en el 1.er segundo y la capacidad vital forzada.

FMMF: flujos medios máximos forzados.

que el VEF_1 < 60 % es un factor de riesgo independiente para desarrollar exacerbaciones futuras.[2] Sin embargo, tanto en niños como en adultos, se ha demostrado la falta de asociación entre los síntomas y el VEF_1.[21,27] Asimismo, existe escasa correlación entre la función pulmonar y la gravedad del asma. Por este motivo, la espirometría no es un parámetro habitualmente considerado para la evaluación de la eficacia del omalizumab.

Algunos ensayos clínicos han reportado una modesta mejoría en el VEF_1 luego del tratamiento con omalizumab, sin relevancia clínica.[22,23] En esta cohorte de pacientes con AG, como en otras, los parámetros espirométricos fueron normales o casi normales antes del inicio del tratamiento con omalizumab, a pesar de que el asma no estaba controlada.[21,26,27] La función pulmonar no se modificó significativamente con el tratamiento.

Más del 85 % de los niños con AG son atópicos, definidos por los niveles elevados de IgE sérica y por las pruebas cutáneas positivas a los aeroalergénos comunes.[28] El omalizumab reduce significativamente los niveles de IgE libre y los receptores de alta y baja afinidad para IgE en basófilos, mastocitos y células dendríticas, lo que previene la liberación de mediadores inflamatorios.[29] Su eficacia se determina a las 16 semanas, considerando los cuestionarios de calidad de vida y las exacerbaciones. Los niveles de IgE no se toman en cuenta, ya que aún no puede evaluarse de forma rutinaria la IgE libre.[15] La eficacia reportada en los estudios en situación de vida real ha sido mayor del 80 %, superior a la observada en los ensayos clínicos.[22,23] Como se ha mencionado, en esta serie, el omalizumab fue muy eficaz, considerando que se controló la enfermedad en todos los casos y las exacerbaciones se redujeron significativamente. Es importante remarcar que la evaluación de la eficacia a las 16 semanas de tratamiento es consistente con su mecanismo de acción basado en el descenso de la IgE libre sérica a valores muy bajos o no detectables, con una reducción en la expresión del receptor de IgE de alta afinidad en basófilos a los 90 días de tratamiento del 97 %.[15] Coincidentemente, se produce una fase de meseta en los parámetros de eficacia a partir de este período, aunque los efectos persisten a los 5 años de tratamiento.[30]

El perfil de seguridad del omalizumab en niños ha sido evaluado ampliamente.[11,22] En nuestra serie, no hubo eventos adversos graves durante el período de seguimiento. El dolor o el eritema en el sitio de la aplicación fueron los efectos adversos más frecuentes, sin observarse anafilaxia, lo que confirmó su alto perfil de seguridad.

Los casos con AG, si bien constituyen una pequeña parte de la población asmática, representan más del 50 % de los costos relacionados con esta enfermedad. El impacto en los recursos sanitarios ha sido descrito claramente.[17,31] Si bien la reducción de los costos no fue un objetivo del estudio, en la totalidad de los casos, hubo menor uso de atención médica, en particular, por la reducción de las visitas a Emergencias y hospitalizaciones luego del tratamiento.

Deben realizarse algunas observaciones metodológicas. Una ventaja del presente estudio radica en que los datos fueron recolectados en un entorno clínico sin intervenciones, y, por lo tanto, los resultados reflejan la evolución de pacientes no seleccionados y tratados de acuerdo con consensos de asma nacionales e internacionales. Los datos fueron recolectados del registro de atención mensual o bimensual del PANAG con un seguimiento estandarizado de visitas, lo que aseguró la calidad de las variables evaluadas. Si bien no se puede excluir que la mejoría observada, al menos en parte, esté relacionada con la aplicación subcutánea de la medicación en comparación con los CI, la población estuvo compuesta por niños con asma mal controlada, seguidos durante muchos años en el PANAG, en el que, rutinariamente, se supervisó el cumplimiento de los tratamientos instituidos.[5]

Si bien la prevalencia del AG es baja, la morbilidad es muy elevada, debido a crisis frecuentes y graves. En este grupo de niños, el tratamiento con omalizumab fue efectivo, ya que permitió reducir las exacerbaciones y alcanzar el control de la enfermedad en niños con AG no controlada con tratamientos convencionales, lo que proporcionó información adicional a la publicada en otras poblaciones. ■

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización de 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):595-6.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. [Consulta: 9 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-

asthma-management-and-prevention/.
3. Neffen H, Vallejo-Perez E, Chahuan M, Giugno E, et al. Uncontrolled Asthma in Specialized Centers in Latin America: Findings from the Asthma Control in Latin America (ASLA) Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2) Suppl:AB206.
4. Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica - año 2014. 2016;5(58). [Consulta: 9 de noviembre de 2018]. Disponible en: www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro58.pdf.
5. Giubergia V, Fridman N, González Pena H. Evaluación del impacto de un programa de atención de niños con asma grave. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(5):382-7.
6. Bush A, Saglani S, Fleming L. Severe asthma: looking beyond the amount of medication. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(11):844-6.
7. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro MS, et al. Asma de difícil control en niños y adolescentes. Estrategias diagnóstico-terapéuticas. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72(5):403-13.
8. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010; 36(1):196-201.
9. Licari A, Castagnoli R, Panfili E, Marseglia A, et al. Update on Anti-IgE Therapy in Pediatric Respiratory Diseases. *Curr Respir Med Rev*. 2017; 13(1):22-9.
10. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(6):583-93.
11. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(6):551-6.
12. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6):1210-6.
13. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(6):1285-93.
14. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1005-15.
15. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.
16. Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *Eur Respir Rev*. 2007; 16:78-84.
17. De Andrade WC, Lasmar LM, Ricci C de A, Camargos PA, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:36.
18. Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Neffen H, et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the asthma control test**.** *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(1):17-22.
19. Reddel H, Taylor R, Bateman ED, Boulet LP et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: standardizing andpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 59-99.
20. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40(6):1324-43.
21. Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, González A, et al. Asma grave en pediatría: resultados de la implementación de un programa especial de atención. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):105-11.
22. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters E, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1):CD003559.
23. Deschildre A, Marguet CH, Langlois C, Pin I, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015; 46(3):856-9.
24. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001; 108(2):E36.
25. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012; 97(7):604-9.
26. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(11):1408-13.
27. Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Hovland V, Håland G, et al. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4):917-23.e7.
28. Martin Alonso A, Saglani S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2017; 5:154.
29. Assayag M, Moshel S, Kohan M, Berkman N. The effect of omalizumab treatment on the low affinity immunoglobulin E receptor (CD23/fc epsilon RII) in patients with severe allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39(1):36-42.
30. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5):1431-44.
31. Szefler SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, Mink DR, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(2):110-9.e1.

Arch Argent Pediatr 2019;117(2):e115-e120 / **e115**

Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience

Verónica Giubergia, M.D.[a], María J. Ramírez Farías, M.D.[a], Verónica Pérez, M.D.[a], Nancy Crespi, B.S.[a] and Claudio Castaños, M.D.[a]

ABSTRACT

Omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, is indicated for the treatment of severe asthma.

A longitudinal (pre-/post-intervention), observational, analytical study was conducted to assess the clinical and functional course of patients with uncontrolled severe asthma, 16 weeks before and after treatment.

Asthma was controlled in 17 cases ($p = 0.00001$). Exacerbations were reduced by 48.5 % ($p = 0.009$) and severe crises, by 100 % ($p = 0.001$). Before omalizumab treatment, 16 patients (94 %) had exacerbations, whereas 10 (59 %) had them after treatment ($p = 0.005$). None of the patients was hospitalized ($p = 0.007$). The dose of inhaled corticosteroids was reduced by 20 % (0.002); the number of patients using continuous oral corticosteroids ($p = 0.01$), salbutamol ($p = 0.001$), and oral corticosteroids ($p = 0.003$) also decreased. Pulmonary function was not affected. Two patients had mild adverse reactions.

Omalizumab achieved an adequate asthma control in patients with severe asthma.

Key words: *asthma, child, omalizumab.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e115

To cite: Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, Crespi N, Castaños C. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma. Report of a local experience. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e115-e120.

GLOSSARY

SA: severe asthma.
LABA: long-acting beta$_2$-agonists.
ICS: inhaled corticosteroids.
OCS: oral corticosteroids.
COCS: continuous oral corticosteroids.
FVC: forced vital capacity.
FEF 25/75 %: forced expiratory flow between 25 % and 75 % of the FVC.
GINA: Global Initiative for Asthma.
GLI: Global Lung Function Initiative.
IgE: immunoglobulin E.
mAb: monoclonal antibody.
PANAG: Health Care Program for Children with Severe Asthma *(Programa de Atención de Niños con Asma Grave).*
ACT: asthma control test.
ICU: intensive care unit.
FEV_1: forced expiratory volume in 1 second.
FEV_1/FVC: forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity ratio.

INTRODUCTION

Asthma is the most common chronic disease in pediatrics, with a high prevalence and morbidity.[1,2] In Latin America, half of asthma patients are not adequately controlled.[3] In Argentina, asthma causes more than 400 deaths yearly –10 % in patients aged 5-39 years– and more than 15 000 hospitalizations.[4] This occurs in patients with severe asthma (SA) who, although they account for only 5-7 % of all asthma patients, are a very vulnerable group.[5-7]

Children with SA have severe exacerbations and frequent hospitalizations; they seek emergency care 15 times more and are hospitalized 20 times more than those with mild to moderate asthma.[5,8] Usually, clinical control is achieved with very high doses of inhaled corticosteroid (ICS) in association with long-acting beta$_2$-agonists (LABA) and montelukast or continuous oral corticosteroids (COCS), at risk of adverse events. The Argentine Asthma Consensus and the Global Initiative for Asthma (GINA) have recommended new therapeutic strategies, such as monoclonal antibodies (mAb), to control asthma and reduce ICS and COCS use.[1,2]

Omalizumab, the first mAb approved for uncontrolled SA (step 5 of treatment), blocks free circulating IgE and controls airway inflammation.[1,2,9,10] Several clinical

a. Department of Pulmonology of Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Verónica Giubergia, M.D.: verogiubergia@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-2-2018
Accepted: 11-5-2018

trials in adults, although fewer in children, have established that omalizumab reduces the number and severity of exacerbations and hospitalizations and improves the quality of life.[11-14] Its effectiveness is determined as of 16 weeks of treatment.[15,16]

SA management may take up to 29 % of a family income.[17] Considering the high cost of mAb, it is necessary to carefully assess their usefulness, especially in countries with limited financial resources like Argentina. This study was designed to assess the clinical and functional course of patients with uncontrolled SA under treatment with omalizumab.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective, longitudinal (pre-/post-intervention), observational, analytical study to analyze the usefulness of omalizumab treatment in patients with SA with follow-up under the Health Care Program for Children with Severe Asthma (*Programa de Atención de Niños con Asma Grave*, PANAG) of Hospital Garrahan.[5]

All cases with uncontrolled SA who received treatment between August 2012 (initiation of omalizumab implementation at the hospital) and December 2017 were included. Patients who missed their follow-up visits were excluded.

The extent of control, the number and severity of exacerbations, hospitalizations, salbutamol and OCS use for exacerbations, COCS use, pulmonary function, and ICS dose reduction (25-50 % every 3 months) were compared between 16 weeks before and 16 weeks after omalizumab treatment initiation.[2]

To confirm the diagnosis and extent of control, patients were assessed in the PANAG for 6 months before omalizumab indication. Children from across Argentina attend the program every month or every two months. Their clinical course, the number and type of exacerbations, hospitalizations, medication use for the chronic condition and for exacerbations, and spirometry details are recorded. In case of an exacerbation, children attend the hospital's Department of Pulmonology or emergency department every day. They receive medication at no charge (fluticasone/salmeterol 250 μg/25 μg, montelukast) and participate in powerful education activities for the promotion of adherence and an adequate inhalation technique. Omalizumab is provided by the patient's social insurance program or managed care organization or by the National Ministry of Health.[5]

All patients met the criteria for omalizumab indication: ≥ 6 years old, allergic asthma (IgE between 30 and 1500 IU/mL, positive allergy skin test), step 5 of asthma treatment according to GINA (≥ 800 μg budesonide or similar drug associated with LABA, anti-leukotrienes or COCS), and uncontrolled disease.[1-3] The extent of control was assessed using the asthma control test (ACT) before starting treatment and at 16 weeks of omalizumab. Values ≤ 19 indicated uncontrolled asthma.[18]

Omalizumab was administered via subcutaneous injection with local anesthesia on the skin (lidocaine/prilocaine). This was done at the outpatient offices of the Department of Pulmonology by a trained nurse. Patients were monitored for 3 hours after the first 3 administrations and for 30 minutes after the rest.[15] The dose and frequency of administration (monthly or biweekly) were determined based on weight and IgE levels (30-1500 IU/mL).[7]

Severe exacerbation was defined as OCS requirement for at least 3 days or hospitalization or visit to the emergency department; *mild exacerbation* was defined when the event lasted ≥ 2 days without OCS or hospitalization requirement, even if the patient visited the emergency department.[19]

Pulmonary function was assessed using a Medgraphics spirometer (MGC Diagnostics). FVC, FEV_1, FEV_1/FVC and FEF 25/75 % were analyzed. All parameters were expressed in percentages. The theoretical values proposed by the Global Lung Function Initiative (GLI, 2012) were used.[20]

The objectives of this study were explained to patients and their parents or legal guardians, who gave their consent for participation. The Ethics Committee approved the study.

STATISTICS

Categorical outcome measures were described as absolute and relative frequencies; continuous outcome measures, as mean and confidence interval/standard deviation or median and interquartile range. Categorical outcome measures were compared using the χ^2 test; continuous outcome measures, using Student's tests for paired data or Wilcoxon's test. *P* values ≤ 0.05 were considered significant. The Stata XIV software (Stata-Corp, College Station, TX) was used.

RESULTS

Out of 73 patients followed-up in the PANAG due to problematic SA, 33 were diagnosed with SA.[21] Of these, 17 (51.5 %) were treated with omalizumab. Omalizumab was not indicated in the remaining patients (n: 16) because IgE levels were out of range (n: 5) or they were younger than 6 years (n: 2) or had controlled asthma with high doses of ICS (n: 9).

The characteristics of the population are presented in *Table 1*. All patients had been hospitalized due to asthma before follow-up in the PANAG; 10 (58.8 %) required admission to the ICU, and 7 of them (70 %), assisted mechanical ventilation.

Seven children received omalizumab every 2 weeks. The rest, every 4 weeks. Eight patients required 2 or more subcutaneous injections at each visit.

All patients had uncontrolled asthma at treatment initiation; 100 % achieved an adequate control after receiving omalizumab ($p < 0.001$) (*Figure 1*).

The overall number of exacerbations was reduced by 48.5 % (35 and 18 events before and after treatment, respectively, $p = 0.009$), and the number of severe crises, by 100 % (23 and 0 events before and after treatment, respectively, $p = 0.001$).

Sixteen patients (94 %) had exacerbations before treatment, whereas 10 (59 %), after receiving omalizumab; the rate of reduction was 40 % ($p = 0.005$). The number of patients with severe crises reduced by 100 %: 10/17 patients before omalizumab, no patients after treatment ($p = 0.0002$). Likewise, the number of crises per patient reduced by 55 % ($p = 0.002$) (*Table 2*).

No hospitalizations were reported after omalizumab treatment ($p = 0.007$). Similarly, salbutamol ($p = 0.001$) and OCS use ($p = 0.002$) were also reduced. The dose of ICS was reduced by 20 % (207 μg, $p = 0.002$). Fewer patients required COCS ($p = 0.01$). Pulmonary function was not affected by treatment (*Table 2*).

Two patients had redness at the injection site; in one of them, it was associated with facial erythema. These events resolved with oral antihistamines.

TABLE 1. *General characteristics of children under treatment with omalizumab*

Outcome measures	Patients (n: 17)
Age (years old)	11.5 (8.2-16)*
Male sex (n, %)	8 (47)
Allergic rhinitis (n, %)	7 (41.1)
Positive allergy skin test (n, %)	17 (100)
Eosinophilia (eosinophils/mm^3)	602 (222-870)*
Serum IgE (IU/mL)	421 (186-1220)*
IgE < 30 (n, %)	0 (0)
IgE 30-500 (n, %)	9 (52.9)
IgE > 500 (n, %)	8 (47)
Obesity (n, %)	4 (23.5)
Gastroesophageal reflux (n, %)	1 (5.8)

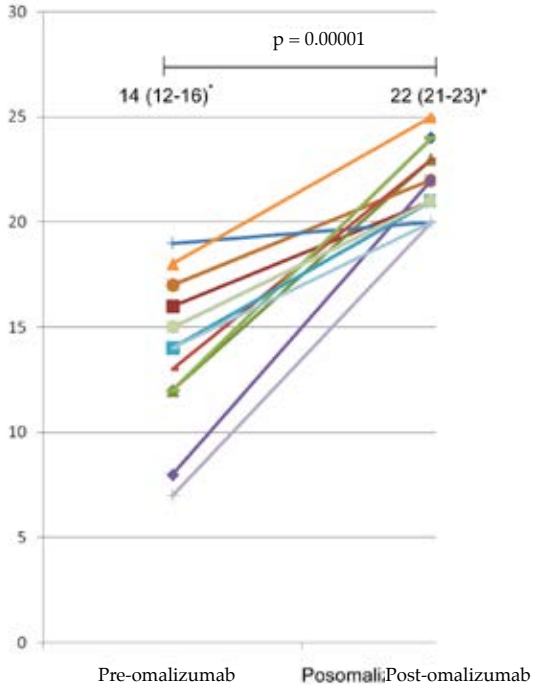
* Median with interquartile range.

DISCUSSION

This study assessed, for the first time, the effectiveness of omalizumab in a population of Argentine children diagnosed with SA.

The greatest impact of omalizumab has been demonstrated in terms of clinical control, exacerbations, and hospitalization.[12-15, 22-26] The main outcome of this series was achieving total asthma control as referred by patients, as per the ACT. Different clinical trials in children have demonstrated the effectiveness of this drug in relation to the rate of exacerbations, with a smaller effect on symptom control, especially in children aged 6-11 years.[11-14] In this series, 60 % of children were older than 11 years and, in all cases, asthma was adequately controlled.

FIGURE 1. *Asthma control test before and after omalizumab treatment (n: 17)*



* Values are expressed as average and confidence interval (95 % CI).

In relation to exacerbations, data from a recently published meta-analysis have shown a 65 % reduction in the number of events.[11] Likewise, other studies have observed a positive effect on exacerbations and hospitalizations in children after 1-2 years of treatment, with a 88.5 % reduction in hospitalizations.[22,23] In this series, exacerbations decreased by 48.5 % and the rate of severe exacerbations, by 100 %. There were no hospitalizations or ICU admissions, which evidenced that this intervention was highly effective. These outcomes reinforce prior observations of a 43-50 % reduction in exacerbations in children with moderate to severe asthma receiving omalizumab treatment.[12,13] Consistent with other series, the effect on crisis frequency was observed early, in the first 4 months of treatment.[24,25] Similar results were observed in the region.[26]

Another treatment benefit was its effect on OCS and ICS requirements. The lower use of OCS was, in general, an expected consequence of the significant reduction in the number of exacerbations, like the lower salbutamol requirement. The clinical relevance of the reduction in OCS use was noteworthy, given the morbidity associated with OCS use in pediatrics, especially when used continuously. In this series, like in others, omalizumab had a positive effect to reduce the number of patients receiving COCS; these were discontinued after 16 weeks in 4 out of 5 children and after 6 months of treatment in the remaining patient.[22,25]

The effects of omalizumab on the use of ICS have been studied. The extent of reduction in the dose of ICS varies depending on study design and patient severity.[14,22-23] In this series, in spite of the brief treatment period, it was possible to reduce the dose of ICS by 20 % in almost all patients. Similar results were reported after 1 year of treatment, which were more evident in patients with more severe asthma.[14] However, other series failed to demonstrate this effect or showed only a reduction of less than 5 %.[12,26]

Pulmonary function may predict a loss of asthma control. It has been proposed that FEV_1 < 60 % may be an independent risk factor for future exacerbations.[2] However, both in children and adults, a lack of association between symptoms and FEV_1 has been demonstrated. Likewise,

TABLE 2. *Progress of studied outcome measures before and after omalizumab treatment*

Outcome measures	**Patients (n: 17)**		***p*-value**
	Pre-omalizumab	**Post-omalizumab**	
Patients with asthma attacks (n, %)	16 (94)	10 (59)	0.005
Patients with severe attacks (n, %)	10 (59)	0 (0)	0.0002
Number of exacerbations per patient	2.2 (1.1-3.3)*	1 (0.6-1.4)*	0.002
Number of severe exacerbations per patient	1.4 (0.4-2.4)*	0	0.005
Hospitalized patients (n, %)	6 (35 %)	0 (0 %)	0.004
Number of hospitalizations per patient	0.5 (0.12-0.9)*	0	0.007
Treatment of asthma attacks			
Days of oral corticosteroids	12 (5.5-18)*	4.5 (2-7)*	0.03
Days of salbutamol	27.4 (9.8-45.1)*	9.3 (1.8-16.7)*	0.002
Chronic treatment			
Daily ICS doses CI (μg)	1053.3 (1002-1104)*	846.6 (697-996)*	0.002
Patients using OCS (n, %)	5 (29.4)	1 (6)	0.01
Pulmonary function* (%)			
FVC	106 (98-114)	101 (93-109)	0.1
FEV_1	95 (84-105)	90 (80-99)	0.1
FEV_1/FVC	80 (73-88)	80 (70-86)	0.2
MMFEF	73 (53-94)	73 (51-95)	0.4

* Values are expressed as average and confidence interval (95% CI).

ICS: inhaled corticosteroids. OCS: oral corticosteroids.

FVC: forced vital capacity.

FEV1: forced expiratory volume in 1 second.

FEV1/FVC: forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity ratio.

MMFEF: mean and maximal forced expiratory flow.

there is a small correlation between pulmonary function and asthma severity. For this reason, a spirometry is not a parameter usually taken into consideration to assess the effectiveness of omalizumab.

Some clinical trials have reported a modest, but not clinically relevant, improvement in FEV_1 after omalizumab treatment.[22,23] In this cohort of patients with SA, as in others, spirometry parameters were normal or almost normal before omalizumab treatment, although asthma was not adequately controlled.[21,26,27] Pulmonary function was not significantly affected by treatment.

More than 85 % of children with SA are atopic, as defined by the high levels of serum IgE and positive skin tests to common aeroallergens.[28] Omalizumab significantly reduces the levels of free IgE and the high and low affinity IgE receptors expressed on basophils, mast cells and dendritic cells, thus preventing inflammatory mediator release.[29] Effectiveness is determined at 16 weeks based on quality of life questionnaires and exacerbations. IgE levels are not taken into account because free IgE levels cannot be assessed routinely yet.[15] The effectiveness reported in real life situation studies has been over 80 %, which is higher than that observed in clinical trials.[22,23] As mentioned above, in this series, omalizumab was very effective considering that it controlled asthma in all cases and exacerbations decreased significantly. It is worth noting that the assessment of effectiveness at 16 weeks of treatment is consistent with its mechanism of action based on the reduction of free serum IgE to very low or undetectable levels, with a 97 % reduction in the expression of the high affinity IgE receptor on basophils at 90 days of treatment.[15] Similarly, effectiveness parameters reach a plateau as of this moment, although effects persist after 5 years of treatment.[30]

The safety profile for omalizumab in children has been extensively assessed.[11,22] In our series, no severe adverse events were recorded during the follow-up period. Pain and erythema at the injection site were the most common adverse events; no cases of anaphylaxis were observed, which confirmed its high safety profile.

Although patients with SA are a small part of the asthma population, they account for more than 50 % of asthma-related costs. The impact on health care resources has been clearly described.[17,31] Although cost reduction was not an objective of this study, in all cases, the use of the health system was reduced, especially in terms of visits to the emergency department and hospitalizations after treatment.

Some methodological observations should be made. An advantage of this study is that data were collected in a clinical setting without interventions; therefore, results reflect the progress of patients that were not selected and treated in accordance with national and international asthma consensuses. Data were collected from the PANAG's monthly or bimonthly records with a standardized visit follow-up, which warranted the quality of assessed outcome measures. Although it cannot be ruled out that the observed improvement is partially related to the subcutaneous route compared to ICS, the population was made up of children with uncontrolled asthma, followed for many years in the PANAG, which included routine monitoring of treatment adherence.[5]

Although the prevalence of SA is low, morbidity is very high due to its frequent severe crises. In this group of children, omalizumab treatment was effective because it reduced exacerbations and managed to control asthma in children who did not achieve SA control with traditional treatment options, which provided additional information to that published in other populations. ■

REFERENCES

1. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Medicina Interna, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños ≥ 6 años. Actualización de 2016. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(6):595-6.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. [Accessed on: November 9th, 2018]. Available at: https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/.
3. Neffen H, Vallejo-Perez E, Chahuan M, Giugno E, et al. Uncontrolled Asthma in Specialized Centers in Latin America: Findings from the Asthma Control in Latin America (ASLA) Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(2) Suppl:AB206.
4. Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica - año 2014. 2016;5(58). [Accessed on: November 9th, 2018]. Available at: www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/01/Serie5Nro58.pdf.
5. Giubergia V, Fridman N, González Pena H. Evaluación del impacto de un programa de atención de niños con asma grave. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(5):382-7.
6. Bush A, Saglani S, Fleming L. Severe asthma: looking beyond the amount of medication. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(11):844-6.
7. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro MS, et al. Asma de difícil control en niños y adolescentes. Estrategias diagnóstico-terapéuticas. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72(5):403-13.

8. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010; 36(1):196-201.
9. Licari A, Castagnoli R, Panfili E, Marseglia A, et al. Update on Anti-IgE Therapy in Pediatric Respiratory Diseases. *Curr Respir Med Rev*. 2017; 13(1):22-9.
10. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(6):583-93.
11. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(6):551-6.
12. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6):1210-6.
13. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(6):1285-93.
14. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011; 364(11):1005-15.
15. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.
16. Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *Eur Respir Rev*. 2007; 16:78-84.
17. De Andrade WC, Lasmar LM, Ricci C de A, Camargos PA, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:36.
18. Rodrigo GJ, Arcos JP, Nannini LJ, Neffen H, et al. Reliability and factor analysis of the Spanish version of the asthma control test**.** *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(1):17-22.
19. Reddel H, Taylor R, Bateman ED, Boulet LP et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations: standardizing andpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1): 59-99.
20. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012; 40(6):1324-43.
21. Giubergia V, Ramírez Farías MJ, Pérez V, González A, et al. Asma grave en pediatría: resultados de la implementación de un programa especial de atención. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):105-11.
22. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters E, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1):CD003559.
23. Deschildre A, Marguet CH, Langlois C, Pin I, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015; 46(3):856-9.
24. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001; 108(2):E36.
25. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child*. 2012; 97(7):604-9.
26. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(11):1408-13.
27. Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Hovland V, Håland G, et al. Lung function trajectories from birth through puberty reflect asthma phenotypes with allergic comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4):917-23.e7.
28. Martin Alonso A, Saglani S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2017; 5:154.
29. Assayag M, Moshel S, Kohan M, Berkman N. The effect of omalizumab treatment on the low affinity immunoglobulin E receptor (CD23/fc epsilon RII) in patients with severe allergic asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39(1):36-42.
30. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, Deschildre A, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5):1431-44.
31. Szefler SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, Mink DR, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(2):110-9.e1.

Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en Terapia Intensiva

Childhood obesity: Pharmacokinetics considerations for drugs used in the Intensive Care Unit

Dr. Alejandro Donoso F.[a], Klga. Daniela Ulloa V.[a], Klga. Dina Contreras E.[a] y Dra. Daniela Arriagada S.[a]

RESUMEN

La correcta dosificación de un medicamento al inicio de la terapia es de particular relevancia para el paciente críticamente enfermo. Una dosis inadecuada puede ocasionar falla terapéutica, eventos adversos potencialmente graves y gastos innecesarios en salud.

Hoy, debido al incremento en la incidencia de obesidad infantil, el médico clínico, cada vez más, se enfrentará a esta población, por lo que es necesaria la adecuada toma de decisiones terapéuticas. El conocimiento de las alteraciones farmacocinéticas resultantes del incremento de grasa corporal es trascendental. La dosis óptima de fármacos no está totalmente definida y debe utilizarse un adecuado descriptor corporal (no existe consenso sobre cuál es el más apropiado). El objetivo de esta actualización es conocer las alteraciones farmacocinéticas que influyen en la dosificación en el paciente pediátrico obeso críticamente enfermo y, en forma particular, las referidas a los fármacos más empleados en esta población durante su estadía en Terapia Intensiva Pediátrica.

Palabras clave: *obesidad, cuidados críticos, farmacocinética, dosificación, peso corporal.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e121
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e121

a. Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Donoso F.: adonosofuentes@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-1-2018
Aceptado: 11-9-2018

Cómo citar: Donoso F A, Ulloa V D, Contreras E D, Arriagada S D. Obesidad pediátrica: consideraciones farmacocinéticas de los medicamentos utilizados en Terapia Intensiva. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(2):e121-e130.

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es una epidemia a nivel mundial.[1-3] Se describe, en la actualidad, una elevada prevalencia de niños obesos hospitalizados.[4,5] Estos presentan particularidades fisiopatológicas[6] y mayor riesgo de enfermedades crónicas. A veces, son necesarias las intervenciones médicas complejas,[7,8] por lo que el tratamiento farmacológico puede constituirse en un desafío para el profesional de la salud.[9]

Se debe considerar que una óptima dosificación farmacológica se basa tanto en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la droga empleada como en las características particulares del paciente (existencia de enfermedades asociadas) que modifiquen, eventualmente, la farmacocinética de las drogas, con el objetivo de minimizar la toxicidad y evitar niveles subterapéuticos.[10] Sin embargo, todavía existe la falta de consenso referente a las dosis adecuadas por emplear en diversas patologías.[10,11]

Los efectos de la obesidad en la dosificación farmacológica, en la población adulta, están bien documentados.[12-14] No obstante, los fármacos usados en los niños tienen una evaluación farmacocinética más limitada, en particular, en el paciente obeso y, más aún, críticamente enfermo.[15]

Las dosis de los medicamentos utilizados en pediatría se basan en los cambios que ocurren durante el normal crecimiento y desarrollo, tales como unión a proteínas, agua corporal, masa grasa, capacidad enzimática del citocromo P450 y maduración de la función renal.[10,11]

Los pacientes obesos tienen un incremento en la masa grasa corporal, en la masa magra[16] y en la proporción de agua extracelular en relación con el agua corporal total.[17] Asimismo,

en los adultos obesos, se ha descrito un aumento de la volemia, del gasto cardíaco[18] y del flujo sanguíneo renal.[19] Estas alteraciones pueden modificar parámetros farmacocinéticos, como absorción del fármaco, volumen de distribución (Vd) y depuración,[14] lo que genera consecuencias significativas en el niño obeso.[6,20]

El objetivo de esta actualización es conocer las alteraciones farmacocinéticas que influyen en la dosificación en el paciente pediátrico obeso críticamente enfermo y, en forma particular, las referidas a los fármacos más empleados en esta población durante su estadía en Terapia Intensiva Pediátrica.

Los pacientes menores de dos años fueron excluidos de estas recomendaciones dadas las particularidades fisiopatológicas de la obesidad en este grupo etario.

Alteraciones farmacocinéticas

Dada la prevalencia de la obesidad infantil, como también su impacto en la salud pública, es preocupante la escasez de recomendaciones en relación con la dosificación de medicamentos para esta población.[10,11,21-23] Los datos disponibles corresponden a reportes de casos y estudios de cohorte retrospectivos; la mayoría, con una pequeña casuística. Además, las fichas técnicas, generalmente, no señalan recomendaciones específicas.

Se han efectuado escasas revisiones sistemáticas, cuyo objetivo es la evaluación de la farmacocinética y la dosificación en el niño obeso, que han concluído que es necesaria mayor información para dosificar en forma segura y efectiva en esta población.[15,24,25]

La extrapolación de resultados a partir de estudios realizados en la población adulta ha demostrado ser inexacta en la predicción de parámetros farmacocinéticos en los niños, debido a las diferencias en la composición corporal, en la maduración de la expresión y de la actividad enzimática, como también en las diversas vías metabólicas.[12,26] Asimismo, gran parte de los estudios farmacocinéticos se realizan en pacientes no enfermos críticamente, por lo que estos resultados deben ser analizados con precaución.

El paciente obeso presenta numerosas características fisiológicas que pueden ocasionar alteraciones en la absorción (solo estudiada en los adultos), en la distribución y en el metabolismo de los fármacos.[27,28] Asimismo, se ha observado un aumento del volumen corporal, del contenido total de agua, de la masa grasa corporal, de la masa magra y del contenido mineral óseo comparado con los niños no obesos de la misma edad, talla y sexo.[16] Además, la masa magra se encuentra más hidratada en el niño obeso, lo cual se debe al incremento del agua extracelular.[16,29]

El Vd y la depuración son las variables farmacocinéticas primarias determinantes en la prescripción de un fármaco sistémico.[30] El Vd (L/kg) es un parámetro teórico y se correlaciona con la cantidad total de fármaco distribuido en el organismo y la resultante concentración plasmática, que determina la dosis de carga.

El Vd es un parámetro particular de cada individuo, que puede variar en condiciones fisiológicas (edad, sexo) y patológicas (*shock*). Es la variable más afectada por la obesidad[13] y está determinada, principalmente, por las propiedades fisicoquímicas del fármaco (coeficiente de partición lipídica y unión a proteínas plasmáticas). Los fármacos altamente lipofílicos se distribuyen de manera extensa en el tejido adiposo y, por ende, tienen un alto Vd. Debido a esto, su dosificación debe estimarse sobre la base del peso total y, potencialmente, requerirá incrementar la dosis del fármaco. En contraparte, los medicamentos hidrofílicos deben ser dosificados según el peso ideal (PI), pues permanecen en el espacio intravascular y se unen, en menor magnitud, al tejido adiposo, lo que origina un menor Vd con el potencial riesgo de sobredosificación.[24]

La depuración (ml/min o L/h) es necesaria para estimar la dosis de mantención requerida para lograr una concentración plasmática efectiva de un fármaco y está regulada por la capacidad metabólica y de perfusión orgánica, primariamente, hígado y riñones, que elimina el fármaco de manera constante, proporcional y dependiente de la concentración plasmática (cinética de primer orden o lineal).

De este modo, en el niño obeso, el Vd y la depuración están mejor representados por el peso total (PT) y el peso magro (PM), respectivamente.[31,32]

En consecuencia, algunos fármacos utilizados pueden ser administrados en dosis supra- o infraterapéuticas dependiendo del descriptor corporal utilizado, lo que conduce a la toxicidad farmacológica[33] o al fracaso terapéutico.[34,35] Recientemente, Burke et al.,[36] en un estudio de cohorte retrospectivo, comunicaron que, en los niños obesos, se administraron medicamentos anestésicos en dosis no recomendadas. De la misma forma, se ha descrito la utilización de dosis

potencialmente deletéreas durante la reanimación cardiopulmonar,[37] lo cual conlleva un peor pronóstico vital comparado.[35]

La obesidad también se asocia con un aumento significativo del tejido adiposo subcutáneo, lo que, potencialmente, podría interferir con la absorción de drogas por vía transdérmica, subcutánea o intramuscular. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados en la población adulta reportan que la absorción no difiere entre los pacientes obesos y no obesos.[14]

El efecto de la obesidad sobre la unión de diversos fármacos a proteínas o lípidos plasmáticos es incierto.[28,38] La obesidad no modifica los niveles de albúmina sérica, pero el aumento de las concentraciones de triglicéridos, lipoproteínas, colesterol y ácidos grasos libres puede influir en la afinidad de las drogas con las proteínas séricas e incrementar su concentración plasmática libre.[39]

Los cambios desarrollados en el hígado pueden modificar el metabolismo y la depuración farmacológica. La infiltración grasa y la esteatohepatitis no alcohólica son muy frecuentes en los pacientes obesos,[40] especialmente, en los adultos con obesidad mórbida.[41,42] Estas pueden alterar la morfología funcional y, secundariamente, modificar el flujo sanguíneo hepático,[43] que influye en la depuración. El efecto de la alteración del flujo hepático en el metabolismo de los fármacos en el niño obeso no está dilucidado. Asimismo, los resultados de estudios sobre la influencia de la obesidad en relación con la expresión y función de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) no son concluyentes, con excepción de CYP3A4 (principal responsable de la vía metabólica *fase I)* y CYP2E1, cuya expresión y función han sido descritas como disminuida y aumentada, respectivamente.[44] No obstante, en la actualidad, no existe evidencia experimental que demuestre el impacto del daño hepático inducido por la obesidad con respecto a la depuración.

Los efectos de la obesidad sobre la función renal,[45] por ende, la excreción de fármacos, aun es tema en discusión, especialmente, en la población infantil.[46] Se ha descrito, en el paciente obeso adulto, un aumento del tamaño renal, del flujo sanguíneo y de la tasa de filtración glomerular.[19,47] Estos factores pueden modificar la frecuencia de dosificación de los fármacos con eliminación renal para, así, obtener una determinada concentración terapéutica.[11,28] La evidencia disponible indica una mayor utilidad del uso del PM en la fórmula de Cockcroft-Gault para la estimación de la depuración de creatinina en los pacientes obesos.[48,49] Sin embargo, en los pacientes pediátricos, no existen fórmulas validadas para la estimación de la tasa de filtración glomerular.[11]

En la *Tabla 1*, se señalan los cambios fisiológicos y de composición corporal en el paciente obeso que afectan la disposición de un fármaco en el organismo.

Descriptores corporales de peso y tamaño

Aproximadamente, en el 30-50 % del peso corporal en el sujeto obeso, es masa grasa la que está pobremente vascularizada. Además, esta es la responsable del 75 % del exceso de peso, y el remanente es masa magra.[10,16,22] La gran cantidad de tejido adiposo modifica el tamaño corporal y la cuantía de agua total, los cuales pueden cambiar la farmacocinética de un determinado fármaco.

En la práctica clínica en el paciente pediátrico, los fármacos son dosificados de acuerdo con el PT (kg) o la superficie corporal (m^2), esta última, mediante el uso de la ecuación de Mosteller (SC = √ talla (cm) x peso (kg)/3600),[50] que considera, además, la eventual presencia de disfunciones orgánicas. Sin embargo, esto no es válido para el niño obeso, ya que sus proporciones de composición corporal difieren en relación con la de un niño eutrófico, por lo que deben considerarse estos cambios,[51] lo cual es difícilmente estimado a través de mediciones indirectas.

Las mediciones indirectas del tamaño y masa corporal emplean peso y talla del paciente y comprenden índice de masa corporal (IMC), área de superficie corporal (ASC), PI, PM, PT y peso ajustado (PA). Cada una de ellas son de aplicación clínica, aunque presentan limitaciones, ya que no se correlacionan perfectamente con el porcentaje de grasa corporal del niño.

Como se señaló antes, el niño obeso tiene mayor cantidad de masa magra y grasa absoluta, pero su porcentaje de tejido magro por kilo de PT es menor, mientras que el porcentaje de tejido graso es mayor.

1. Ecuaciones de tamaño corporal general

IMC: Se determina por PT dividido por altura en metros cuadrados (kg/m^2). Se correlaciona adecuadamente con las proporciones relativas de tejido adiposo en los niños y los adolescentes.[52]

ASC: Existe una relación no lineal entre el

peso y la tasa de filtración glomerular, el gasto cardíaco y el metabolismo farmacológico.[53] Sin embargo, no distingue entre la relación tejido adiposo/magro. Habitualmente, se utiliza en la dosificación de fluidoterapia y agentes quimioterapéuticos. La más utilizada en la práctica hospitalaria es la desarrollada por Mosteller.[50]

2. Ecuaciones de masa corporal

PI: Se define como el peso corporal deseable para una edad y altura en particular. Es un concepto que no puede ser directamente medido. Existen distintas maneras para estimarlo en los niños: McLaren,[54] Moore[55] y el método de IMC.[53] Este último se correlaciona con las medidas de grasa corporal y permite utilizarlo para el cálculo del PI en los pacientes de entre 2 y 20 años; es, en la actualidad, el recomendado para su cálculo.[56] Recientemente, Callaghan y Walker desarrollaron un nomograma para su cálculo.[57] En caso de que el PI del paciente sea mayor de los 40 kg, se debe utilizar la dosis de la población adulta.

PM: Es similar al concepto de masa libre de grasa (suma de órganos vitales, fluido extracelular, músculos y huesos); sin embargo, este incluye, además, la grasa acumulada en las membranas celulares, médula ósea y sistema nervioso. El niño obeso presenta un exceso de masa magra, ubicada, particularmente, en las piernas. Se ha señalado que, en promedio, un 30 % del exceso de peso presente en un niño obeso es tejido magro.[58,59] Este puede ser estimado para los niños mayores de 5 años en forma simple y rápida; no obstante, su uso debe ser validado.[57]

PA: Refleja la masa magra más una proporción de exceso de masa grasa determinada por un cofactor [PA = PI + cofactor (PT - PI)]. Este descriptor se emplea para los fármacos de distribución parcial en el tejido graso.[21] En la población infantil, su utilización es poco frecuente.[60]

En resumen, para la elección del descriptor corporal, debe considerarse la liposolubilidad del medicamento y el tipo de dosificación (carga o mantención) (*Tabla 2*).

Los descriptores corporales usados en los estudios farmacocinéticos y la práctica clínica se resumen en la *Tabla 3*.

FARMACOCINÉTICA

A continuación, se describen las consideraciones farmacocinéticas más relevantes para algunos de los fármacos con mayor uso en Terapia Intensiva.[61] Otros se mencionan exclusivamente en la *Tabla 4*.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas son drogas altamente lipofílicas. Diversos estudios han demostrado un aumento tanto en el Vd como en su vida media

Tabla 1. *Cambios fisiológicos en la población obesa y sus efectos farmacocinéticos*

	Cambio fisiológico esperado	Parámetro farmacocinético
Composición corporal		
Grasa por kg	Aumenta	Vd
Masa libre de grasa, tejido graso y mineral	Aumenta	Vd
Tejido magro	Aumenta	Vd
Proporción de agua extracelular	Aumenta	Vd
Cardiovascular		
Volumen sanguíneo	Aumenta	Vd
Gasto cardíaco	Aumenta	Vd
Proteínas plasmáticas	No cambia	Vd
Lípidos plasmáticos	Aumenta	Vd
Hepático		
Flujo sanguíneo hepático	No cambia	Depuración hepática
Actividad de la CYP	No concluyente	Depuración hepática
Gastrointestinal		
Vaciamiento gástrico	Aumenta	Biodisponibilidad
Flujo sanguíneo intestinal	Aumenta	Biodisponibilidad
Renal		
Tamaño renal	Aumenta	Depuración renal
Tasa de filtración glomerular	No concluyente	Depuración renal
Flujo sanguíneo renal	Aumenta	Depuración renal

CYP: citocromo; Vd: volumen de distribución.

de eliminación.[27,62,63] Así, cuando se utiliza una dosis intravenosa única de benzodiacepinas, esta debe ajustarse según el PT.[63,64] No obstante, por su perfil de distribución, puede alcanzar altas concentraciones rapidámente, por lo que se recomienda emplear minidosis de carga ante el riesgo de depresión respiratoria dependiente de la dosis. Por el contrario, cuando se administra en infusión continua, la dosis debe ser ajustada sobre la base del PI, debido a que su depuración total no se ve afectada por el peso corporal.

En referencia al perfil farmacocinético del midazolam en los adolescentes obesos, Van Rongen et al.,[65] sugieren que la dosis de mantención sea con una velocidad fija (mg/h) en vez de mg/kg/h.

Opioides

Los opioides más comúnmente usados en Terapia Intensiva son morfina (molécula hidrofílica) y fentanilo (opioide lipofílico derivado de fenilpiperidina). Para la morfina, se recomienda iniciar su dosificación ajustada por PI y con titulación del efecto deseado.[21,59,66,67]

El fentanilo, dada su corta vida media, permite una fácil titulación y un uso en infusión continua. El uso del PA permitiría evitar la posible acumulación debido a su alta lipofilicidad.[21,68] Shibutani et al.,[69] publicaron que la infusión basada en el PT podía causar sobredosis, mientras que la depuración se correlacionaba con la masa farmacocinética (similar al PM) y no con el PT.

No obstante, en la actualidad, no se conoce con exactitud cuál es el mejor descriptor corporal por emplear para la dosificación de agonistas opiáceos en el niño obeso, y, dado que estos fármacos presentan un estrecho rango terapéutico, se debe ser cauto en su uso.

Antibióticos

La obesidad es considerada un factor de riesgo para la falla del tratamiento antibiótico;

Tabla 2. *Descriptor corporal por utilizar según la farmacocinética y el tipo de dosificación*

Grado de liposolubilidad	Descriptor corporal utilizado para la dosis de carga	Descriptor corporal utilizado para la dosis de mantención
Fármaco lipofílico	Peso total*	Peso magro
Fármaco parcialmemte lipofílico	Peso ajustado	Peso magro
Fármaco hidrofílico	Peso ideal	Peso magro

* Ante el riesgo de toxicidad, se debe usar el peso ideal.

Tabla 3. *Descriptores corporales de tamaño y masa corporal*

Descriptor corporal de tamaño y masa corporal	Población	Fórmula	Aplicación
Término		**Definición**	
PT		Peso actual del paciente en kilos	Utilizada en la dosificación en la población pediátrica.
IMC	Mayores de 2 años	Se obtiene al dividir PT (kg)/altura^2 (m)	Categoriza el grado de obesidad. Raramente, se utiliza en la dosificación de fármacos.
PI en el adulto		Hombre: 49,9 kg + 0,89 x (talla cm – 152,4) Mujer: 45,4 kg + 0,89 x (talla cm – 152,4)	Considera la diferencia de sexo.
PI en los niños*	Mayores de 2 años	Peso deseable para talla y edad en particular. Corresponde al P50 del IMC para edad x talla^2 (cm)	Sugerida para drogas hidrofílicas y para determinar la dosis de mantención.
ASC (m^2)**	Niños y adultos	√ talla (cm) x peso (kg)/3600	Frecuente uso para quimioterapia y fluidoterapia.
PA	Principalmente adultos	PI + factor del fármaco x (PT - PI) Factor habitual 0,3-0,4	Sugerido para la dosificación de aminoglicósidos.
PM		PT - peso graso Niño: PI + 0,29 (PT - PI) Hombre: 1,10 x PT – 0,0128 x IMC x PT Mujer: 1,07 x PT – 0,0148 x IMC x PT	Considera la diferencia de sexo.

* Según el método de IMC. ** Según la ecuación de Mosteller (*N Engl J Med*. 1987;317:1098).
PT: peso corporal; PI: peso ideal; PA: peso ajustado; ASC: área de superficie corporal; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 4. *Dosis recomendada de fármaco, según el descriptor corporal para el niño obeso*[11,12,22,34,36]

Droga	Descriptor corporal	Comentarios
Antivirales		
Aciclovir	PI	Dosis máxima en el adulto 10 mg/kg/dosis c/8 horas
Antifúngicos		
Voriconazol		Dosis máxima en el adulto 300 mg/dosis
Antibióticos		
Amikacina	PA (factor 0,4)	Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 1,5 g/día
Gentamicina	PA (factor 0,4)	Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 5-7 mg/kg/día, máx. de 480 mg/día
Clindamicina	PT	Dosis máxima en el adulto 2,7 g/día
Cefalosporinas	PT	Dosis máxima en el adulto Ceftriaxona: 4 g/día Cefotaxima: 12 g/día Ceftazidima: 9 g/día Cefazolina: 8-12* g/día * Infecciones con riesgo vital
Linezolid		Dosis estándar 600 mg/12 h Dosis máxima en el adulto 1,2 g/día
Meropenem	PT	Distribución aumentada en pacientes obesos. Dosis máxima en el adulto 6 g/día (9 g/día en meningitis)
Metronidazol	PT	Dosis máxima en el adulto 2,0 g/día
Piperacilina/tazobactam	PT	Dosis máxima en el adulto 16 g/día
Quinolonas (ciprofloxacino)	PT PA (factor 0,4)	Algunos autores recomiendan PT por riesgo de no alcanzar la dosis suficiente. Dosis máxima en el adulto 1,2 g/día
Vancomicina	PT (carga y mantención)	La recomendación supone la función renal normal. Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 4 g/día
Anticonvulsivantes		
Ácido valproico	PT	Rango terapéutico amplio y monitorización de la concentración. Dosis máxima en el adulto Carga: 800 mg, Mantención: 30 mg/kg/día
Carbamazepina	PI (carga y mantención)	Las concentraciones deben ser monitorizadas.
Fenitoína	PA (carga) PI (mantención) o dosis fija de 300 mg/día	Se deben determinar los niveles plasmáticos. Dosis máxima en el adulto 2 g
Fenobarbital	PT	Se deben monitorizar los niveles.
Levetiracetam	PA	Volumen de distribución similar al agua corporal total. Dosis máxima en el adulto Carga: 2,5 g
Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam, midazolam)	PT (carga) PI (mantención)	Se debe monitorizar clínicamente.
Inótropos y vasoactivos		
Adrenalina	PI	Pequeño volumen de distribución Dosis máxima en el adulto 1 mg/dosis
Catecolaminas (dopamina, dobutamina)	PI	Titulación para lograr el efecto. Inicio rápido y vida media corta, hidrofílica y ventana terapéutica pequeña. Rango de titulación amplio.
Milrinona	PT	La farmacocinética sugiere usar la masa magra para calcular la dosis; sin embargo, existe riesgo de dosis insuficiente.
Nitroprusiato sódico	PT	La obesidad puede estar relacionada inversamente con la respuesta al medicamento. Puede requerir dosis más altas.
Anestésicos		
Dexmedetomidina	PI	Alto riesgo de bradicardia y otros efectos adversos en el paciente crítico.
Fentanilo	PI	Ajustado a 0,25.[21] Se debe monitorizar clínicamente.
Ketamina	PI	El uso del PI podría reducir los efectos adversos. Dosis máxima en el adulto intravenosa: 5 mg/kg

Metadona	PI	Dosis de mantención: 80-120 mg/día
Morfina	PI	Las dosis intermitentes pueden preferirse a la infusión continua. Se debe monitorizar clínicamente.
Propofol	PI (carga) PT (mantención)	Se debe iniciar la dosis a 2 mg/kg y luego titular.
Rocuronio	PA	Se debe evaluar la respuesta clínica y titular.
Vecuronio	PI	Valores cinéticos similares en obesos y no obesos.
Anticoagulantes		
Enoxaparina	PT	Se podrían requerir dosis sobre el 30 % de la dosis estándar al usar el peso total. Se debe evitar la dosis única si IMC > 27 kg/m^2.
Heparina	Profilaxis con dosis estándar 5000-7500 U 3 veces al día Tratamiento de TVP y PT	Para el tratamiento, podría considerarse disminuir bolo o iniciar dosificación según esquema. Ajustar según TTPa.
Antídotos		
Flumazenilo	PI	Dosis máxima en el adulto 0,2 mg/dosis (máx. acumulado: 1 mg)
Naloxona	PT	Dosis máxima en el adulto: 10 mg
Neostigmina	PA (cofactor 0,4)	Menos efectos adversos y más rápida.
Sulfato de protamina	PA (cofactor 0,4)	La dosis debería basarse en la dosis de heparina usando el PA.
Fluidos y soluciones electrolíticas		
Fluidos para el requerimiento basal	PI o ASC	
Bicarbonato de sodio	PI	Ventana terapéutica pequeña en utilización crónica.
Cloruro de sodio 10 % Amp: 1 ml = 1,7 mEq	PI	Dosis según la necesidad individual del paciente, ya sea edad, peso y niveles plasmáticos de sodio.
Cloruro de potasio 10 % Amp: 1 ml = 1,3 mEq	PI	Ventana terapéutica pequeña. VO: 20 mEq/dosis. Intravenoso: 200-400 mEq/día (si K< 2)
Gluconato de calcio	PI	Los electrolitos son iones cargados, hidrofílicos con bajos volúmenes de distribución.
Sulfato de magnesio	PI	Ventana terapéutica pequeña.
Esteroides		
Dexametasona	PT	Perfil farmacocinético similar a la prednisona.
Hidrocortisona	PT	Dosis máxima en el adulto 200-300 mg. 6 g en shock
Metilprednisolona	PI	Dosis máxima en el adulto pulso 1 g
Antiarrítmicos		
Adenosina	PI	Fármaco hidrofílico y de pequeño volumen de distribución Dosis máxima en el adulto 1.ª 6 mg/2.ª 12 mg
Atropina	PT	Gran volumen de distribución en el espacio extravascular.
Amiodarona	PT	Recomendada con precaución por la potencial disminución de la depurpación a largo plazo. Dosis máxima en el adulto. Carga: 150 mg 1,2 g/día
Lidocaína	PT (carga), PI (mantención)	Elevado volumen de distribución en obesos; sin embargo, la misma depuración en obesos y no obesos.
Diuréticos		
Furosemida	PI	Riesgo de ototoxicidad. Dosis máxima en el adulto 40 mg
Inmunosupresores		
Ciclosporina	PI	Se debe monitorizar, ya que tiene una ventana terapéutica pequeña. Los niños obesos requieren dosis de mantención más bajas.
Insulinoterapia		
Insulina cristalina	PT PI (infusión)	Dosis inicial conservadora para evitar hipoglicemia.
Broncodilatadores		
Ipratropio	PT	
Salbutamol	PT	La práctica actual lo apoya. Dosis máxima en los adultos: Nebulización: 10 mg/día Aerosol: 1,6 mg/día
Teofilina	PT (carga), PI (mantención)	Se deben determinar niveles plasmáticos. Distribución mínima al tejido adiposo. El volumen de distribución disminuye a medida que la adiposidad aumenta.

Hemocomponentes		
Hemoderivados	PI	Dosis máxima 1 U (200-300 ml)
Glóbulos rojos		
Plaquetas	PI	Dosis máxima en los adultos 5-7 concentrados de plaquetas
Plasma	PI	Dosis máxima en los adultos 10-20 ml/kg
Inmunoglobulina inespecífica	PI	Se debe usar PI cuando el PT sea > 20 % del PI.
Analgésicos		
Paracetamol	PI	Dosis máxima en los adultos 1 g/dosis - 4 g/día

PT: peso corporal total; PI: peso ideal; PA: peso ajustado; ASC: área de superficie corporal; K: potasio; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

por consiguiente, debe corroborarse una óptima dosificación ante un pobre control de infección en el paciente obeso críticamente enfermo.[70]

Betalactámicos

Los betalactámicos son, probablemente, los antimicrobianos más prescritos en pediatría. La cefazolina es un antibiótico soluble en agua, ampliamente distribuido y se elimina el 90 % inalterado por la orina. No se ha demostrado cambios en el Vd y en la depuración, lo que sugiere dosificar por PT (dosis máxima según lo recomendado en los adultos).[60]

Vancomicina

Uno de los fármacos antimicrobianos más estudiados en el niño obeso es la vancomicina.[71-75] Este antibiótico se distribuye ampliamente en fluidos y tejidos corporales, y es eliminado, sobre todo, por filtración glomerular. Los estudios farmacocinéticos en los adultos muestran una fuerte correlación entre el Vd y la depuración con el PT. Por el contrario, en la población infantil, no se han demostrado diferencias entre obesos y no obesos.[74]

Tres estudios de cohorte retrospectivos realizados en población pediátrica[71,72,75] concluyeron que el niño obeso lograba mayores concentraciones de vancomicina (valor valle) en una dosis similar de mg/kg de PT que el niño normopeso.

En los niños, el uso de 20 mg/kg de dosis de carga basado en el PT logra la obtención del objetivo terapéutico del área bajo la curva (*area under the curve*; *AUC*, por sus siglas en inglés)/concentración mínima inhibitoria (*minimum inhibitory concentration*; *MIC*, por sus siglas en inglés) > 400 para las primeras 12 horas de terapia.[76] En la actualidad, se recomienda una dosis de mantención de 60 mg/kg/día (fraccionada cada 8 h) ajustada por PT, considerando la monitorización de sus niveles terapéuticos.[74]

En los pacientes con infecciones graves, se recomienda una dosis de carga inicial de 25 a 30 mg/kg ajustada por PT para, así, alcanzar rápidamente niveles valle (15-20 mcg/ml).[77,78]

CONCLUSIONES

En la actualidad, es difícil establecer diferencias farmacocinéticas entre los niños normopeso y obesos, dados los escasos ensayos clínicos disponibles, lo que determina que nuestro conocimiento de la farmacocinética en el niño obeso sea aún limitado.

Además, debe considerarse que la mayoría de los medicamentos administrados en la población pediátrica se prescriben utilizando medidas de tamaño corporal, como el PT y la talla, asumiendo su normalidad para la edad. No obstante, no existe acuerdo referente a cuál descriptor corporal es el más adecuado para emplear en la dosificación de medicamentos para el niño obeso críticamente enfermo. Un adecuado conocimiento de este constituye un evento crucial de seguridad para el paciente.

Junto con el descriptor corporal seleccionado, siempre se deben considerar las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la obesidad que pueden predecir cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, como también la eventual existencia de disfunciones orgánicas, de interacciones farmacológicas y de enfermedades asociadas. ■

REFERENCIAS

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311(8):806-14.
2. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(5):1257-64.
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307(5):483-90.
4. Woo JG, Zeller MH, Wilson K, Inge T. Obesity identified by discharge ICD-9 codes underestimates the true prevalence of obesity in hospitalized children. *J Pediatr*. 2009; 154(3):327-31.

5. Azhdam DB, Reyhan I, Grant-Guimaraes J, Feinstein R. Prevalence and documentation of overweight and obesity in hospitalized children and adolescents. *Hosp Pediatr*. 2014; 4(6):377-81.
6. Donoso A, Córdova P, Hevia P, Arriagada D. El niño obeso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):258-67.
7. Bechard LJ, Rothpletz-Puglia P, Touger-Decker R, Duggan C, et al. Influence of obesity on clinical outcomes in hospitalized children: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2013; 167(5):476-82.
8. Hering E, Pritsker I, Gonchar L, Pillar G. Obesity in children is associated with increased health care use. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009; 48(8):812-8.
9. Kuhle S, Fung C, Veugelers PJ. Medication use in normal weight and overweight children in a nationally representative sample of Canadian children. *Arch Dis Child*. 2012; 97(9):842-7.
10. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Childh Educ Pract Ed*. 2010; 95(4):112-7.
11. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15(2):94-109.
12. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):277-304.
13. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(2):71-87.
14. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90(1):77-89.
15. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, Testoni D, et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(7):678-85.
16. Wells JC, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, et al. Body composition in normal weight, overweight, and obese children: matched case-control analyses of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(10):1506-13.
17. Chumlea WC, Schubert CM, Sun SS, Demerath E, et al. A review of body water status and the effects of age and body fatness in children and adults. *J Nutr Health Aging*. 2007; 11(2):111-8.
18. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation*. 2001; 103(6):820-5.
19. Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension*. 1998; 32(1): 144-8.
20. McPhillips HA, Stille CJ, Smith D, Hecht J, et al. Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. *J Pediatr*. 2005; 147(6):761-7.
21. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, Jorgensen J, et al. Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 72(7):542-56.
22. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther*. 2015; 37(9):1897-923.
23. Matson KL, Horton ER, Capino AC; Advocacy Committee for the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. Medication Dosage in Overweight and Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017; 22(1):81-3.
24. Sampson M, Cohen-Wolkowiez M, Benjamin D Jr, Capparelli E, et al. Pharmacokinetics of antimicrobials in obese children. *GaBI J*. 2013; 2(2):76-81.
25. Rowe S, Siegel D, Benjamin DK Jr; Best Pharmaceuticals for Children Act Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Gaps in Drug Dosing for Obese Children: A Systematic Review of Commonly Prescribed Emergency Care Medications. *Clin Ther*. 2015; 37(9):1924-32.
26. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci*. 1999; 88(1):1-7.
27. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1993; 25(2):103-14.
28. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39(3):215-31.
29. Battistini N, Virgili F, Severi S, Brambilla P, et al. Relative expansion of extracellular water in obese vs. normal children. *J Appl Physiol (1985)*. 1995; 79(1):94-6.
30. Medina-Gutiérrez A, Lugo-Goytia G. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso mórbido. *Rev Mex Anest*. 2006; 9(Supl 1):S128-30.
31. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(2):119-33.
32. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):319-30.
33. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Criti Care Med*. 1993; 21(1):111-7.
34. Medico CH, Walsh P. Pharmacotherapy in the Critically Ill Obese Patient. *Crit Care Clin*. 2010; 26(4):679-88.
35. Srinivasan V, Nadkarni VM, Helfaer MA, Carey SM, et al. Childhood obesity and survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 2010; 125(3):e481-8.
36. Burke CN, Voepel-Lewis T, Wagner D, Lau I, et al. A retrospective description of anesthetic medication dosing in overweight and obese children. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24(8):857-62.
37. Pinchevsky LE, Pesaturo KA, Smith BS, Hartman CA. Pilot comparison of three cardiopulmonary resuscitation medication dosing strategies in overweight children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15(4):282-9.
38. Rodríguez-Delgado NE, Muñoz Cuevas JH. Farmacocinética del niño obeso. *Rev Mex Anest*. 2012; 35(Supl 1):S191-4.
39. Wasan KM, López-Berestein G. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. *Arch Med Res*.1993; 24(4):395-401.
40. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(16):1221-31.
41. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(6):772-6.
42. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, Repetto G, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg*. 2003; 13(4):622-4.
43. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation*. 2003; 10(6):447-56.
44. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999; 37(1):8-19.

45. Gunta SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(10):1949-56.
46. Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(5):749-58.
47. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(6):1211-7.
48. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(7):642-8.
49. Lim WH, Lim EEM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11(3):250-6.
50. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317(17):1098.
51. Alvarez A, Brodsky J, Lemmens HJ, Morton J (eds.). Morbid obesity: perioperative management. 2nd ed. Cambridge: University Press; 2010.
52. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, et al. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001; 107(2):344-50.
53. Anderson BJ, Holford NH. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child.* 2013; 98(9):737-44.
54. McLaren DS, Read WW. Classification of nutritional status in early childhood. *Lancet.* 1972; 2(7769):146-8.
55. Moore DJ, Durie PR, Forstner GG, Pencharz PB. The assessment of nutritional status in children. *Nutr Res*. 1985; 5(8):797-9.
56. Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal body weight in children. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22(2):240-5.
57. Callaghan LC, Walker JD. An aid to drug dosing safety in obese children: development of a new nomogram and comparison with existing methods for estimation of ideal body weight and lean body mass. *Anaesthesia.* 2015; 70(2):176-82.
58. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes*. 1983; 7(2):99-107.
59. Mortensen A, Lenz K, Abildstrøm H, Lauritsen TLB. Anesthetizing the obese child. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(6):623-9.
60. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, Tsuji A, et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological and pharmacokinetic concepts. *Pharm Res.*1989; 6(6):486-91.
61. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM, Moffett BS. Assessment of inpatient admissions and top 25 medications for obese pediatric patients at two academic hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2016; 73(16):1243-9.
62. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *J Clin Pharmacol*. 1983; 23(8-9):369-76.
63. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, et al. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*. 1984; 61(1):27-35.
64. Luten R, Zaritsky A. The sophistication of simplicity... optimizing emergency dosing. *Acad Emerg Med.* 2008; 15(5):461-5.
65. Van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, et al. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(5):1185-96.
66. Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.* 2012; 108(2):193-201.
67. Graves DA, Batenhorst RL, Bennett RL, Wettstein JG, et al. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm.* 1983; 2(1):49-53.
68. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth*. 2005; 95(3):377-83.
69. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology.* 2004; 101(3):603-13.
70. Longo C, Bartlett G, Macgibbon B, Mayo N, et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(9):970-6.
71. Miller M, Miller JL, Hagemann TM, Harrison D, et al. Vancomycin dosage in overweight and obese children. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68(21):2062-8.
72. Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP, Hunstad DA. Vancomycin trough concentrations in overweight and obese children. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(12):1273-7.
73. Eiland L, Sonawane K. Vancomycin Dosing in Healthy-Weight, Overweight, and Obese Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19(3):182-8.
74. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YS, et al. Bayesian estimation of vancomycin pharmacokinetics in obese children: matched case-control study. *Clin Ther.* 2015; 37(6):1340-51.
75. Moffett BS, Kim S, Edwards MS. Vancomycin dosing in obese pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila).* 2011; 50(5):442-6.
76. Nguyen WN, Bradley JS, Capparelli EV, Wu YS, et al. Optimal Weight-based Vancomycin Dosing in Obese Children Using Bayesian Estimation. Poster session presented: Session Pharmacologic Considerations in Special Populations. 55th Interscience Conference On Antimicrobial Agents And Chemotherapy (ICAAC); 2015 Sep 17-21; San Diego, California.
77. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66(1):82-98.
78. Villena R, González CA, Nalegach ME, Vásquez A, et al. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Rev Chil Infectol.* 2014; 31(3):249-53.

Childhood obesity: Pharmacokinetic considerations for drugs used in the intensive care unit

Alejandro Donoso F., M.D.[a], *Daniela Ulloa V., Kinesiologist*[a], *Dina Contreras E., Kinesiologist*[a] *and Daniela Arriagada S., M.D.*[a]

ABSTRACT

An adequate drug dosage at treatment initiation is particularly relevant for critically ill patients. An inadequate dosage may result in therapeutic failure, potentially severe adverse events, and unnecessary health expenditures.

At present, due to the higher incidence of childhood obesity, primary care physicians are more commonly faced with this population, so they need to make appropriate therapeutic decisions. Knowledge of the resulting pharmacokinetic alterations caused by increased body fat is critical. The optimal drug dosage is not completely defined and the correct body descriptor should be used, although there is no consensus on which is the most adequate one. The objective of this update is to gain insight on pharmacokinetic alterations that affect dosage in the critically ill obese pediatric patient and, specifically, those related to the drugs most commonly used in this population during their stay in the pediatric intensive care unit.

Key words: *obesity, critical care, pharmacokinetics, dosage, body weight.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e121

To cite: Donoso F A, Ulloa V D, Contreras E D, Arriagada S D. Childhood obesity: Pharmacokinetic considerations for drugs used in the intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e121-e130.

INTRODUCTION

Childhood obesity is a worldwide epidemic.[1-3] At present, there is a high prevalence of hospitalized obese children.[4,5] These patients present their own pathophysiological characteristics[6] and a higher risk for chronic disease. Complex medical interventions are sometimes necessary;[7,8] for this reason, drug treatment may be a challenge for health care providers.[9]

An optimal drug dosage is based on both the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug and the patient's specific characteristics (presence of associated diseases), which may eventually affect drug pharmacokinetics, and this should be taken into consideration to minimize toxicity and prevent subtherapeutic levels.[10] However, there is still no consensus in relation to the adequate dosage to be used for different conditions.[10,11]

The effects of obesity on drug dosage in the adult population are well documented.[12-14] However, the pharmacokinetic assessment of drugs used in children is more limited, especially in the case of obese patients and, moreover, if they are critically ill.[15]

Drug dosage in pediatrics is based on the changes occurred during normal growth and development, such as protein binding, body water, fat mass, cytochrome P450 (CYP450) enzymatic ability, and functional maturity of the kidney.[10,11]

Obese patients have a larger amount of fat body mass and lean body mass[16] and a higher proportion of extracellular water compared to total body water.[17] In addition, an increased blood volume, cardiac output,[18] and renal blood flow have also been described in obese adults.[19] These alterations may alter pharmacokinetic parameters, such as drug absorption, volume of distribution (Vd), and clearance,[14] thus generating significant consequences on obese children.[6,20]

The objective of this update is to gain insight on pharmacokinetic alterations that affect dosage in the critically ill obese pediatric patient and, specifically, those related to the drugs most commonly used in this population during their stay in the pediatric intensive care unit (PICU).

Patients younger than 2 years old were excluded from these recommendations due to the pathophysiological characteristics typical of obesity in this age group.

a. Unit of Pediatric Critical Patients, Hospital Clínico Metropolitano La Florida, Santiago, Chile.

E-mail address:
Alejandro Donoso F., M.D.: adonosofuentes@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None

Received: 1-2-2018
Accepted: 9-11-2018

Pharmacokinetic alterations

Given the prevalence of childhood obesity, as well as its impact on public health, it is concerning that there are few recommendations in relation to drug dosage in this population.[10,11,21-23] Available data correspond to case reports and retrospective cohort studies; most included a small number of cases. Besides, data sheets usually do not point out specific recommendations.

Few systematic reviews have been done to assess pharmacokinetics and dosage in obese children, and they concluded that more information is required to establish a safe and effective dosage in this population.[15,24,25]

The extrapolation of results based on studies conducted in the adult population has proven inaccurate to predict pharmacokinetic parameters in children due to the differences in body composition, enzymatic activity and expression maturity, and the various metabolic pathways.[12,26] In addition, a large number of pharmacokinetic studies are done in patients who are not critically ill, so results should be analyzed with caution.

Obese patients have several physiological characteristics that may cause alterations in drug absorption (studied only in adults), distribution, and metabolism.[27,28] Likewise, they have shown increased body volume, total water content, fat body mass, lean body mass, and bone mineral density compared to non-obese children of the same age, height, and sex.[16] In addition, lean body mass is more hydrated in obese children, as a result of an increase in extracellular water.[16,29]

Vd and clearance are the determining primary pharmacokinetic outcome measures to be considered when prescribing a systemic drug.[30] Vd (L/kg) is a theoretical parameter correlated to the total amount of drug distributed in the body and the resulting plasma level, which determines the loading dose.

Vd is a parameter specific to each individual and may vary in physiological (age, sex) and pathological (shock) conditions. It is the outcome measure that is most affected by obesity[13] and is mostly determined by the physicochemical properties of the drug (lipid partition coefficient and plasma protein binding). Highly lipophilic drugs distribute extensively into adipose tissue and, therefore, have a high Vd. Because of this, dosage should be estimated based on total body weight and would potentially require increasing drug dosage. Conversely, hydrophilic drugs should be dosed based on ideal body weight (IBW) because they remain in the intravascular space and bind, to a lesser extent, to adipose tissue, thus generating a lower Vd and a potential risk for overdose.[24]

Clearance (mL/min or L/h) is necessary to estimate the maintenance dose required to achieve an effective drug plasma level and is regulated by metabolic and organ perfusion capacity, mainly in the liver and kidneys, which excretes the drug continuously, proportionally and in a plasma level-dependent manner (first order or linear kinetics).

This way, in obese children, Vd and clearance are better represented by total body weight (TBW) and lean body weight (LBW), respectively.[31,32]

Therefore, some drugs may be administered in a supra- or infratherapeutic dose, depending on the body descriptor used, leading to drug toxicity[33] or therapy failure.[34,35] Recently, in a retrospective cohort study, Burke et al.[36] reported that obese children received anesthetic agents at non-recommended doses. Likewise, the use of potentially harmful doses during cardiopulmonary resuscitation,[37] which leads to a worse vital prognosis,[35] has been described.

Obesity is also associated with a significant increase in subcutaneous adipose tissue, and this may potentially interfere with transdermal, subcutaneous or intramuscular drug absorption. However, most published studies conducted in the adult population reported that absorption in obese and normal weight patients is similar.[14]

The effect of obesity on plasma lipid or protein binding of several drugs is uncertain.[28,38] Obesity does not change serum albumin levels but the increase in triglyceride, lipoprotein, cholesterol, and free fatty acid levels may affect drug affinity with serum proteins and increase their free plasma level.[39]

Changes in the liver may alter drug metabolism and clearance. Fatty infiltration and non-alcoholic steatohepatitis are very frequent in obese patients,[40] especially in adults with morbid obesity.[41,42] These conditions may alter functional morphology and, secondarily, modify liver blood flow,[43] which affects clearance. The effect of an altered liver blood flow on drug metabolism in obese children is not clear yet. In addition, the outcomes of studies about the effect of obesity on CYP450 function and expression are not conclusive, except for CYP3A4 (primary responsible for phase I metabolic pathway) and CYP2E1, whose function and expression have been described to increase and reduce, respectively.[44] However, currently there is no experimental evidence that demonstrates

the impact of obesity-induced liver damage on clearance.

The effects of obesity on renal function,[45] and therefore, drug excretion, are still under discussion, especially in the pediatric population.[46] An increase in kidney size, blood flow, and glomerular filtration rate has been described in obese patients.[19,47] These factors may modify the dosing frequency of drugs excreted by the kidneys in order to achieve a specific therapeutic level.[11,28] Available evidence indicates a greater use of LBW in the Cockcroft-Gault formula to estimate creatinine clearance in obese patients.[48,49] However, there are no validated formulas to estimate the glomerular filtration rate in pediatric patients.[11]

Table 1 shows the physiological and body composition changes in obese patients that affect drug disposition in the body.

Weight and size body descriptors

Approximately 30-50 % of body weight in an obese subject is fat mass that is poorly vascularized. In addition, it is responsible for 75 % of excess weight; the rest corresponds to lean body mass.[10,16,22] The large amount of adipose tissue changes body size and the amount of total water, which may modify the pharmacokinetics of a specific drug.

In clinical practice with pediatric patients, drugs are dosed based on TBW (kg) or body surface area (BSA, m^2); in the latter case, the Mosteller formula (BSA = √ height (cm) x weight (kg)/3600)[50] is used, which also considers the possible presence of organ dysfunction. However, this is not valid for obese children because their body composition proportions are different from those of normal weight children. Therefore, these changes should be taken into consideration,[51] but they are difficult to estimate through indirect measures.

Size and body mass indirect measures use the patient's weight and height and include body mass index (BMI), BSA, IBW, LBW, TBW, and adjusted body weight (ABW). All of these measures have clinical application; however, they have limitations because they do not correlate accurately to body fat percentage in children.

As pointed out before, obese children have more lean body mass and absolute fat mass, but their percentage of lean tissue per TBW kilogram is lower, whereas the percentage of fat tissue is higher.

1. General body size equations

BMI: it is determined by TBW divided by the square of the height in meters (kg/m^2). It correlates adequately to the relative proportions of adipose tissue in children and adolescents.[52]

TABLE 1. *Physiological changes in the obese population and their effects on pharmacokinetics*

	Expected physiological change	Pharmacokinetic parameter
Body composition		
Fat per kg	Increases	Vd
Fat-free mass, fat tissue, and mineral content	Increases	Vd
Lean tissue	Increases	Vd
Proportion of extracellular water	Increases	Vd
Cardiovascular		
Blood volume	Increases	Vd
Cardiac output	Increases	Vd
Plasma proteins	No change	Vd
Plasma lipids	Increases	Vd
Hepatic		
Liver blood flow	No change	Hepatic clearance
CYP activity	Not conclusive	Hepatic clearance
Gastrointestinal		
Gastric emptying	Increases	Bioavailability
Intestinal blood flow	Increases	Bioavailability
Renal		
Kidney size	Increases	Renal clearance
Glomerular filtration rate	Not conclusive	Renal clearance
Renal blood flow	Increases	Renal clearance

CYP: cytochrome; Vd: volume of distribution.

BSA: there is a non-linear relation between weight and glomerular filtration rate, cardiac output, and drug metabolism.[53] However, it makes no distinction between adipose tissue and lean tissue. It is usually used to dose fluid therapy and chemotherapeutic agents. The Mosteller formula is the most common in hospital practice.[50]

2. Body mass equations

IBW: it is defined as the desirable body weight for a specific age and height. It cannot be measured directly. There are different methods to estimate it in children: the McLaren method,[54] the Moore method,[55] and the BMI method.[53] The latter correlates to body fat measures and can be used to estimate IBW in patients aged 2-20 years; at present, it is the recommended method to estimate IBW.[56] Recently, Callaghan and Walker developed an alignment chart to estimate it.[57] If the patient's IBW is more than 40 kg, the dose established for the adult population should be used.

LBW: it is similar to the concept of fat-free mass (sum of vital organs, extracellular fluid, muscles and bones), but it also includes the fat accumulated in cell membranes, the bone marrow, and the nervous system. Obese children have excess lean body mass, particularly in the lower limbs. It has been pointed out that, in average, 30 % of excess weight in obese children corresponds to lean tissue.[58,59] This may be estimated in children older than 5 years in an easy and quick manner; however, its use is not validated.[57]

ABW: it reflects lean body mass plus excess fat mass determined by a cofactor [ABW = IBW + cofactor (TBW - IBW)]. This descriptor is used to dose drugs with partial distribution in adipose tissue.[21]In the pediatric population, it is used infrequently.[60]

To sum up, the body descriptor selection should consider drug lipophilicity and dose type (loading or maintenance) (*Table 2*).

The body descriptors used in pharmacokinetic studies and clinical practice are summarized in *Table 3*.

PHARMACOKINETICS

Below we describe the most relevant pharmacokinetic considerations for some of the drugs most commonly used in the intensive care unit (ICU).[61] Others are exclusively mentioned in *Table 4*.

Benzodiazepines

Benzodiazepines are highly lipophilic drugs. Several studies have demonstrated that both their Vd and elimination half-life are increased.[27,62,63] Thus, when using a single intravenous benzodiazepine dose, it should be adjusted based on TBW.[63,64] However, given its distribution profile, it may reach high levels rapidly, so the recommendation is to use mini loading doses due to the risk for dose-dependent respiratory depression. On the contrary, if administered in a continuous infusion, the dose should be adjusted based on IBW because its total clearance is not affected by body weight.

In relation to the pharmacokinetic profile of midazolam in obese adolescents, Van Rongen et al.[65] suggested that the maintenance dose should be established at a fixed rate (mg/h) instead of at mg/kg/h.

Opioids

The opioids most commonly used in the ICU are morphine (hydrophilic molecule) and phentanile (lipophilic opioid derived from phenylpiperidine). In the case of morphine, the initial dosage should be adjusted by the IBW and with titration of the desirable effect.[21,59,66,67]

Phentanile, due to its short half-life, allows for an easier titration and its use as continuous infusion. The use of ABW may help to prevent the potential accumulation due to its high lipophilicity.[21,68] In a publication by Shibutani

TABLE 2. *Body descriptor to be used based on pharmacokinetics and dose type*

Degree of lipophilicity	Body descriptor used for the loading dose	Body descriptor used for the maintenance dose
Lipophilic drug	Total body weight*	Lean body weight
Partially lipophilic drug	Adjusted body weight	Lean body weight
Hydrophilic drug	Ideal body weight	Lean body weight

* To prevent the risk for toxicity, ideal body weight should be used.

TABLE 3. *Body size descriptors and body mass*

Body mass and body size descriptors	**Population**	**Formula**	**Application**
Term		**Definition**	
TBW		Patient's current weight in kilograms	Used to establish dosage in the pediatric population.
BMI	Older than 2 years old	TBW (kg) divided by height^2 (m)	Used to categorize the degree of obesity. Rarely used to establish drug dosage.
IBW in adults		Man: 49.9 kg + 0.89 x (height in cm – 152.4) Woman: 45.4 kg + 0.89 x (height in cm – 152.4)	Considers sex difference.
IBW in children*	Older than 2 years old	Desirable weight for a specific height and age. It corresponds to the P50 of BMI for age x height^2 (cm).	Suggested for hydrophilic drugs and to establish the maintenance dose.
BSA (m2)**	Children and adults	√ height (cm) x weight (kg)/3600	Frequently used for chemotherapy and fluid therapy.
ABW	Mainly adults	IBW + drug factor x (TBW - IBW) Usual factor 0.3-0.4	Suggested for aminoglycoside dosage.
LBW		TBW - fat weight Child: IBW + 0.29 (TBW - IBW) Man: 1.10 x TBW – 0.0128 x BMI x TBW Woman: 1.07 x TBW – 0.0148 x BMI x TBW	Considers sex difference.

*t** As per the BMI method. ** As per the Mosteller formula (*N Engl J Med*. 1987;317:1098).
TBW: total body weight; IBW: ideal body weight; ABW: adjusted body weight; BSA: body surface area; BMI: body mass index.

TABLE 4. *Recommended drug dose as per the body descriptor used for obese children*[11,12,22,34,36]

Drug	**Body descriptor**	**Remarks**
Antiviral agents		
Acyclovir	IBW	Maximum dose in adults 10 mg/kg/dose every 8 hours
Antifungal agents		
Voriconazole		Maximum dose in adults 300 mg/dose
Antibiotics		
Amikacin	ABW (factor 0.4)	Plasma levels should be determined. Maximum dose in adults 1.5 g/day
Gentamicin	ABW (factor 0.4)	Plasma levels should be determined. Maximum dose in adults 5-7 mg/kg/day, max. 480 mg/day
Clindamycin	TBW	Maximum dose in adults 2.7 g/day
Cephalosporins	TBW	Maximum dose in adults Ceftriaxone: 4 g/day Cefotaxime: 12 g/day Ceftazidime: 9 g/day Cefazoline: 8-12* g/day * Life-threatening infections
Linezolid		Standard dose 600 mg/12 hours Maximum dose in adults 1.2 g/day
Meropenem	TBW	Increased distribution in obese patients. Maximum dose in adults 6 g/day (9 g/day in the case of meningitis)
Metronidazole	TBW	Maximum dose in adults 2.0 g/day
Piperacillin/tazobactam	TBW	Maximum dose in adults 16 g/day
Quinolones (ciprofloxacin)	TBW ABW (factor 0.4)	Some authors recommend using TBW in case a sufficient dose is not achieved. Maximum dose in adults 1.2 g/day
Vancomycin	TBW (loading and maintenance doses)	The recommendation assumes a normal kidney function. Plasma levels should be determined. Maximum dose in adults 4 g/day

Anticonvulsant agents		
Valproic acid	TBW	Wide therapeutic range and drug level monitoring. Maximum dose in adults. Loading dose: 800 mg Maintenance dose: 30 mg/kg/day
Carbamazepine	IBW (loading and maintenance doses)	Drug levels should be monitored.
Phenytoin	ABW (loading dose) IBW (maintenance dose) or fixed dose at 300 mg/day	Plasma levels should be determined. Maximum dose in adults 2 g
Phenobarbital	TBW	Drug levels should be monitored.
Levetiracetam	ABW	Volume of distribution similar to total body water. Maximum dose in adults. Loading dose: 2.5 g
Benzodiazepines (diazepam, lorazepam, midazolam)	TBW (loading dose) IBW (maintenance dose)	Clinical monitoring is necessary.
Inotropes and vasoactive agents		
Adrenaline	TBW	Small volume of distribution Maximum dose in adults 1 mg/dose
Catecholamines (dopamine, dobutamine)	IBW	Titrate to achieve the effect. Rapid initiation and short half-life. Hydrophilic drug with a small therapeutic window. Wide titration range.
Milrinone	TBW	Pharmacokinetics suggest using lean body mass to estimate the dose; however, there is a risk for insufficient dose.
Sodium nitroprusside	TBW	Obesity may be inversely related to drug response. May require higher doses.
Anesthetic agents		
Dexmedetomidine	IBW	High risk for bradycardia and other adverse events in critically ill patients.
Phentanile	IBW	Adjusted to 0.25[21]; clinical monitoring is necessary.
Ketamine	IBW	The use of IBW may reduce adverse events. Maximum dose in adults (intravenous): 5 mg/kg
Methadone	IBW	Maintenance dose: 80-120 mg/day
Morphine	IBW	Intermittent doses may be preferred over continuous infusion. Clinical monitoring is necessary.
Propofol	IBW (loading dose) TBW (maintenance dose)	The dose should start at 2 mg/kg and then titration is required.
Rocuronium	ABW	Clinical response should be assessed and dose titration is required.
Vecuronium	IBW	Kinetic values are similar in obese and normal weight patients.
Anticoagulants		
Enoxaparin	TBW	If total body weight is used, doses above 30 % of the standard dose may be required. A single dose should be avoided if BMI > 27 kg/m^2.
Heparin	Prophylaxis with standard dose 5000-7500 U 3 times/day Treatment of deep vein thrombosis and TBW	For treatment, the bolus could be reduced or dosing may be started as per schedule. Adjust as per activated partial thromboplastin time.
Antidotes		
Flumazenil	IBW	Maximum dose in adults 0.2 mg/dose (accumulated max.: 1 mg)
Naloxone	TBW	Maximum dose in adults: 10 mg
Neostigmine	ABW (cofactor 0.4)	Less adverse events and faster action.
Protamine sulfate	ABW (cofactor 0.4)	The dose should be based on the heparin dose using ABW.
Fluids and electrolyte solutions		
Fluids for baseline requirement	IBW or BSA	
Sodium bicarbonate	IBW	Small therapeutic window when used chronically.
10% sodium chloride Vial: 1 mL = 1.7 mEq	IBW	Dose based on the patient's individual requirements, either age, weight or sodium plasma levels.
10% potassium chloride Vial: 1 mL = 1.3 mEq	IBW	Small therapeutic window. Orally: 20 mEq/dose. Intravenously: 200-400 mEq/day (if K < 2)
Calcium gluconate	IBW	Electrolytes are charged ions, hydrophilic with low volumes of distribution.
Magnesium sulphate	IBW	Small therapeutic window.

Steroids		
Dexamethasone	TBW	Pharmacokinetic profile similar to prednisone.
Hydrocortisone	TBW	Maximum dose in adults 200-300 mg. 6 g for shock
Methylprednisolone	IBW	Maximum dose in adults, pulse therapy 1 g.
Antiarrhythmics		
Adenosine	IBW	Hydrophilic drug with a small volume of distribution Maximum dose in adults, first 6 mg/second 12 mg
Atropine	TBW	Large volume of distribution into the extravascular space.
Amiodarone	TBW	Recommended with caution due to the potential reduced clearance in the long term. Maximum dose in adults. Loading dose: 150 mg 1.2 g/day
Lidocaine	TBW (loading dose), IBW (maintenance dose)	High volume of distribution in obese patients; however, clearance is the same in obese and normal weight patients.
Diuretics		
Furosemide	IBW	Risk for ototoxicity. Maximum dose in adults 40 mg
Immunosupressors		
Ciclosporin	IBW	Monitoring is required because it has a small therapeutic window. Obese children require lower maintenance doses.
Insulin therapy		
Crystalline insulin	TBW IBW (infusion)	Conservative initial dose to prevent hypoglycemia.
Bronchodilators		
Ipratropium	TBW	
Salbutamol	TBW	Supported by current practice. Maximum dose in adults: Nebulization: 10 mg/day Spray: 1.6 mg/day
Theophylline	TBW (loading dose), IBW (maintenance dose)	Plasma levels should be determined. Minimum distribution into adipose tissue. Volume of distribution decreases as adiposity increases.
Blood components		
Blood products		
Red blood cells	IBW	Maximum dose 1 U (200-300 mL)
Platelets	IBW	Maximum dose in adults 5-7 platelet concentrates
Plasma	IBW	Maximum dose in adults 10-20 mL/kg
Non-specific immunoglobulin	IBW	IBW should be used when TBW is > 20 % of the IBW.
Analgesics		
Acetaminophen	IBW	Maximum dose in adults 1 g/dose - 4 g/day

TBW: body weight total; IBW: ideal body weight; ABW: adjusted body weight;
BSA: body surface area; K: potassium.

et al.,[69] they reported that the infusion based on TBW may lead to overdose, whereas clearance correlated to the pharmacokinetic mass (similar to LBW) and not to TBW.

However, currently, there is no precise knowledge on which is the best body descriptor to establish the dosage of opioid agonists in obese children and, since these drugs have a narrow therapeutic range, they should be used with caution.

Antibiotics

Obesity is considered a risk factor for antibiotic therapy failure; therefore, an optimal dosage should be confirmed to prevent poor infection management in critically ill obese patients.[70]

Beta-lactam antibiotics

Beta-lactam antibiotics are probably the most frequently prescribed antibiotics in pediatrics. Cefazoline is a water-soluble antibiotic with wide distribution; 90 % of the dose is excreted unchanged in urine. Changes in the Vd and clearance have not been demonstrated, so the suggestion is to establish the dosage based on TBW (maximum dose as per the recommendations for adults).[60]

Vancomycin

Vancomycin is one of the most studied antibiotics in obese children.[71-75]It is widely distributed in fluids and body tissues and is mostly excreted by glomerular filtration. Pharmacokinetic studies in adults show a strong correlation between TBW and the Vd and clearance. On the contrary, in the pediatric population, no differences between obese and normal weight children have been demonstrated.[74]

Three retrospective cohort studies conducted in the pediatric population[71,72,75] concluded that obese children had higher vancomycin levels (trough level) than normal weight children at a similar dose of mg/kg of TBW.

In children, the use of a 20 mg/kg loading dose based on TBW achieves the area under the curve (AUC)/minimum inhibitory concentration (MIC) therapeutic goal of > 400 in the first 12 hours of treatment.[76] At present, the recommendation is to use a 60 mg/kg/day maintenance dose (divided in doses every 8 hours) adjusted by TBW accompanied by monitoring of therapeutic levels.[74]

For patients with severe infections, a 25-30 mg/kg initial loading dose adjusted by TBW is recommended so that trough levels are achieved rapidly (15-20 mcg/mL).[77,78]

CONCLUSIONS

Currently, it is difficult to establish the pharmacokinetic differences between normal weight and obese children because there are scarce clinical trials available, so the knowledge of pharmacokinetics in obese children is still limited.

In addition, it should be considered that most drugs administered to the pediatric population are prescribed based on body size measures, such as TBW and height, assuming that they are normal for age. However, there is no consensus on which is the most appropriate body descriptor to establish drug dosage in critically ill obese children. Such adequate knowledge is a critical safety event for patients.

In addition to the selected body descriptor, obesity-associated pathophysiological disorders that may predict changes in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics should always be taken into consideration, as well as the possible presence of organ dysfunction, drug interactions, and associated diseases. ■

REFERENCES

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311(8):806-14.
2. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(5):1257-64.
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA.* 2012; 307(5):483-90.
4. Woo JG, Zeller MH, Wilson K, Inge T. Obesity identified by discharge ICD-9 codes underestimates the true prevalence of obesity in hospitalized children. *J Pediatr.* 2009; 154(3):327-31.
5. Azhdam DB, Reyhan I, Grant-Guimaraes J, Feinstein R. Prevalence and documentation of overweight and obesity in hospitalized children and adolescents. *Hosp Pediatr.* 2014; 4(6):377-81.
6. Donoso A, Córdova P, Hevia P, Arriagada D. El niño obeso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):258-67.
7. Bechard LJ, Rothpletz-Puglia P, Touger-Decker R, Duggan C, et al. Influence of obesity on clinical outcomes in hospitalized children: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(5):476-82.
8. Hering E, Pritsker I, Gonchar L, Pillar G. Obesity in children is associated with increased health care use. *Clin Pediatr (Phila).* 2009; 48(8):812-8.
9. Kuhle S, Fung C, Veugelers PJ. Medication use in normal weight and overweight children in a nationally representative sample of Canadian children. *Arch Dis Child.* 2012; 97(9):842-7.
10. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Childh Educ Pract Ed.* 2010; 95(4):112-7.
11. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pharmacokinetics and drug dosing in obese children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010; 15(2):94-109.
12. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):277-304.
13. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(2):71-87.
14. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90(1):77-89.
15. Harskamp-van Ginkel MW, Hill KD, Becker KC, Testoni D, et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(7):678-85.
16. Wells JC, Fewtrell MS, Williams JE, Haroun D, et al. Body composition in normal weight, overweight, and obese children: matched case-control analyses of total and regional tissue masses, and body composition trends in relation to relative weight. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(10):1506-13.
17. Chumlea WC, Schubert CM, Sun SS, Demerath E, et al. A review of body water status and the effects of age and body fatness in children and adults. *J Nutr Health Aging*. 2007; 11(2):111-8.
18. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation.* 2001; 103(6):820-5.
19. Porter LE, Hollenberg NK. Obesity, salt intake, and renal perfusion in healthy humans. *Hypertension*. 1998; 32(1): 144-8.
20. McPhillips HA, Stille CJ, Smith D, Hecht J, et al. Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. *J Pediatr.* 2005; 147(6):761-7.
21. Ross EL, Heizer J, Mixon MA, Jorgensen J, et al.

Development of recommendations for dosing of commonly prescribed medications in critically ill obese children. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 72(7):542-56.
22. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther.* 2015; 37(9):1897-923.
23. Matson KL, Horton ER, Capino AC; Advocacy Committee for the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. Medication Dosage in Overweight and Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017; 22(1):81-3.
24. Sampson M, Cohen-Wolkowiez M, Benjamin D Jr, Capparelli E, et al. Pharmacokinetics of antimicrobials in obese children. *Ga BI J.* 2013; 2(2):76-81.
25. Rowe S, Siegel D, Benjamin DK Jr; Best Pharmaceuticals for Children Act Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Gaps in Drug Dosing for Obese Children: A Systematic Review of Commonly Prescribed Emergency Care Medications. *Clin Ther.* 2015; 37(9):1924-32.
26. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci.* 1999; 88(1):1-7.
27. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1993; 25(2):103-14.
28. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 39(3):215-31.
29. Battistini N, Virgili F, Severi S, Brambilla P, et al. Relative expansion of extracellular water in obese vs. normal children. *J Appl Physiol (1985).* 1995; 79(1):94-6.
30. Medina-Gutiérrez A, Lugo-Goytia G. Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso mórbido. *Rev Mex Anest.* 2006; 9(Supl 1):S128-30.
31. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58(2):119-33.
32. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CM, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51(5):319-30.
33. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Criti Care Med.* 1993; 21(1):111-7.
34. Medico CH, Walsh P. Pharmacotherapy in the Critically Ill Obese Patient. *Crit Care Clin*. 2010; 26(4):679-88.
35. Srinivasan V, Nadkarni VM, Helfaer MA, Carey SM, et al. Childhood obesity and survival after in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics*. 2010; 125(3):e481-8.
36. Burke CN, Voepel-Lewis T, Wagner D, Lau I, et al. A retrospective description of anesthetic medication dosing in overweight and obese children. *Paediatr Anaesth.* 2014; 24(8):857-62.
37. Pinchevsky LE, Pesaturo KA, Smith BS, Hartman CA. Pilot comparison of three cardiopulmonary resuscitation medication dosing strategies in overweight children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2010; 15(4):282-9.
38. Rodríguez-Delgado NE, Muñoz Cuevas JH. Farmacocinética del niño obeso. *Rev Mex Anest*. 2012; 35(Supl 1):S191-4.
39. Wasan KM, López-Berestein G. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. *Arch Med Res.*1993; 24(4):395-401.
40. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346(16):1221-31.
41. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(6):772-6.
42. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, Repetto G, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. *Obes Surg.* 2003; 13(4):622-4.
43. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation*. 2003; 10(6):447-56.
44. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(1):8-19.
45. Gunta SS, Mak RH. Is obesity a risk factor for chronic kidney disease in children? *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(10):1949-56.
46. Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(5):749-58.
47. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(6):1211-7.
48. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66(7):642-8.
49. Lim WH, Lim EEM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton).* 2006; 11(3):250-6.
50. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987; 317(17):1098.
51. Alvarez A, Brodsky J, Lemmens HJ, Morton J (eds.). Morbid obesity: perioperative management. 2nd ed. Cambridge: University Press; 2010.
52. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, et al. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics.* 2001; 107(2):344-50.
53. Anderson BJ, Holford NH. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. *Arch Dis Child.* 2013; 98(9):737-44.
54. McLaren DS, Read WW. Classification of nutritional status in early childhood. *Lancet.* 1972; 2(7769):146-8.
55. Moore DJ, Durie PR, Forstner GG, Pencharz PB. The assessment of nutritional status in children. *Nutr Res*. 1985; 5(8):797-9.
56. Phillips S, Edlbeck A, Kirby M, Goday P. Ideal body weight in children. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22(2):240-5.
57. Callaghan LC, Walker JD. An aid to drug dosing safety in obese children: development of a new nomogram and comparison with existing methods for estimation of ideal body weight and lean body mass. *Anaesthesia.* 2015; 70(2):176-82.
58. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes*. 1983; 7(2):99-107.
59. Mortensen A, Lenz K, Abildstrøm H, Lauritsen TLB. Anesthetizing the obese child. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(6):623-9.
60. Koshida R, Nakashima E, Taniguchi N, Tsuji A, et al. Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological and pharmacokinetic concepts. *Pharm Res.*1989; 6(6):486-91.
61. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM, Moffett BS. Assessment of inpatient admissions and top 25 medications for obese pediatric patients at two academic hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73(16):1243-9.
62. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *J Clin Pharmacol*. 1983; 23(8-9):369-76.
63. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, et al. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics.

Anesthesiology. 1984; 61(1):27-35.
64. Luten R, Zaritsky A. The sophistication of simplicity... optimizing emergency dosing. *Acad Emerg Med*. 2008; 15(5):461-5.
65. Van Rongen A, Vaughns JD, Moorthy GS, Barrett JS, et al. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites in overweight and obese adolescents. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(5):1185-96.
66. Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperativeintravenous morphine titration. *Br J Anaesth*. 2012; 108(2):193-201.
67. Graves DA, Batenhorst RL, Bennett RL, Wettstein JG, et al. Morphine requirements using patient-controlled analgesia: influence of diurnal variation and morbid obesity. *Clin Pharm*. 1983; 2(1):49-53.
68. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. *Br J Anaesth*. 2005; 95(3):377-83.
69. Shibutani K, Inchiosa MA Jr, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight ("pharmacokinetic mass"). *Anesthesiology*. 2004; 101(3):603-13.
70. Longo C, Bartlett G, Macgibbon B, Mayo N, et al. The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(9):970-6.
71. Miller M, Miller JL, Hagemann TM, Harrison D, et al. Vancomycin dosage in overweight and obese children. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68(21):2062-8.
72. Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP, Hunstad DA. Vancomycin trough concentrations in overweight and obese children. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(12):1273-7.
73. Eiland L, Sonawane K. Vancomycin Dosing in Healthy-Weight, Overweight, and Obese Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19(3):182-8.
74. Le J, Capparelli EV, Wahid U, Wu YS, et al. Bayesian estimation of vancomycin pharmacokinetics in obese children: matched case-control study. *Clin Ther*. 2015; 37(6):1340-51.
75. Moffett BS, Kim S, Edwards MS. Vancomycin dosing in obese pediatric patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011; 50(5):442-6.
76. Nguyen WN, Bradley JS, Capparelli EV, Wu YS, et al. Optimal Weight-based Vancomycin Dosing in Obese Children Using Bayesian Estimation. Poster session presented: Session Pharmacologic Considerations in Special Populations. 55th Interscience Conference On Antimicrobial Agents And Chemotherapy (ICAAC); 2015 Sep 17-21; San Diego, California.
77. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66(1):82-98.
78. Villena R, González CA, Nalegach ME, Vásquez A, et al. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. *Rev ChilInfectol*. 2014; 31(3):249-53.

Moduladores CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. Revisión

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review

Dra. Diana De la Hoz[a], Dra. Milena Villamil Osorio[a,b] y Dra. Sonia M. Restrepo-Gualteros[a,b]

RESUMEN

Los moduladores *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) representan el presente y el futuro del manejo farmacológico para los pacientes con fibrosis quística. El objetivo de esta publicación es realizar una revisión de esta opción terapéutica. Se revisaron artículos científicos consultando las bases de datos MedLine, información disponible a través de la página oficial Cystic Fibrosis Foundation, desde 2009 hasta 2018, en el idioma inglés. Sin restricciones respecto al tipo de estudio, se seleccionaron 12 artículos que incluyeron información sobre el estado actual de la investigación sobre moduladores CFTR. Actualmente, están aprobados por la Food and Drug Administration tres moduladores: ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor y tezacaftor + ivacaftor, y hay otros 11 en diferentes fases de estudio. La terapia con moduladores CFTR es una realidad en desarrollo que apunta al máximo objetivo de la medicina personalizada y que promete mejorar la calidad de vida de pacientes con fibrosis quística.

Palabras clave: *fibrosis quística, mutación, terapia, regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística*.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e131
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e131

Cómo citar: De la Hoz D, Villamil Osorio M, Restrepo-Gualteros Sl. Moduladores CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*): presente y futuro en la terapia de fibrosis quística. Revisión. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e131-e136.

a. Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Pediatría, Bogotá DC, Colombia.
b. Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia, Bogotá DC, Colombia.

Correspondencia:
Dra. Diana De la Hoz:
dcdeg@unal.edu.co

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2018
Aceptado: 20-10-2018

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los pacientes con fibrosis quística (FQ) ha mejorado en los últimos 30 años. En esta enfermedad, existe un defecto del gen que codifica para la proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), que cumple la función de servir como canal transmembrana de iones cloro. Cada día, se conoce más del funcionamiento de esta proteína, lo que ha permitido dirigir las herramientas terapéuticas en función de su restauración.[1,2]

Los moduladores de CFTR se han encontrado como el presente y el futuro de la terapia farmacológica para los pacientes con FQ. En 2012, se dio la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) del ivacaftor, y, desde entonces, se dispone de un mayor número de fármacos que se encuentran en estudio y que apuntan a la corrección del defecto proteico en diferentes puntos.

PROTEÍNA *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

La proteína CFTR es una glicoproteína de 1480 aminoácidos, compuesta de 5 dominios: dos dominios transmembrana, dos sitios de unión de nucleótidos y un dominio regulador.[2]

Hasta el momento, se han descrito más de 1700 mutaciones causantes de FQ, agrupadas en clases:

- Mutación clase I: Es un defecto cuantitativo, que no permite una adecuada longitud de la proteína, y resulta, por lo tanto, en una proteína truncada; el mecanismo es la formación de codones de detención. De estas, la más común es la mutación G542X.[2-4]
- Mutación clase II: Es un defecto cuantitativo, con producción de una proteína con mal plegamiento, que no alcanza la superficie al

sufrir degradación intracelular. La mutación F508 es la más representativa de esta clase.[2-4]
- Mutación clase III: Es un defecto cualitativo. No hay respuesta a la estimulación por la monofosfato adenosín ciclasa. La mutación G551D es la más común de este tipo.[2-4]
- Mutación clase IV: Defecto cualitativo con una proteína correctamente localizada, pero con un error en la conductancia. R117H es la más común.[2-4]
- Mutación clase V: Se muestra con una cantidad reducida de CFTR en la membrana.[2-4]
- Mutación clase VI: Aumento del recambio de CFTR funcionales en la membrana.[2-4]

MODULADORES *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

Desde hace 10 años, ha cambiado significativamente la terapéutica de FQ, con el surgimiento de moduladores CFTR, basados en la función de la proteína alterada según los 6 tipos de mutaciones descritos, que se consideran el ideal de la medicina personalizada, según la cual la utilización del fármaco depende de la genotipificación del defecto (*Tabla 1*).[1-4]

AGENTES *Read Through*

Las mutaciones de parada prematura o *nonsense* constituyen el 5-10 % de todas las mutaciones de *CFTR* y se enmarcan dentro de la clase I. Los medicamentos conocidos como agentes *Read Through* actúan como agentes de la lectura a través del ribosoma y suprimen los codones de parada prematura, lo que permite obtener una proteína de longitud normal que pueda ser transportada a la superficie.[2,3]

Dentro de este grupo, se estudió, inicialmente, el efecto de aminoglucósidos en bajas dosis (la gentamicina cuenta con mayor evidencia) y se demostró una reducción significativa de la diferencia del potencial nasal. Sin embargo, se considera que los beneficios clínicos se ven limitados por la necesidad de aplicación intravascular o intramuscular, como también por la falta de potencia y toxicidad renal.[2,3]

Ataluren (PCT124) fue un medicamento diseñado, inicialmente, como agente *Read Through*, pero los resultados no fueron los esperados. En 2016, se consideró que la evidencia disponible no permitía determinar el efecto en los pacientes y, el 3 de marzo de 2017, se anunció que la compañía que trabajaba en su desarrollo lo suspendió, dado que, en el ensayo clínico fase 3, no mostró una mejoría significativa en la función pulmonar ni en la disminución de las exacerbaciones. Este ensayo se había iniciado en 2015 con pacientes con una mutación del grupo clase I.[5,6]

Hasta la fecha, no hay medicamentos disponibles para la mutación clase I, la cual está presente en alrededor del 10 % de los pacientes con FQ.[5,6]

POTENCIADORES *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

El fármaco representativo de este grupo es el ivacaftor, identificado a través de un proceso de selección de alto rendimiento entre más de 228 000 compuestos, con el que, posteriormente, se trabajó para conseguir un perfil farmacocinético adecuado.[3,7]

En células de epitelio bronquial humano con mutaciones G551D/F508del, ivacaftor ha demostrado un aumento de la superficie líquida a niveles equivalentes a, aproximadamente, la mitad del nivel observado en células no-fibrosis quística (no-FQ), como también un aumento de la frecuencia de movimiento ciliar hasta cerca de los valores normales.[7]

Tabla 1. *Clases de mutaciones y ejemplo de terapia*

	Clase I	**Clase II**	**Clase III**	**Clase IV**	**Clase V**	**Clase VI**
Tipo de mutación	No se sintetiza la proteína *Nonsense*, *frameshift*.	Defecto de plegamiento *Missense*, deleción.	Defecto de apertura del canal *Missense*, cambio de aminoácidos.	Defecto de transporte de iones *Missense*, cambio de aminoácidos.	Descenso de síntesis de proteínas *Splicing*.	Descenso de la vida media de la proteína *Missense*, cambio de aminoácidos.
Terapia	Terapia génica	Lumacaftor, Ivacaftor, Tezacaftor Terapia génica	Ivacaftor Terapia génica	Ivacaftor Terapia génica Tezacaftor (mutaciones específicas)	Terapia génica Tezacaftor mutaciones específicas)	Terapia génica

Entre los estudios de ivacaftor, se resaltan dos, ambos doble ciego, controlados, aleatorizados, fase III, que son el ENVISION y el STRIVE. En ambos, se observó una reducción significativa del cloro en sudor. Así, también se documentaron aumentos absolutos de volumen espiratorio forzado previsto en el primer segundo (VEF1) del 10,4 % (STRIVE) y del 10,7 % (ENVISION). Ivacaftor también produjo una reducción significativa del 55 % en las exacerbaciones pulmonares en STRIVE. Un estudio posterior, el PERSIST, que incluyó a 144 adolescentes/adultos y a 48 niños que presentaban la mutación G551D y que, previamente, habían sido formulados con ivacaftor como parte de STRIVE y ENVISION, demostró una mejoría sostenida de la función pulmonar, el peso y las exacerbaciones pulmonares hasta las 144 semanas de tratamiento.[3,4]

Cabe notar que el efecto benéfico de ivacaftor no se limita a la mutación G551D, sino que se extiende a un número amplio de mutaciones, que incluyen G551S, G1349D, G1244E, G970R, G178R, S549N, S549R, S1251N y S1255P, entre otras. Este efecto potenciador abarca, a su vez, incluso mutaciones de otras clases, como es el caso de las mutaciones clase IV, R117H y D1152H, en las que ha demostrado una respuesta favorable.[4]

En mayo de 2017, la FDA aprobó el uso de este medicamento para 23 mutaciones más, en los que los estudios evidenciaron beneficio. Actualmente, está evaluando su uso en pacientes con 6 mutaciones más incluidas en el grupo V (para la totalidad de este grupo, aún no se ha desarrollado ningún medicamento específico).[8]

CORRECTORES *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - TERAPIA COMBINADA

Estos medicamentos están diseñados para aumentar la cantidad de proteína "funcional" que alcanza la membrana apical celular. En este grupo, el objetivo son las mutaciones clase II, como F508del.[2,3]

El lumacaftor (VX-809) es una molécula, cuyos estudios iniciales *in vitro* evidenciaron una mejoría de la maduración del CFTR en 7,1 veces, que se acompañó de una mejoría en 5 veces del transporte de cloro. Parecería que lumacaftor actúa a nivel del primer dominio transmembrana (*Membrane Spanning Domain*; MSD, por sus siglas en inglés), lo que da lugar a una corrección parcial del defecto de plegamiento del CFTR, mediante la mejora de la interacción entre los dominios transmembrana MSD1 y MSD2 y el dominio de unión de nucleótidos NBD1 (*nucleotide-binding domains*).[4] Este medicamento en monoterapia no demostró diferencias significativas en cuanto a los valores de la prueba del sudor, el VEF1, el cuestionario de síntomas pulmonares de FQ (*Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in Adolescents and Adult,* CFQ-R) ni en la diferencia de potenciales nasales.[9]

Uno de los primeros estudios en demostrar la eficacia de la terapia combinada incluyó tres cohortes sucesivas; la cohorte 1 incluyó a 64 participantes homocigotos para la mutación F508del, y las cohortes 2 y 3 incluyeron, en total, a 124 pacientes tanto homocigotos como heterocigotos para la misma mutación. El tratamiento con lumacaftor + ivacaftor (L + I) disminuyó la concentración media de cloro en sudor en 9,1 mmol/l ($p < 0,001$) en la cohorte 1; en las cohortes 2 y 3, la concentración de cloro en sudor no disminuyó significativamente. A su vez, en los pacientes homocigotos (en especial, de la cohorte 2), se observó una mejoría del VEF1 ($p = 0,013$), cambio que no se presentó en el grupo de pacientes heterocigotos para la misma mutación. Finalmente, se concluyó que la terapia combinada mejoraba el VEF1 de pacientes con FQ que eran homocigotos para F508del, con un efecto modesto sobre la concentración de cloro en sudor.[10]

Los resultados de los estudios TRAFFIC y TRANSPORT fueron publicados en 2015 y documentaron la seguridad y eficacia de la terapia combinada. Incluyeron a 1108 pacientes mayores de 12 años homocigotos para la mutación F508del. El punto final primario fue el cambio absoluto del VEF1 en la semana 24. En ambos estudios, hubo mejoras significativas en el punto final primario; la diferencia entre la terapia combinada y el placebo con respecto al cambio del VEF1 previsto varió de 2,6 a 4,0 puntos porcentuales ($p < 0,001$). La tasa de exacerbaciones pulmonares fue del 30 % al 39 % más baja en los grupos de L + I que en el grupo de placebo.[11]

Un estudio observacional multicéntrico evaluó los efectos de la administración de la combinación de L + I, midiendo la cantidad de eventos adversos, la interrupción del tratamiento, el VEF1 y el índice de masa corporal (IMC) un mes y tres meses después del inicio de lumacaftor + ivacaftor, en adultos con FQ y VEF1 por debajo del 40 % del pronosticado. El estudio demostró que los pacientes que utilizaron la combinación L + I presentaron eventos adversos en el 51 % de los casos, que causaron que, por

lo menos, el 24 % suspendiera el tratamiento. No obstante, quienes continuaron el manejo con lumacaftor + ivacaftor presentaron una mejoría significativa del VEF1 (+ el 3,19 % a los 3 meses), que fue comparable a lo observado en pacientes reclutados en estudios clínicos de fase 3 y que podría tener muy buenos resultados, incluso en pacientes con VEF1 ≤ 30.[12]

Tezacaftor es otro modulador que facilita el procesamiento y transporte intracelular de CFTR para aumentar la cantidad de proteína entregada a la superficie de la célula, lo que facilita la acción de ivacaftor y que, además, parece tener un perfil de seguridad mejorado en comparación con lumacaftor. En noviembre de 2017, se publicaron dos estudios fase 3 que demostraron la eficacia y seguridad de la combinación tezacaftor + ivacaftor (T + I).[13,14]

El estudio EVOLVE se realizó con 510 pacientes homocigotos para la mutación F508del. El cambio absoluto y relativo en el porcentaje del VEF1 a favor de T + I sobre el placebo fue de 4 y 6,8 puntos porcentuales, respectivamente, y la tasa de exacerbación pulmonar fue un 35 % menor en el grupo T + I comparada con el grupo placebo (p = 0,005).[13]

En el estudio EXPAND, con 248 pacientes mayores de 12 años, se incluyeron mutaciones heterocigotas para F508del y una mutación *CFTR* asociada a la función residual del canal. Se analizaron las intervenciones en grupos de pacientes, 162 para tezacaftor-ivacaftor, 157 para ivacaftor solo y 162 para placebo. El cambio del VEF1 (desde el valor basal hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8) fue de 6,8 puntos porcentuales para T + I y de 4,7 puntos porcentuales para ivacaftor solo (p < 0,001 para ambas comparaciones). Los puntajes en el CFQ-R también favorecieron significativamente a los grupos de tratamiento activo. La incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de intervención.[14] La combinación tezacaftor + ivacaftor fue aprobada por la FDA en febrero de 2018 para su uso en pacientes con mutación homocigota F508del o una sola copia de 26 mutaciones específicas con actividad residual de la proteína.[15]

EL DESAFÍO DE CREAR MODULADORES *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

Hasta la fecha, existen tres moduladores CFTR aprobados para su uso en niños (ivacaftor, ivacaftor + lumacaftor y tezacaftor + ivacaftor) y otros 11 que se encuentran aún en desarrollo, pero ¿cuál es la razón por la que no hay una mayor disponibilidad de moduladores CFTR? La respuesta se centra en la dificultad que, ciertamente, significa llevar a cabo cada una de las fases de estudio, desde la fase preclínica hasta los estudios de fase tardía.

Fase preclínica, la primera tarea

La implementación terapéutica de moduladores CFTR requiere del estudio genético del defecto de la proteína, el cual, muchas veces, no se encuentra al alcance de todos los pacientes o incluso para los sistemas de salud.[16]

- Cuando se va a probar un nuevo modulador, cuya mutación objetivo ya ha sido testeada para otro fármaco, se enfrenta la dificultad de comparaciones placebo-controladas a largo plazo.[16]
- Los moduladores deben ser sometidos a una evaluación preclínica que compruebe que su actividad observada se asocia con una modulación de CFTR que, probablemente, sea igual o supere las terapias aprobadas en la actualidad para contar con el apoyo económico o crear inquietud por parte de la comunidad de pacientes, que, para el caso de FQ, ha movilizado un gran interés sobre la investigación de nuevas terapias.[16]

Estudios de fase temprana, biomarcadores y seguridad

- La evaluación de seguridad debe demostrar que todos los componentes y las cantidades utilizadas son indispensables para obtener la eficacia correspondiente al régimen y dosis sugeridas del modulador en estudio.[16]
- Los biomarcadores utilizados deben ser seleccionados de manera que permitan la menor muestra de sujetos posible y que puedan predecir un efecto clínicamente importante en estudios posteriores con una muestra más grande. Al respecto, en la actualidad, se utilizan 3 biomarcadores, la diferencia de potencial nasal, cloro en sudor y pH duodenal, de los cuales el cloro en sudor parece ser el más sensible y de mejor alcance para su realización.[16]
- La medición de cloro en sudor tiene atributos relevantes: está estandarizado, no es invasivo, tiene baja variabilidad (clave para su extrapolación a poblaciones de mayor número) y es muy sensible. A pesar de no ser predictivo de valores VEF1 en individuos,

sí existe evidencia fuerte que lo relaciona con cambios substanciales de VEF1 a nivel poblacional.[16]

- Un estudio publicado en 2017 propuso que la restauración funcional del canal CFTR, medida en cultivos de epitelio nasal humano podía predecir beneficios clínicos a largo plazo. El estudio utilizó los biomarcadores de diferencia de potencial nasal y expresión de CFTR (medida por fluorescencia) en cultivos de epitelio nasal humano en lugar de cultivos de epitelio bronquial. El resultado demostró que el nivel de corrección de CFTR se correlacionó significativamente con el cambio del VEF1 a los 6 meses en 8 pacientes tratados con moduladores de CFTR.[17]

Estudios de fase tardía, demostración de eficacia clínica

- Los investigadores deben desarrollar los estudios ajustándose a la ética, sobre todo, en los casos en los cuales ya existe una terapia aprobada como *standard of care*, y la discusión se centra en si se deben llevar a cabo estudios placebo-controlados. Esto se debe a que los estudios de comparación activa pueden realizarse solo después de determinar que no hay una población sin manejo previo (naíf), para la cual se podría llevar a cabo un ensayo controlado con placebo (por ejemplo: las poblaciones internacionales para las que el fármaco no está aprobado o disponible). Adicionalmente, pueden desarrollarse cuando los pacientes o los médicos tratantes no se oponen a que un caso dado pueda ser retirado del tratamiento de referencia actual y asignado a placebo durante un período determinado.[16]
- Cuando la decisión se incline a un estudio de comparación activa, existen tres nuevos desafíos que enfrentar: I) Se requiere un tamaño de muestra más grande en comparación a los ensayos placebo-controlado; II) Los posibles costos en los que se incurre para la adquisición y el cegamiento del comparador activo (*blinding*); III) Un grupo de comparación que es menos claro para la interpretación de los datos de seguridad.[16]
- El objetivo principal de estos estudios será un cambio significativo de las pruebas de función pulmonar, lo que bien podría considerarse un reto importante.[16]

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LOS MODULADORES *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*?

El estado actual de las investigaciones de moduladores CFTR se encuentra ampliamente descrito en la página de la *Cystic Fibrosis Foundation*, en donde aparecen, además de los tres moduladores ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor y tezacaftor + ivacaftor, otros 11 en diferentes fases de estudio.

- Dos en fase 3:
  Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor + VX445
  Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor + VX659
- Cinco más en fase 2: QBW251, FDL169, GLPG2222, PTI428 (amplificador), vx561.
- Y 4 últimos en fase 1: PTI801, PTI808, QR010, MRT2005.

CONCLUSIÓN

Existe un gran compromiso por parte de la comunidad científica en el mundo para el estudio de nuevos tratamientos en pacientes con FQ. La terapia con moduladores CFTR es una realidad en desarrollo que tiene como objetivo la medicina personalizada, que atiende muy específicamente la genética de cada individuo con FQ que es candidato a tratamiento. Hasta el momento, se han encontrado medicamentos que representan un desafío en la práctica clínica, con la esperanza de tener mejores resultados en un futuro. ■

Agradecimientos

Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de la Misericordia.

REFERENCIAS

1. Zemanick E, Ong T, Daines C, Dellon E, et al. Highlights from the 2015 North American Cystic Fibrosis Conference. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(6):650-7.
2. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65.
3. Solomon S, Marshall S, Ramsey B, Rowe S. Breakthrough Therapies: Cystic Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(Suppl 40):S3-13.
4. Barry P, Ronan N, Plant B. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators: The End of the Beginning. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):287-98.
5. Aslam AA, Higgins C, Sinha IP, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD012040.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Drug Company Ends Ataluren Program for CF Nonsense Mutations (Bethesda: March 3, 2017) [Internet]. [Consulta: 4 de junio de 2017]. Disponible en: www.cff.org/News/News-Archive/2017/Drug-Company-Ends-Ataluren-Program-for-CF-Nonsense-Mutations/.

7. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18825-30.
8. Cystic Fibrosis Foundation. FDA Approves Ivacaftor for 23 Additional CFTR Mutations (Bethesda: May 17, 2017) [Internet]. [Consulta: 5 de junio de 2017]. Disponible en: www.cff.org/News/News-Archive/2017/FDA-Approves-Ivacaftor-for-23-Additional-CFTR-Mutations/.
9. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del- CFTR mutation. *Thorax*. 2012;67(1):12-8.
10. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):527-38.
11. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220-31.
12. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):388-91.
13. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-23.
14. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2024-35.
15. Cystic Fibrosis Foundation. FDA Approves New CFTR Modulator Treatment for Cystic Fibrosis (Bethesda: Feb 12, 2018) [Internet]. [Consulta: 12 de julio de 2018]. Disponible en: https://www.cff.org/News/News-Archive/2018/FDA-Approves-New-CFTR-Modulator-Treatment-for-Cystic-Fibrosis/.
16. Mayer-Hamblett N, Boyle M, VanDevanter D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71(5):454-61.
17. Pranke IM, Hatton A, Simonin J, Jais JP, et al. Correction of CFTR function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by CFTR modulators. *Sci Rep*. 2017;7(1):7375.

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review

Diana De la Hoz, M.D.[a], *Milena Villamil Osorio, M.D.*[a,b] *and Sonia M. Restrepo-Gualteros, M.D.*[a,b]

ABSTRACT

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators are the present and future of drug management for patients with cystic fibrosis. The objective of this article is to review this therapeutic option. Scientific articles were reviewed by searching the MedLine database, which is available through the Cystic Fibrosis Foundation's official website, from 2009 to 2018, in English. Twelve articles about the current status of research in CFTR modulators were selected without restrictions regarding the type of study. To date, the United States Food and Drug Administration has approved three modulators: ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor, and tezacaftor + ivacaftor, while other 11 drugs are being studied in different investigation phases. CFTR modulator therapy is a developing reality aimed at the highest goal of personalized medicine and promises to improve the quality of life of cystic fibrosis patients.

Key words: *cystic fibrosis, mutation, therapy, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e131

To cite: De la Hoz D, Villamil Osorio M, Restrepo-Gualteros SM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e131-e136.

a. Universidad Nacional de Colombia, Department of Pediatrics, Bogotá DC, Colombia.
b. Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia, Bogotá DC, Colombia.

E-mail address:
Diana De la Hoz, M.D.: dcdeg@unal.edu.co

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-20-2018
Accepted: 10-20-2018

INTRODUCTION

The survival of cystic fibrosis (CF) patients has improved in the past 30 years. This disease entails a defect in the gene that codes a protein called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), which serves as a chloride ion transmembrane channel. More knowledge on how this protein works is gained every day, and this has guided the development of therapeutic tools based on its restoration.[1,2]

CFTR modulators have been depicted as the present and future of drug therapy for CF patients. In 2012, the United States Food and Drug Administration (FDA) approved ivacaftor. Since then, more drugs aimed at correcting the protein defect at different points have been under study.

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator PROTEIN

The CFTR protein is a 1480-amino acid glycoprotein comprised of 5 domains: 2 transmembrane domains, 2 nucleotide-binding domains, and 1 regulatory domain.[2]

To date, more than 1700 CF-causative mutations have been identified, grouped as follows:

- Class I mutation: This is a quantitative defect that prevents an adequate protein length, therefore resulting in a truncated protein; the mechanism corresponds to stop codon formation. The G542X mutation is the most common in this class.[2-4]
- Class II mutation: This is a quantitative defect with a protein folding problem that does not reach the surface because it suffers intracellular breakdown. The F508 mutation is the most common in this class.[2-4]
- Class III mutation: This is a qualitative defect. There is no response to cyclic adenosine monophosphate stimulation. The G551D mutation is the most common in this class.[2-4]
- Class IV mutation: This is a qualitative defect with a correctly localized protein but with an error in conductance. The R117H mutation is the most common one.[2-4]
- Class V mutation: It is seen as a reduced amount of CFTR at the membrane.[2-4]

- Class VI mutation: There is an increase in the exchange of functional CFTR at the membrane.[2-4]

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator MODULATORS

For the past 10 years, CF therapy has changed significantly with the emergence of CFTR modulators based on altered protein function as per the 6 mutation types described above. CFTR modulators are considered the ultimate goal of personalized medicine, according to which drug use depends on defect genotyping (*Table 1*).[1-4]

Read-Through AGENTS

Premature termination or nonsense mutations account for 5-10 % of all *CFTR* mutations and are class I. Ribosomal read-through agents are a type of drugs that suppress premature termination codons, thus allowing to obtain a normal length protein that may be transported to the surface.[2,3]

Initially, the effect of low-dose aminoglycosides was studied in this group (the largest amount of evidence corresponds to gentamicin) and a significant reduction in the nasal potential difference was demonstrated. However, clinical benefits are limited due to the need of intravascular or intramuscular administration, the development of kidney toxicity, and the lack of power.[2,3]

Ataluren (PTC124) was a drug initially designed as a read-through agent but results were not as expected. In 2016, it was considered that the available evidence was insufficient to determine its effect on patients; on March 3rd, 2017, the company working on it announced it had stopped its development because no significant improvement in pulmonary function or in exacerbation reduction had been observed in the phase 3 clinical trial. The trial had started in 2015 with patients who had a class I mutation.[5,6]

To date, there are no drugs available for class I mutations, which are present in approximately 10 % of CF patients.[5,6]

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator POTENTIATORS

Ivacaftor is the representative drug in this group. It was identified through a high performance selection process out of more than 228 000 compounds, which was then used to achieve an adequate pharmacokinetic profile.[3,7]

In human bronchial epithelial cells with G551D/F508del mutations, ivacaftor has demonstrated to increase the liquid surface to levels similar to approximately half of the level observed in non-CF cells as well as the frequency of ciliary movement up to near normal values.[7]

Among ivacaftor studies, it is worth noting two phase 3 randomized, double-blind, controlled studies: ENVISION and STRIVE. Both studies showed a significant reduction in sweat chloride. In addition, they showed an absolute increase in forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) of 10.4 % (STRIVE) and 10.7 % (ENVISION). Ivacaftor also caused a significant reduction of 55 % in pulmonary exacerbations in the STRIVE study. A subsequent study, called PERSIST, included 144 adolescents/adults and 48 children with the G551D mutation who had been previously treated with ivacaftor as part of the STRIVE and ENVISION studies, and demonstrated a sustained improvement of pulmonary function, weight, and pulmonary exacerbations up to 144 weeks of treatment.[3,4]

It is worth noting that the beneficial effect of ivacaftor is not limited to the G551D mutation; it extends to a wide number of mutations, including

TABLE 1. *Class mutations and therapy examples*

	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI
Mutation type	No protein synthesis Nonsense, frameshift.	Folding defect Missense, deletion.	Channel opening defect Missense, Amino acid change.	Ion transport defect Missense, Amino acid change.	Protein synthesis reduction Splicing.	Protein half-life reduction Missense, Amino acid change.
Therapy	Gene therapy	Lumacaftor, Ivacaftor, Tezacaftor Gene therapy	Ivacaftor Gene therapy	Ivacaftor Gene therapy Tezacaftor (specific mutations)	Gene therapy Tezacaftor (specific mutations)	Gene therapy

G551S, G1349D, G1244E, G970R, G178R, S549N, S549R, S1251N, and S1255P, among others. In turn, such potentiating effect even comprises other class mutations, such as class IV mutations R117H and D1152H, which have shown a favorable response.[4]

In May 2017, the FDA approved this drug for 23 other mutations for which studies demonstrated a benefit. At present, its use is being studied in patients with 6 other mutations included in class V (no specific drug has been developed yet for all mutations in this group).[8]

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CORRECTORS - COMBINED THERAPY

These drugs are designed to increase the amount of "functional" protein that reaches the apical cell membrane. The target of this group of drugs are class II mutations, such as F508del.[2,3]

Lumacaftor (VX-809) is a molecule that evidenced, in *in vitro* studies, a 7.1-fold improvement in CFTR maturation together with a 5-fold improvement in chloride transport. It appears that lumacaftor acts at the level of the first transmembrane domain (*membrane-spanning domain*, MSD), which leads to a partial correction of the CFTR folding defect by improving interaction between the MSD1 and MSD2 transmembrane domains and the NBD1 nucleotide-binding domain.[4] Lumacaftor monotherapy did not show significant differences in the sweat test, FEV_1 values, the Revised Cystic Fibrosis Quality of Life Questionnaire in Adolescents and Adults (CFQ-R) or the nasal potential difference.[9]

One of the first studies that demonstrated the effectiveness of a combined therapy included three successive cohorts; cohort 1 included 64 patients homozygous for F508del mutation, whereas cohorts 2 and 3 included a total of 124 patients both homozygous and heterozygous for the same mutation. Treatment with lumacaftor + ivacaftor (L + I) reduced the mean level of sweat chloride in 9.1 mmol/L ($p < 0.001$) in cohort 1 but did not cause a significant reduction in cohorts 2 and 3. In turn, homozygous patients (especially those in cohort 2) showed an improvement in FEV_1 ($p = 0.013$), but this change was not observed in patients who were heterozygous for the same mutation. Finally, it was concluded that the combined therapy improved FEV_1 in CF patients homozygous for the F508del mutation, with a moderate effect on the level of sweat chloride.[10]

The results of the TRAFFIC and TRANSPORT studies were published in 2015 and documented the safety and effectiveness of the combined therapy. These studies included 1108 patients older than 12 years who were homozygous for the F508del mutation. The primary endpoint was an absolute change in FEV_1 at week 24. Both studies showed significant improvements in the primary endpoint; the difference between the combined therapy and placebo in terms of change in the expected FEV_1 ranged from 2.6 to 4.0 percentage points ($p < 0.001$). The rate of pulmonary exacerbations was 30-39 % lower in the group treated with L + I than in the placebo group.[11]

An observational, multicenter study assessed the effects of the combined therapy with L + I by measuring the number of adverse events, treatment discontinuation, FEV_1, and body mass index (BMI) at months 1 and 3 after starting lumacaftor + ivacaftor in adults with CF and a FEV_1 below 40 % of the predicted value. The study demonstrated that 51 % of patients receiving L + I had adverse events leading to treatment discontinuation in at least 24 % of them. However, those who continued with lumacaftor + ivacaftor showed a significant improvement in FEV_1 (+ 3.19 % at 3 months), which was similar to what was observed in patients recruited in phase 3 clinical trials and which may have very good results, even in patients with a $FEV_1 \leq 30$.[12]

Tezacaftor is another modulator that facilitates CFTR processing and intracellular transport to increase the amount of protein delivered to the cell surface, therefore promoting ivacaftor action; besides, it appears to have a better safety profile compared to lumacaftor. In November 2017, two phase 3 studies were published that demonstrated the safety and effectiveness of combined tezacaftor + ivacaftor (T + I).[13,14]

The EVOLVE study was conducted in 510 patients homozygous for the F508del mutation. The absolute and relative change in the FEV_1 percentage in favor of T + I compared to placebo was 4 and 6.8 percentage points, respectively, and the rate of pulmonary exacerbations was 35 % lower in the T + I group compared to the placebo group ($p = 0.005$).[13]

The EXPAND study included 248 patients older than 12 years who were heterozygous for the F508del mutation and had a *CFTR* mutation associated with the channel's residual function. Interventions were analyzed in patient groups, 162 received tezacaftor-ivacaftor; 157, ivacaftor alone; and 162, placebo. The change in FEV_1 (from baseline to the average of week 4 and

week 8) was 6.8 percentage points for T + I and 4.7 percentage points for ivacaftor alone ($p < 0.001$ for both comparisons). The CFQ-R score also favored active treatment groups significantly. The incidence of adverse events was similar in all intervention groups.[14] The tezacaftor + ivacaftor combination was approved by the FDA in February 2018 for its use in patients homozygous for the F508del mutation or with a single copy of 26 specific mutations with residual protein activity.[15]

THE CHALLENGE OF CREATING *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* MODULATORS

To date, there are 3 CFTR modulators approved for their use in children (ivacaftor, ivacaftor + lumacaftor, and tezacaftor + ivacaftor) and 11 are still under development. So, what is the reason why there are not more CFTR modulators available? The answer lies in the difficulty entailed by conducting, for certain, each study phase, from preclinical to late phase clinical trials.

Preclinical phase, the early task

Implementing a therapy with CFTR modulators requires the genetic analysis of the protein defect, and many times this is not available for all patients or even in all health systems.[16]

- If a new modulator is being developed for a mutation that has already been tested with a different drug, the problem lies in making long-term placebo-controlled comparisons.[16]
- Modulators should be assessed in preclinical trials to establish if their observed activity is associated with a level of CFTR modulation that is probably equal to or higher than the therapies currently approved so that they receive financial support or raise concern in the patient community which, in the case of CF, has mobilized a great deal of interest in new therapy research.[16]

Early phase studies, biomarkers, and safety

- The safety assessment should prove that all components and quantities used are indispensable to achieve the corresponding effectiveness for the dosage of the studied modulator.[16]
- Biomarkers should be selected so that the lowest number of subjects possible is included in the sample and so that they allow to predict a clinically significant effect in subsequent studies with a larger sample. In this regard, 3 biomarkers are currently used: nasal potential difference, sweat chloride, and duodenal pH; of these, sweat chloride appears to be the most sensitive one with the greatest performance scope.[16]
- Measuring sweat chloride has relevant characteristics: it is a standardized, non-invasive test with low variability (which is key for extrapolation to larger populations) and high sensitivity. Although it does not predict individual FEV_1 values, there is strong evidence that relates sweat chloride to considerable changes in FEV_1 at the population level.[16]
- A tudy published in 2017 proposed that the functional restoration of the CFTR channel, measured in human nasal epithelium cultures, may predict long-term clinical benefits. The study used nasal potential difference and CFTR expression (measured by fluorescence) in human nasal epithelium cultures as biomarkers instead of bronchial epithelium cultures. The results demonstrated that the level of CFTR correction correlated significantly to the change in FEV_1 at 6 months in 8 patients treated with CFTR modulators.[17]

Late phase studies, demonstration of clinical effectiveness

- Researchers must develop studies in compliance with ethics, especially when there is no therapy approved as a standard of care. The discussion revolves around the conduct of placebo-controlled studies. This is because active-comparator studies should be proposed only after determining that there is not an appropriate treatment-naïve population for which a placebo-controlled trial could be conducted (e.g., international populations for which the drug is not approved or available). In addition, they may be developed when patients or treating physicians are not against withdrawal from current standard of care and assignment to placebo for a given duration.[16]
- If the decision gravitates towards active-comparator trials, three potential challenges should be faced: I) an increased sample size is required compared to placebo-controlled studies; II) potential costs incurred for acquisition and blinding of the active comparator; III) a less clear comparator group for interpreting safety data.[16]

- The main objective of these studies will be a significant change in pulmonary function tests, which may be considered a major challenge.[16]

WHAT IS THE FUTURE OF *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* MODULATORS?

The current status of CFTR modulator research is extensively described in the Cystic Fibrosis Foundation's website, where they describe ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor, and tezacaftor + ivacaftor and other 11 modulators under development in different study phases.

- Two are in phase 3:
  Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor + VX-445
  Tezacaftor (VX-661) + ivacaftor + VX-659
- Five are in phase 2: QBW251, FDL169, GLPG2222, PTI-428 (amplifier), vx-561.
- And 4 are in phase 1: PTI-801, PTI-808, QR-010, MRT2005.

CONCLUSION

The worldwide scientific community is greatly committed to the study of new treatments for CF patients. CFTR modulator therapy is a developing reality targeted at personalized medicine, which very specifically addresses the genetics of each CF patient who is a candidate for treatment. The drugs developed to date represent a challenge for clinical practice but there is hope for better results in the future. ■

Acknowledgments

Department of Pediatrics of Universidad Nacional de Colombia, Division of Pediatric Pulmonology of Hospital de la Misericordia.

REFERENCES

1. Zemanick E, Ong T, Daines C, Dellon E, et al. Highlights from the 2015 North American Cystic Fibrosis Conference. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51(6):650-7.
2. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127):58-65.
3. Solomon S, Marshall S, Ramsey B, Rowe S. Breakthrough Therapies: Cystic Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50(Suppl 40):S3-13.
4. Barry P, Ronan N, Plant B. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators: The End of the Beginning. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(2):287-98.
5. Aslam AA, Higgins C, Sinha IP, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1:CD012040.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Drug Company Ends Ataluren Program for CF Nonsense Mutations (Bethesda: March 3, 2017) [Internet]. [Accessed on: June 4th, 2017]. Available at: www.cff.org/ News/News-Archive/2017/Drug-Company-Ends-Ataluren-Program-for-CF-Nonsense-Mutations/.
7. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(44):18825-30.
8. Cystic Fibrosis Foundation. FDA Approves Ivacaftor for 23 Additional CFTR Mutations (Bethesda: May 17, 2017) [Internet]. [Accessed on: June 5th, 2017]. Available at: www.cff.org/News/News-Archive/2017/FDA-Approves-Ivacaftor-for-23-Additional-CFTR-Mutations/.
9. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del- CFTR mutation. *Thorax*. 2012; 67(1):12-8.
10. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(7):527-38.
11. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373(3):220-31.
12. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(3):388-91.
13. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2013-23.
14. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(21):2024-35.
15. Cystic Fibrosis Foundation. FDA Approves New CFTR Modulator Treatment for Cystic Fibrosis (Bethesda: Feb 12, 2018) [Internet]. [Accessed on: July 12th, 2018]. Available at: https://www.cff.org/News/News-Archive/2018/FDA-Approves-New-CFTR-Modulator-Treatment-for-Cystic-Fibrosis/.
16. Mayer-Hamblett N, Boyle M, VanDevanter D. Advancing clinical development pathways for new CFTR modulators in cystic fibrosis. *Thorax*. 2016; 71(5):454-61.
17. Pranke IM, Hatton A, Simonin J, Jais JP, et al. Correction of CFTR function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by CFTR modulators. *Sci Rep.* 2017; 7(1):7375.

Morfea profunda solitaria. Una forma infrecuente de esclerodermia localizada en la infancia. Caso clínico

Solitary morphea profunda. An unusual form of localized scleroderma in childhood. Case report

Dra. Pilar de la Fuente-Laso[a], Dr. Javier González-García[b], Dr. Antón Castaño-Rivero[b], Dr. Pablo Gonzalvo-Rodríguez[c], Dr. Eloy Rodríguez-Díaz[d] y Dr. Igor Vázquez-Osorio[d]

RESUMEN

La morfea profunda solitaria es una forma infrecuente de morfea localizada en la infancia. Se caracteriza clínicamente por la presencia de un área indurada, mal delimitada y asintomática, de localización paraespinal, que no tiende a la progresión ni se asocia con manifestaciones sistémicas. Histológicamente, muestra un engrosamiento e hialinización de las fibras de colágeno dérmico, junto con infiltrados de predominio linfohistiocitario en la dermis reticular y la hipodermis. Se presenta a una paciente de 7 años con una lesión solitaria en la región dorsal media izquierda, cuyos hallazgos clínicos, ecográficos e histológicos fueron compatibles con el diagnóstico de una morfea profunda solitaria.

Palabras clave: *morfea profunda solitaria, esclerodermia localizada, ecografía, pediatría.*

ABSTRACT

Solitary morphea profunda is an unusual form of localized scleroderma in childhood. It is characterized by a single, poorly defined and indurate plaque often located on the upper trunk near the spine. Solitary morphea profunda is frequently asymptomatic and shows no associated systemic involvement. Histological examination reveals dense sclerosis of collagen and a marked lymphocytic infiltrate in the reticular dermis and subcutis. We report a 7-year-old girl with a solitary asymptomatic and sclerotic plaque on the back. Clinical, ultrasonographic and histological features were consistent with solitary morphea profunda.

Key words: *solitary morphea profunda, localized scleroderma, ultrasonography, pediatrics.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e137

a. Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud de Contrueces, Gijón, España.
b. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
c. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
c. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.

Correspondencia:
Dr. Igor Vázquez Osorio: rogivaos@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-2-2018
Aceptado: 6-11-2018

Cómo citar: de la Fuente-Laso P, González-García J, Castaño-Rivero, A, Gonzalvo-Rodríguez P, et al. Morfea profunda solitaria. Una forma infrecuente de esclerodermia localizada en la infancia. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e137-e141.

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.
ANA: anticuerpos antinucleares.
Anti-TPO: anticuerpos antitiroperoxidasa.
ARN: ácido ribonucleico.
CENP-B: anticuerpos anticentrómero B.
FE: fascitis eosinofílica.
IgG: inmunoglobulina G.
IgM: inmunoglobulina M.
Jo-1: anticuerpos antisintetasa.
La/SSB: anticuerpos anti síndrome de Sjögren (B).
LEP: lupus eritematoso profundo.
Mhz: megahercios.
MPG: morfea profunda generalizada.
MPS: morfea profunda solitaria.
PCNA: anticuerpos anti núcleo de células en proliferación.
PCR: proteína C reactiva.
PM-Scl: anticuerpos anti polimiositis/esclerodermia.
Rib-P: anticuerpos antirribosomales P.
RNP: anticuerpos antirribonucleoproteína.
Ro/SSA: anticuerpos anti síndrome de Sjögren (A).
Scl-70: anticuerpos antitopoisomerasa 1.
Sm: anticuerpos anti-Smith.
TGF β3: factor de crecimiento transformante beta-3.
VSG: velocidad de sedimentación globular.

INTRODUCCIÓN

La morfea o esclerodermia (del griego *sklero* `duro´ y *dermia* `piel´) localizada es una enfermedad inflamatoria que conduce a la esclerosis de la piel y los tejidos subyacentes. En la edad infantil, afecta 3 veces más al sexo femenino, con una edad de comienzo en torno

a los 5-7 años. Se clasifica, según la Conferencia Consenso de Padua (Italia, 2004), llevada a cabo por un grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica, en cinco principales grupos: circunscrita (superficial o profunda), lineal, generalizada, panesclerótica y mixta.

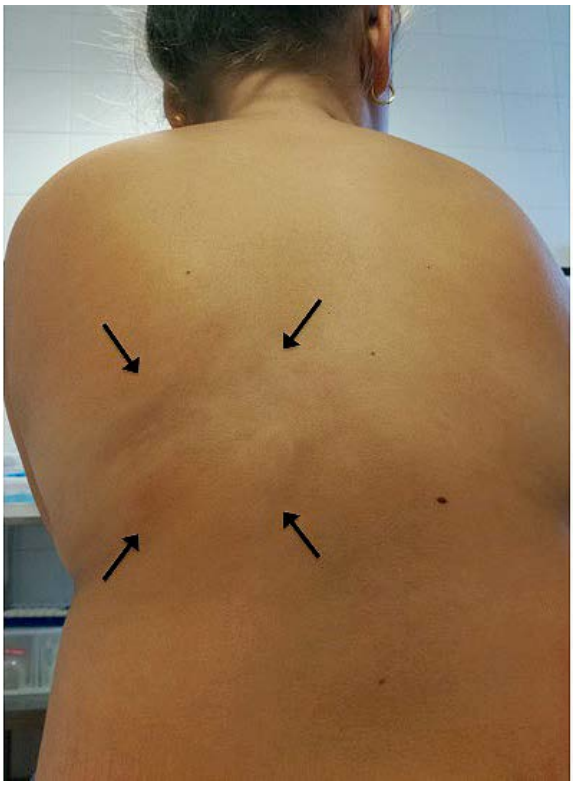
La Morfea profunda solitaria (MPS) es un subtipo infrecuente de morfea profunda caracterizada por la existencia de una placa única, asintomática, estable y que no se asocia a alteraciones sistémicas.[1]

Se presenta un caso de MPS en la edad pediátrica y se revisan los casos publicados en la literatura indexada, destacando sus características clínicas, histológicas y ecográficas.

CASO CLÍNICO

Niña de 7 años de edad y raza caucásica, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consultaba por una placa asintomática, circunscrita y atrófica localizada en la región dorsal izquierda. Sus padres la habían identificado cuatro meses antes, pero desconocían el tiempo exacto de evolución. Desde su hallazgo, no había presentado cambios de tamaño o consistencia. Los padres negaban que hubiera antecedentes de traumatismo, picadura o administración local de fármacos o vacunas.

Figura 1. *Placa deprimida e indurada con superficie en piel de naranja y proyecciones digitiformes localizada en la región paraespinal izquierda*



En la exploración dermatológica, se observaba una placa deprimida, amarronada con áreas irregulares más blanquecinas, sin vello y con aspecto de piel de naranja. La lesión se localizaba en la región dorsal media izquierda, próxima a la columna vertebral, con la presencia de proyecciones digitiformes en su periferia. Con la palpación, se identificaba una placa indurada, no dolorosa, de 6 x 4 cm de tamaño y que no sobrepasaba la línea media (*Figura 1*). El resto de la exploración dermatológica no mostró hallazgos significativos, y el examen físico articular, neurológico y oftalmológico fueron normales.

En el estudio analítico realizado, que incluía hemograma, coagulación, bioquímica básica, VSG, PCR, factor reumatoide, inmunoglobulinas, uroanálisis y estudio de autoinmunidad (ANA, Sm, RNP, Ro/SSA, La, Scl-70, Jo-1, Rib-P, CENP-B, ARN polimerasa iii, PM-Scl, PCNA, Mi2, anti-TPO y antifosfolípido), solo se destacaba una VSG de 27 mm/h. La serología de *Borrelia burgdorferi*, tanto IgG como IgM, fue negativa.

La ecografía cutánea (sonda lineal de 18 Mhz) mostró un claro engrosamiento tanto dérmico (*Figura 2. A*), con incremento de la ecogenicidad respecto a la piel adyacente, como hipodérmico (*Figura 2. B*). El modo doppler no identificó un aumento de la vascularización ni en el interior ni en la periferia de la lesión.

Se realizó una biopsia de la lesión, en la que se observó un marcado aumento del espesor dérmico, que sobrepasó el nivel de los glomérulos ecrinos e invadió el tejido celular subcutáneo (*Figura 3. A-B*). Los haces de colágeno mostraban un aspecto engrosado e hialinizado (*Figura 3. C*). En la dermis reticular, se identificaban aislados infiltrados inflamatorios linfohistiocitarios (*Figura 3. C*). La tinción con azul alcián descartó la presencia de mucina (*Figura 3. D*).

Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, histológicos y ecográficos, se realizó el diagnóstico de MPS. Se instauró el tratamiento con propionato de clobetasol durante 4 semanas, sin observarse progresión ni aparición de nuevas lesiones tras 6 meses de seguimiento. La paciente realizará revisiones semestrales en Dermatología y Pediatría.

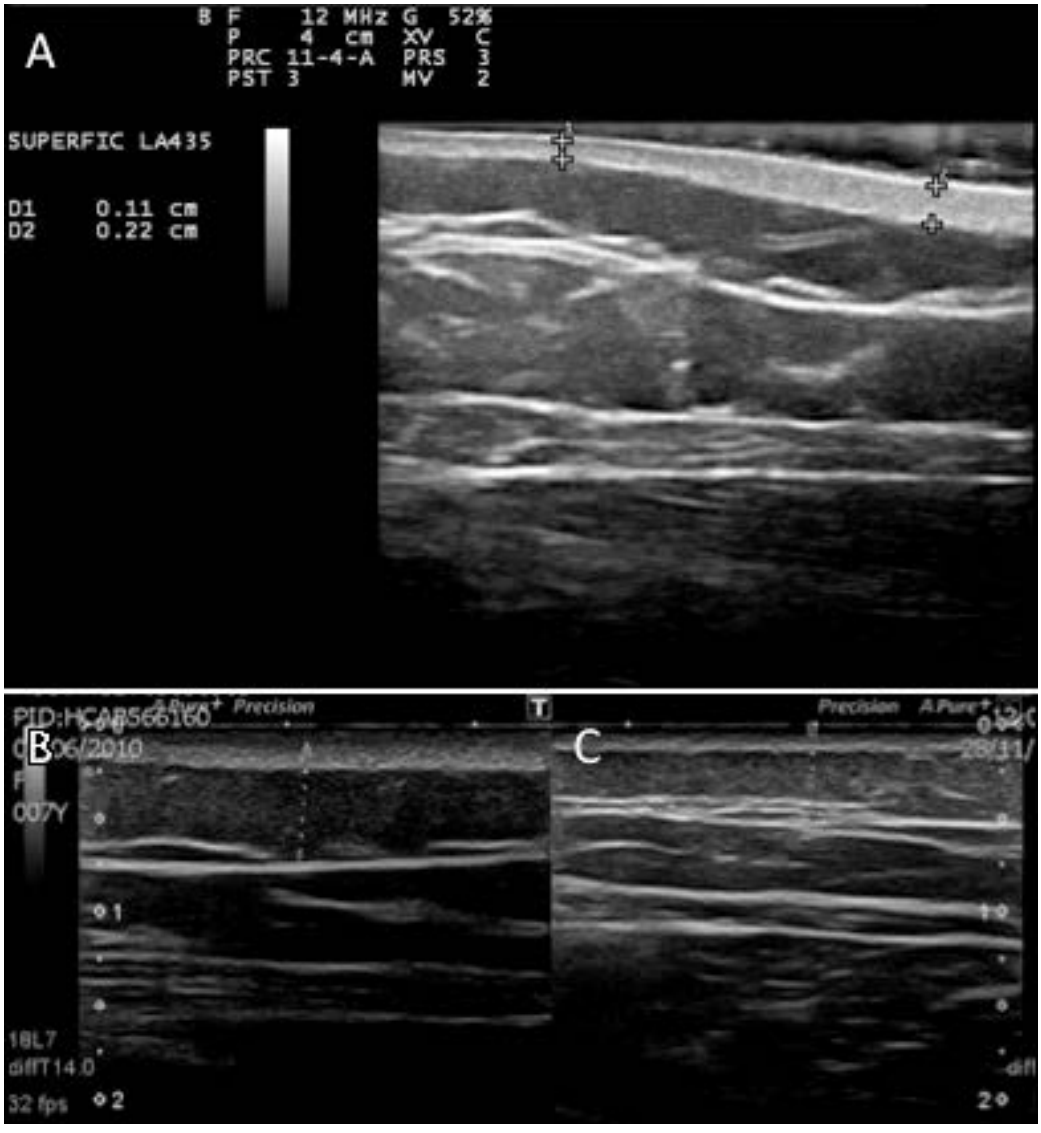
DISCUSIÓN

La MPS es una variante infrecuente de morfea profunda descrita por Whittaker et al. en 1989.[2]

Desde entonces, tan solo se han publicado 17 casos de MPS, 10 mujeres y 7 hombres, con una media de edad de 36,17 años y un tiempo de evolución que oscila entre los 2 y los 84 meses (mediana: 12 meses). Únicamente, dos de ellos afectan a la edad pediátrica; por tanto, es una entidad extremadamente infrecuente en la población infantil.[3,4]

La etiopatogenia de la MPS es desconocida, aunque se han postulado diferentes factores, como vacunas o traumatismos, que pueden estar implicados en su desarrollo.[5] Kawakami et al., plantean que una regulación positiva transitoria de la expresión de TGF β3 parece relacionarse con el mecanismo de fibrosis observado en la MPS.[6] La infección por *Borrelia burgdorferi* se ha relacionado con la esclerodermia localizada, aunque solo uno de los casos publicados de MPS presentó IgG positiva (IgM negativa). Sin embargo, una serología negativa no descarta dicha asociación y puede confirmarse mediante la detección de ADN de *Borrelia* por PCR en una biopsia cutánea.[7] Clínicamente, la MPS se caracteriza por la presencia de una única placa, mal delimitada, indurada y con tendencia a la hipo-/hiperpigmentación. En algunos casos, se

Figura 2. *Ecografía cutánea de la lesión. A) Nótese el engrosamiento de la dermis afecta (0,22 cm) en comparación con la dermis normal (0,11 cm). B-C) Nótese el engrosamiento del tejido celular subcutáneo afecto (4,5 mm) en comparación con el tejido celular subcutáneo normal (3,1 mm).*



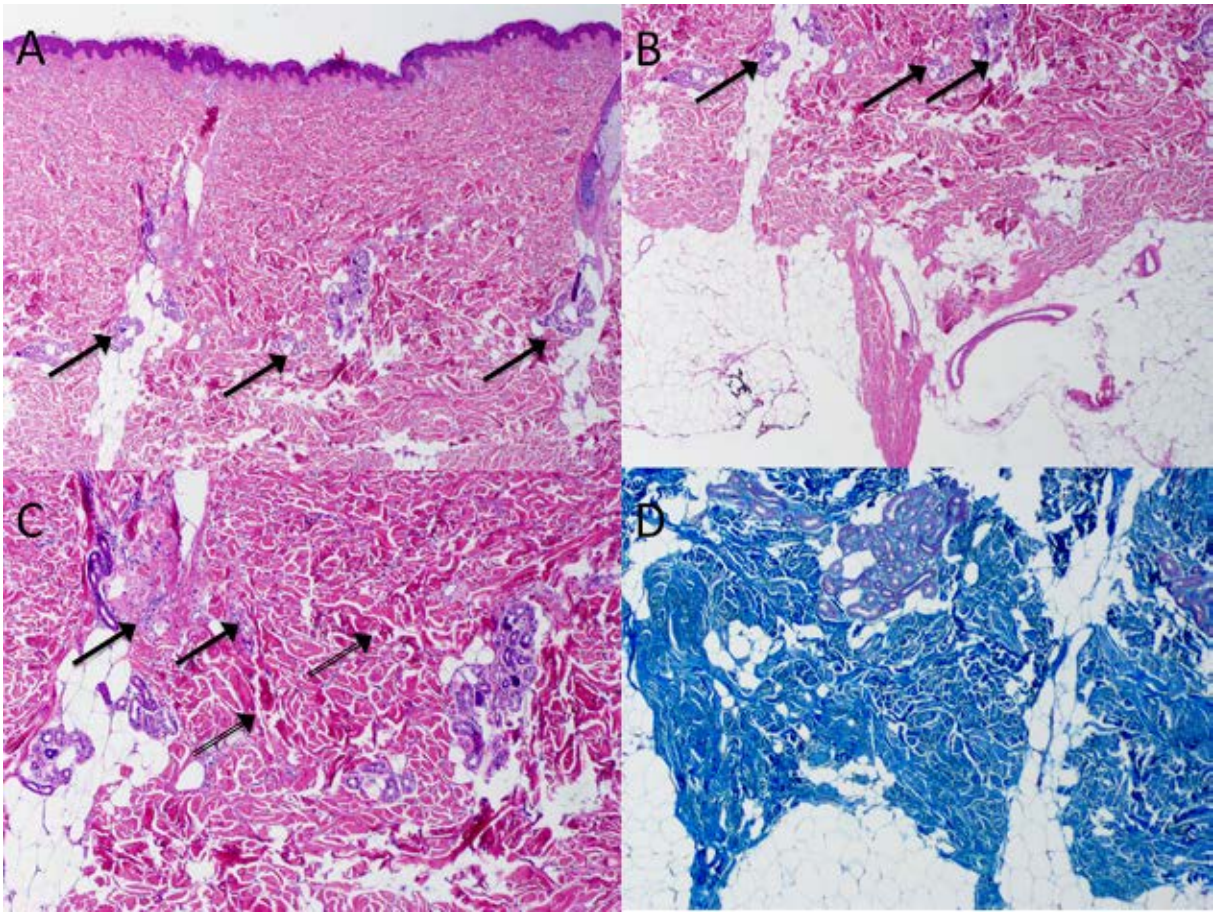
ha descrito una superficie con piel de naranja, proyecciones lineales o pseudópodos en la periferia, ulceración o telangiectasias.[2,3,8,9] En el 47,05 % de los casos, la lesión es completamente asintomática, aunque un tercio de los pacientes (el 29,4 %) refiere prurito o dolor local.

En el 82,3 % de los casos, la lesión se localiza en la parte alta del tronco (región cervical, escapular o dorso-lumbar), casi siempre próxima a la columna vertebral. Dada esta predisposición de la MPS a localizarse en la zona paraespinal, Kirsner et al., propusieron el término de placa paraespinal fibrosante solitaria. A mayor extensión y profundidad de la MPS, mayor es la probabilidad de compromiso sistémico. Las manifestaciones extracutáneas más frecuentes son las articulares.[8,9]

Desde el punto de vista histológico, la MPS se caracteriza, fundamentalmente, por lo siguiente: 1) marcada esclerosis e hialinización del colágeno a nivel de la dermis reticular con invasión del tejido celular subcutáneo, que da lugar a una lipoatrofia secundaria; 2) infiltrado inflamatorio de predominio linfohistiocitario en la dermis profunda y la hipodermis.[2] Si la lesión se encuentra en un estadio evolucionado o atrófico, pueden no identificarse infiltrados inflamatorios.[10] Otros hallazgos descritos han sido la coexistencia de osteoma cutis, así como la presencia de mucina, múltiples linfangiectasias y quistes de millium.[4,11,12]

Aunque el diagnóstico de la MPS es predominantemente clínico-histológico, la ecografía cutánea es una técnica no invasiva, rápida y de bajo costo que puede ser útil en el diagnóstico y en el seguimiento de esta entidad, sobre todo, en la edad pediátrica.[13] Los hallazgos ecográficos pueden ser inespecíficos;

FIGURA 3. *A-B) Aumento del espesor de la dermis, que sobrepasa el nivel de los glomérulos ecrinos (flechas) e invade el tejido celular subcutáneo (hematoxilina-eosina, x 10). C) Engrosamiento e hialinización de los haces de colágeno (flechas con línea doble) con focales infiltrados inflamatorios linfohistiocitarios (flechas) (hematoxilina-eosina x 20). D) No se observa la presencia de mucina (azul alcián, x 20).*



sin embargo, su correlación con los datos clínicos será de gran utilidad para realizar un correcto diagnóstico diferencial. Este deber establecerse, principalmente, con la MPG, la FE o el LEP.

En la MPG, las placas son múltiples y generalizadas, ya que alcanzan más de dos sitios anatómicos, con tendencia a la progresión, a la limitación de la movilidad y probabilidad de manifestaciones sistémicas. En la FE, el endurecimiento cutáneo suele localizarse de forma bilateral y simétrica en las extremidades, con aparición de bandas lineales de esclerosis y posibles manifestaciones articulares y hematológicas. En el LEP, se identifican una o más placas o nódulos en el polo cefálico, zona proximal de los brazos y el tronco, que pueden ser dolorosas y duras ante la palpación con atrofia central.[14,15]

El pronóstico de la MPS es muy bueno, dado que no se ha descrito afectación sistémica en ninguno de los casos publicados hasta el momento. Las placas tienden a persistir sin mostrar signos de progresión. Azad et al., describieron un caso en el que se observó un crecimiento progresivo de la placa, para lo que fue necesario un corticoide tópico de alta potencia para su estabilización.[10] Únicamente en dos casos, se ha descrito la regresión completa; uno de ellos, en una niña de 5 años en la que la MPS se resolvió sin tratamiento, que coincidió con el desarrollo de un vitíligo generalizado.[15]

Se han empleado diferentes tratamientos tópicos (clobetasol, tacrolimus, imiquimod o calcipotriol) y sistémicos (corticoides y metotrexato), con buena respuesta en algunos casos.[2,5,10]

Dado el buen pronóstico de esta entidad, la abstención terapéutica asociada a un seguimiento clínico-ecográfico puede ser una buena opción en estos pacientes.

La forma clínica de morfea más frecuente en la infancia es la lineal, que afecta los miembros o la cara de forma unilateral y en profundidad. Esto implica que la esclerosis avanza potencialmente hacia la fascia, el músculo o el hueso y, así, conlleva el riesgo de deformidades, atrofias y contracturas articulares.[9]

Se presenta un caso de MPS, una forma excepcionalmente infrecuente de morfea en la infancia. Su carácter asintomático y localizado, junto con el hecho de que no presente progresión ni asociación con una patología sistémica, plantea la hipótesis de que se trate de una entidad infradiagnosticada.

Es importante que el pediatra conozca las características clínicas que inducen a sospechar una morfea: áreas cutáneas deprimidas, hipo- o hiperpigmentadas, atróficas, induradas y sin vello en la superficie. La localización, el patrón y la profundidad de esos hallazgos clínicos marcarán no solo la premura para la derivación a Dermatología Pediátrica, sino también el pronóstico. ■

REFERENCIAS

1. Aranegui B, Jiménez-Regyes J. Morfea en la infancia: actualización. *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109(4):312-22.
2. Whittaker SJ, Smith NP, Russell-Jones R. Solitary morphoea profunda. *Br J Dermatol.* 1989; 120(3):431-40.
3. Kobayashi KA, Lui H, Prendiville JS. Solitary morphea profunda in a 5-year-old girl: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 1991; 8(4):292-5.
4. Fujisawa A, Morita K, Yonezawa MM, Miyachi Y, et al. Solitary Morphea profunda with a prominent mucinous deposit. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24(2):201-2.
5. Touloei K, Wiener A, Glick BP. Solitary morphea profunda following trauma sustained in an automobile accident. *Cutis.* 2015; 95(1):32-6.
6. Kawakami T, Soma Y, Baba T, Mizoguchi M, et al. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor beta 3 expression in solitary morphea profunda with histological membranocystic changes. *Br J Dermatol.* 2002; 146(1):171-3.
7. Zinchuk AN, Kalyuzhna LD, Pasichna IA. Is localized scleroderma caused by Borrelia burgdorferi? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16(9):577-80.
8. Kirsner RS, Pardes JB, Falanga V. Solitary fibrosing paraspinal plaque: solitary morphoea profunda? *Br J Dermatol.* 1993; 128(1):99-101.
9. Bielsa Marsol I. Actualización en la clasificación y el tratamiento de la esclerodermia localizada. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(8):654-66.
10. Azad J, Dawn G, Shaffrali FCG, Holmes SC, et al. Does solitary morphea profunda progress? *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29(1):25-7.
11. Ahn SK, Won JH, Choi EH, Kim SC, et al. Perforating plate-like osteoma cutis in a man with solitary morphoea profunda. *Br J Dermatol.* 1996; 134(5):949-52.
12. Ahn K, Won JH, Lee SH, Lee IW, et al. Swiss cheese lymphangiectasia in a case of solitary morphea profunda. *J Dermatol.* 1997; 24(10):666-9.
13. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(8):1316-9.
14. Su WP, Person JR. Morphea profunda. A new concept and a histopathologic study of 23 cases. *Am J Dermatophatol.* 1981; 3(3):251-60.
15. Prendiville JS. Resolution of solitary morphea profunda associated with generalized vitíligo. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11(4):362-3.

Anemia neonatal grave secundaria a transfusión feto-materna: a propósito de un caso

Severe neonatal anemia due to fetomaternal hemorrhage: an ilustrative case

Dra. Cristina Menéndez Hernando[a], Dra. Rocío Chacón Aguilar[a], Dra. Mercedes Fariñas Salto[a], Dra. Rocío Pérez Crespo[a], Dra. Raquel Martin Molina[a], Dra. Rocío Moreno Novillo[a] y Dra. María Cabrerizo Ortiz[a]

RESUMEN

La transfusión feto-materna es el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna. Cuando es masiva, tiene una incidencia aproximada del 0,2-0,9 ‰. Generalmente, se desconoce el agente desencadenante, pero, en ocasiones, se pueden identificar factores de riesgo. En el embarazo, suele ser asintomática; el síntoma más frecuente es la disminución de los movimientos fetales (el 26 %) en relación con la anemia grave. Se diagnostica mediante la detección de hemoglobina fetal en la sangre materna (test de Kleihauer o citometría de flujo). Se presenta a un recién nacido con anemia crónica secundaria a la transfusión feto-materna, que, después del tratamiento con transfusión de concentrado de hematíes, tuvo como complicación síntomas de sobrecarga de volumen y empeoramiento clínico. Tras la realización de una exanguinotransfusión, evolucionó favorablemente, sin secuelas.

Palabras clave: *transfusión feto-materna, anemia neonatal, test de Kleihauer-Betke, exanguinotransfusión.*

ABSTRACT

Fetomaternal transfusion (FMT) is defined by the transfer of fetal blood into the maternal circulation. The incidence of massive FMT is estimated to be approximately 0.2-0.9 ‰ of births. Although a number of etiologies have been associated with FMT, most causes remain unidentified and the pregnancy is usually asymptomatic. The most frequent symptom is the decrease in fetal movements (26 %) in relation to severe anemia. Several diagnostic modalities for FMT are described (Kleihauer stain, flow cytometry). We describe a case of a newborn with chronic anemia secondary to FMT who, after treatment with transfusions of red blood cells, presented volume overload and clinical worsening as a complication. In this case, our patient needed exchange transfusion for definitive improvement without disability.

Key words: *fetomaternal transfusion, neonatal anemia, Kleihauer-Betke test, exchange transfusion.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e142

a. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

Correspondencia:
Dra. Cristina Menéndez Hernando:
cristinamenendezh@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-3-2018
Aceptado: 28-11-2018

Cómo citar: Menéndez Hernando C, Chacón Aguilar R, Fariñas Salto M, Pérez Crespo R, et al. Anemia neonatal grave secundaria a transfusión feto-materna: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e142-e146.

INTRODUCCIÓN

La transfusión feto-materna (TFM) es el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna. El intercambio bidireccional es fisiológico y ocurre, principalmente, en el tercer trimestre.[1,2]

La TFM masiva se considera la pérdida absoluta de 80 ml-150 ml de sangre fetal o relativa de > 20 ml/kg de la volemia fetal. El diagnóstico de sospecha es fundamental para evitar la elevada morbimortalidad fetal.[1-3] En el 80 %, se desconoce la etiología, y las pruebas confirmatorias (test de Kleihauer, citometría de flujo) no dan resultados inmediatos,[1,4,5] por lo que el manejo debe realizarse ante la sospecha clínica. Clásicamente, el tratamiento se basa en restaurar la capacidad de transporte de oxígeno (O_2) y la volemia con transfusión de concentrado de hematíes, aunque, en ocasiones, esa sobrecarga de volumen puede dar lugar a un empeoramiento clínico con resultados fatales.[4-8] El tratamiento de esta patología debe realizarse de manera rápida y óptima en función de la situación hemodinámica del paciente.

Se presenta un caso clínico de TFM masiva que precisó exanguinotransfusión para el manejo de la sobrecarga de volumen tras una primera transfusión de concentrado de hematíes.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 18 años, sin antecedentes de interés. Gestación controlada: analíticas, serologías y ecografías normales. Grupo 0, Rh +. Acudió con 34^3 semanas por la disminución de los movimientos fetales. Exploración obstétrica sin alteraciones. Registro cardiotocográfico (RCTG): frecuencia normal con desaceleraciones variables aisladas. Se realizó la inducción tras la administración de corticoides. Parto eutócico. Varón, con peso de 2320 g (P52). Precisó

ventilación manual 2 minutos por hipotonía, bradicardia y marcada palidez. Posteriormente, soporte con presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; *CPAP*, por sus siglas en inglés) por dificultad respiratoria. Apgar 6/7/9. Gasometría de cordón: pH de 7,32; presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) de 34 mmHg; bicarbonato (HCO_3): 17,5 mmol/L; láctico: 7,4 mmol/L; hemoglobina incalculable (*Tabla 1*).

Al momento de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), se hallaba taquicárdico, con ligera hipotensión. Presentaba regular estado general, intensa palidez, relleno capilar enlentecido, decaimiento e hipotonía. Fontanela normotensa, sin cefalohematomas, sin edemas ni masas abdominales. Hepatomegalia de 4 cm del reborde costal. Grupo sanguíneo 0, Rh + y Coombs directa negativa. Se inició *CPAP* nasal por la dificultad respiratoria y se mantuvieron saturaciones de oxígeno ($SatO_2$) mayores del 94 % en todo momento. A los 40 minutos de vida, presentó equilibrio ácido base venoso (canalización umbilical) con acidosis metabólica importante (elevación de láctico a 11,1 mmol/L); presión parcial de oxígeno (pO_2): 29 mmHg; hemoglobina: 3,4 g/dl; hematocrito: el 12,4 %. Desde su ingreso, se inició la expansión con suero fisiológico (10 ml/kg), se transfundió sangre 0 Rh - (20 ml/kg) y se administró una dosis de furosemida. Presentó mejoría de la hemoglobina, de 9,5 g/dl, pero persistió la acidosis metabólica sin descenso de láctico y tendencia a la polipnea, bradicardia de 100 latidos por minuto (lpm) y

Tabla 1. *Parámetros clínicos, valores analíticos y tratamientos realizados*

	Clínica	**Constantes**	**Analítica**	**Tratamiento**
Ingreso en la UCIN	Palidez intensa.	$SatO_2$ del 94 %. TA: 52/31 mmHg. FC: 150 lpm.	EAB de sangre de cordón: pH de 7,32; pO_2: 28 mmHg; pCO_2: 34 mmHg; HCO_3: 17,5 mmol/L; láctico: 7,4 mmol/L; hemoglobina incalculable.	*CPAP*.
40 min de vida	Palidez, mala perfusión. Decaído e hipotónico.	SatO2 del 94-95 %. TAM: 31-35 mmHg. FC: 150-160 lpm.	EAB (vena umbilical): pH de 7,16; pO_2: 29 mmHg; pCO_2: 34 mmHg; HCO3: 10 mmol/L; EB: -16,6 mmol/L; láctico: 11,1 mmol/L. Hemograma: hemoglobina de 3,4 g/dl; hematocrito: el 12,4 %; reticulocitos: el 9 %; el resto estaba normal, incluidas las plaquetas.	Expansión SSF de 10 cc/kg. Transfusión de concentrado de hematíes 0 Rh - 20 cc/kg en 2 h. Furosemida: 1 mg/kg a 1,5 h de vida (antes de finalizar la transfusión).
4 h de vida	Tendencia a polipnea y bradicardia (FC: 100 lpm) por sobrecarga de volumen.	$SatO_2$ del 98 %. TAM: 29-31 mmHg. FC: 100 lpm.	EAB: pH de 7,22; pO_2: 34 mmHg; pCO_2: 25 mmHg; HCO_3: 12,3 mmol/L; EB: -16,6 mmol/L; láctico: 10,3 mmol/L. Hemograma (periférico): hemoglobina de 9,5 g/dl; hematocrito: el 29,8 %; reticulocitos: el 6,8 %; el resto estaba normal, incluidas las plaquetas.	Exanguinotransfusión isovolumétrica.
12 h de vida (postexang.)	Mejoría del estado general, más activo y vital.	$SatO_2$ del 100 %. TA: 69/45 mmHg. FC: 140 lpm.	EAB: pH de 7,41; pO_2: 48 mmHg, pCO_2: 34 mmHg; HCO_3: 22,6 mmol/L; EB: -3 mmol/L; láctico: 5,7 mmol/L. Hemograma: hemoglobina de 13,5 g/dl; hematocrito: el 38,8 %; reticulocitos: el 5 %; plaquetas: 33 000/mcl; leucocitos: 3140/mcl.	Se retira la *CPAP*.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; $SatO_2$: saturación de oxígeno; TA: tensión arterial; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; EAB: estado ácido base; pO_2: presión parcial de oxígeno; pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono; HCO_3: bicarbonato; *CPAP*: presión positiva continua en la vía aérea; TAM: tensión arterial media; EB: exceso de base; SSF: solución salina fisiológica.

aumento de la hepatomegalia. Ante la sobrecarga de volumen, se realizó, a las 4 horas de vida, una exanguinotransfusión isovolumétrica, con buena evolución clínica. Se suspendió la *CPAP*, se normalizó la hemoglobina y presentó corrección de la acidosis a las 12 horas de vida. Secundarias a la exanguinotransfusión, se observaron plaquetopenia, leucopenia y neutropenia leves, que se normalizaron en las siguientes 72 horas (*Tabla 1*). El test de Kleihauer materno fue del 3,08 %, por lo que se confirmó el diagnóstico de TFM masiva.

Ecografía transfontanelar (48 horas de vida): leves signos de edema cerebral. Buena evolución clínica y neurológica; las ecografías cerebrales seriadas mejoraron respecto a la primera, y se otorgó el alta a los 15 días de vida. El seguimiento neurológico presentó un retraso de enderezamiento a los 8 meses de edad, con mejoría progresiva tras la estimulación temprana. La exploración neurológica a los 24 meses fue normal.

DISCUSIÓN

La TFM es el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna antes del parto o durante este. En la placenta, ocurre, fundamentalmente, al final del embarazo, un intercambio bidireccional de células y ácido desoxirribonucleico (ADN) fisiológico, sin significación clínica. Cuando el volumen es mayor de 30 ml y existe incompatibilidad sanguínea, se produce la isoinmunización materna. La TFM se considera masiva con valores mayores de 80-150 ml o más de 20 ml/kg de peso, aunque no hay consenso. Su frecuencia es desconocida; se estima en el 0,2-1 ‰. Si es aguda, hay mayor riesgo de mortalidad. Si es crónica, de hidrops o secuelas neurológicas.[1-3]

La etiología es desconocida en más del 80 %. Se ha asociado a complicaciones obstétricas, traumatismos e hipertonía uterina (*Tabla 2*).[1-4]

En una revisión de 150 casos, se describieron los síntomas de presentación prenatal (*Tabla 3*).[1,2] El signo clásico de disminución de movimientos fetales aparece en el 26 %. También se presentan como mortinatos (el 12,5 %) y RCTG alterado (en menos del 10 %, el patrón sinusoidal es patognomónico). Generalmente, la madre permanece asintomática, pero puede presentar cuadros similares a reacción transfusional (el 0,8 %) y aumento súbito del hematocrito.[1-4]

La clínica es muy variada (*Tabla 4*). Se debe sospechar ante un neonato con anemia de causa desconocida, no isoinmune, con índice de reticulocitos elevado (más altos cuanto más crónica sea la instauración). La afectación clínica depende, entre otras, de la cantidad de sangrado y del tiempo de instauración.

Tabla 3. *Signos y síntomas prenatales de presentación de hemorragia feto-materna mayor de 50 ml. Revisión de 150 casos. Adaptado de Blair J. Wylie*[1]

	N (%)
Anemia prenatal	42 (35,0)
Disminución o ausencia de movimientos fetales	32 (26,7)
Muerte fetal	15 (12,5)
Hidrops fetal	9 (7,5)
Trazado fetal sospechoso (sinusoidal)	8 (6,7)
Restricción de crecimiento intrauterino	4 (3,3)
Trazo fetal sinusoidal	2 (1,7)
Fibrilación auricular fetal	1 (0,8)
Reacción transfusional materna	1 (0,8)
Incierto	6 (5,0)

Tabla 2. *Factores de riesgo asociados a la transfusión feto-materna*[2,5]

Características maternas	**Características fetales**	**Características de la placenta/útero**	**Intervenciones/ eventos**
Raza negra/etnia hispana Estatus socioeconómico bajo Región geográfica de parto Preeclampsia Seguimiento en una clínica privada Mujer trabajadora en horario nocturno	Anomalías fetales Embarazo múltiple Pretérmino	Abruptio Anomalías de la vena umbilical (vasa previa) Corioamnionitis Embarazo múltiple Tumores placentarios Hipertonía por oxitocina	Amniocentesis/ procedimientos invasivos Versión cefálica externa Traumatismo abdominal (accidentes de tránsito con cinturón, traumatismo abdominal, caídas)

El diagnóstico se basa en la detección de hematíes fetales en la sangre materna (test de Klehiauer o citometría de flujo).[1,4,5] Este test es el método de referencia. Mide la hemoglobina F en la sangre materna y es positivo si es > 0,1 %. Actualmente, se puede usar la citometría de flujo, que mide el número de células fetales presentes en la sangre materna por medio de anticuerpos monoclonales específicos de la hemoglobina F. Ofrece ventajas: es automatizada (menos de 60 minutos), tiene mayor objetividad y precisión, y es más rápida. No se puede realizar de forma urgente, debido a que la mayoría de los hospitales no cuentan con la técnica.[1,5] Ambas pruebas se pueden realizar a la madre antes del parto o en el nacimiento lo más precozmente posible. El volumen de sangre fetal observado en la circulación materna es predictor de gravedad.[1]

En nuestro caso, el test de Klehiauer era positivo: 3,08 %. Para el manejo, es importante estimar el volumen fetal perdido. Se usan distintas fórmulas; la más empleada es la fórmula de Creasy: porcentaje de células fetales en la sangre materna x 5000/100. En este caso, un test del 3,08 % equivale a 152 ml aproximadamente o 65 cc/kg de volemia del recién nacido para su peso.

Si el diagnóstico es posnatal, como en el presente paciente, el tratamiento consiste en revertir esa anemia grave y tratar las complicaciones.[4-8] En caso de anemia aguda, es preciso restaurar la volemia y la capacidad de transporte de O_2 de forma urgente (inicialmente, con suero salino fisiológico, de Ringer o sangre de grupo 0 Rh negativo si es necesario) para evitar la isquemia propia de la hipovolemia. En caso de anemia crónica, el feto ha activado intraútero los mecanismos de compensación. Al nacer, está normovolémico, pero su capacidad de transporte de oxígeno está disminuida, por lo que el objetivo es aumentar la hemoglobina y evitar la sobrecarga de volumen. Alcanzar el equilibrio entre los dos es fundamental para que el tratamiento de esta patología sea óptimo.[4-8] Por ello, en caso de anemia grave crónica con repercusión hemodinámica que empeora o no mejora tras una primera transfusión, algunos autores recomiendan la realización de una exanguinotransfusión isovolumétrica con recambio simple de volemia (80-100 ml/kg).[4,10] Ante un recién nacido con anemia de causa desconocida y sospecha de TFM, se recomienda iniciar la expansión con volumen y monitorizar la respuesta (relleno capilar, hepatomegalia, medición de la presión venosa central, ecografía funcional, equilibrio ácido base, etc.).[5-7]

En nuestro caso, se inició la expansión, la transfusión de sangre y la administración de diuréticos con mala tolerancia hemodinámica; presentó signos de sobrecarga de volumen y persistencia de acidosis láctica a pesar de la mejoría de los niveles de hemoglobina. En las primeras horas de vida, se realizó la exanguinotransfusión, con una clara mejoría hemodinámica y respiratoria, y la normalización de los parámetros a las 12 horas.

Llaman la atención varios artículos publicados de casos clínicos que presentan una anemia con hemoglobina < 5 g/dl y que indican como único tratamiento transfusión y diuréticos, algunos de ellos, con evolución fatal para el paciente por insuficiencia cardíaca tras múltiples transfusiones de concentrado de hematíes, sin mencionarse la posible indicación de exanguinotransfusión. En estos estudios, la tasa de mortalidad y de secuelas neurológicas es elevada.[3,7,11] No hay estudios a largo plazo de evolución neurológica de recién nacidos que hayan precisado tratamiento con exanguinotransfusión.

Tabla 4. *Signos y síntomas de presentación posnatales de hemorragia feto-materna. Adaptado de Markham, Lori A.*[5]

Signos y síntomas de presentación posnatales de hemorragia feto-materna
Anemia neonatal de causa no conocida
Shock hipovolémico
Hipotensión
Hidrops fetal
Asfixia
Síndrome de dificultad respiratoria
Hipertensión pulmonar persistente
Encefalopatía hipóxico-isquémica
Falla multiorgánica (miocardiopatía, falla renal aguda, coagulación intravascular diseminada, enterocolitis necrotizante)
Parálisis cerebral
Muerte fetal intraútero o al nacer

En el tratamiento de la TFM, debe tenerse en cuenta la gravedad de la anemia y el tiempo de instauración. En la anemia crónica, se deberían vigilar los signos de sobrecarga de líquidos y, si aparecieran, se podría plantear realizar una exanguinotransfusión. Son necesarios estudios bien diseñados, con mayor número de casos para establecer las indicaciones de cada tratamiento y evaluar la evolución a largo plazo. ■

REFERENCIAS

1. Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(5):1039-51.
2. Stroustrup A, Plafkin C, Tran T, Savitz DA. Demographic and Behavioral Predictors of Severe Fetomaternal Hemorrhage: a Case-Control Study. *Neonatology*. 2016; 109(4):248-54.
3. Stroustrup A, Trasande L. Demographics, clinical characteristics and outcomes of neonates diagnosed with fetomaternal haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(6):F405-10.
4. Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: Risks, identification, and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016; 28(2):86-94.
5. Markham LA, Charsha DS, Perelmuter B. Case Report of Massive Fetomaternal Hemorrhage and a Guideline for Acute Neonatal Management. *Adv Neonatal Care*. 2006; 6(4):197-205.
6. De Luca D, Pietrini D, Piastra M, Tiberi E, et al. Successful resuscitation of unexpected neonatal hemorrhagic shock due to massive feto-maternal hemorrhage. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18(10):1004-6.
7. Solomonia N, Playforth K, Reynolds E. Fetal-Maternal Hemorrhage: A Case and literature Review. *AJP Rep*. 2012; 2(1):7-14.
8. Naulaers G, Barten S, Vanhole C, Verhaeghe J, et al. Management of severe neonatal anemia due to fetomaternal transfusion. *Am J Perinatol*. 1999; 16(4):193-6.
9. Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89(2): F101-7.
10. Girelli G, Antoncecchi S, Casadei AM, Del Vecchio A, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus*. 2015; 3(3):484-97.
11. Kadooka M, Kato H, Kato A, Ibara S, et al. Effect of neonatal hemoglobin concentration on long-term outcome of infants affected by fetomaternal hemorrhage. *Early Hum Dev*. 2014; 90(9):431-4

Infección asociada a catéter por *Leclercia adecarboxylata* y *Raoultella ornithinolytica* en un paciente con enfermedad mitocondrial

Leclercia adecarboxylata *and* Raoultella ornithinolytica *catheter-related infection in a child with mitocondrial disease*

Lda. María Sánchez-Códez[a], Grad. Manuel Lubián-Gutiérrez[b], Ldo. José A. Blanca-García[c] y Lda. Cristina Pérez Aragón[c]

RESUMEN

Leclercia adecarboxylata y *Raoultella ornithinolytica* constituyen bacterias Gram-negativas emergentes. Los casos descritos son excepcionales. En los últimos años, las mejoras en las técnicas de diagnóstico microbiológico han permitido su detección y conocimiento. Se presenta el caso de un niño de 11 años con enfermedad mitocondrial, portador de catéter venoso central de larga duración, que desarrolló dos episodios de sepsis por *L. adecarboxylata* y *R. ornithinolytica*, respectivamente. En los casos de infección asociada al uso de catéter, es posible, en ocasiones, el tratamiento sin su retirada con evolución favorable.

Es importante reconocer *L. adecarboxylata* y *R. ornithinolytica* como patógenos de diagnóstico cada vez más frecuentes, sobre todo, en pacientes inmunodeprimidos o con patologías crónicas asociadas.

Palabras clave: *sepsis,* Enterobacteriaceae, *infecciones relacionadas con catéteres, enfermedades mitocondriales, pediatría.*

ABSTRACT

Leclercia adecarboxylata and *Raoultella ornithinolytica* are emergent Gram-negative bacteria. Infections caused by these microorganisms are exceptional. Improvement of microbiologist techniques in the last years has enabled their detection and more accurate knowledge. We present the case of an 11-year-old boy with mitochondrial disease with a long-term central catheter who suffered from two sepsis caused by *L. adecarboxylata* and *R. ornithinolytica*, respectively. In catheter-related infections, sometimes it is possible to provide antimicrobial treatment without removal of catheter with good results, as in our patient.

It is important to recognize *L. adecarboxylata* and *R. ornithinolytica* like increasingly frequent pathogenic bacteria, mostly in immunocompromised or chronic patients.

Key words: *sepsis,* Enterobacteriaceae, *catheter-related infections, mitochondrial diseases, pediatrics.*

a. Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.
b. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.
c. Departamento de Gastroenterología y Nutrición de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España.

Correspondencia:
Lda. María Sánchez Códez: mscodez1990@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-4-2018
Aceptado: 25-10-2018

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e147

Cómo citar: Sánchez-Códez M, Lubián-Gutiérrez M, Blanca-García JA, Pérez Aragón C. Infección asociada a catéter por *Leclercia adecarboxylata* y *Raoultella ornithinolytica* en un paciente con enfermedad mitocondrial. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e147-e149.

INTRODUCCIÓN

Leclercia adecarboxylata, única especie del género *Leclercia*, es un bacilo Gram-negativo, móvil y aerobio.[1] Es ubicuo en la naturaleza; está presente en las aguas, en los líquidos orgánicos y en el tracto gastrointestinal tanto humano como animal.[2,3] Se ha descrito como agente productor de bacteriemia, peritonitis,[4] infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB),[4] neumonía, endocarditis,[2] absceso periamigdalino[5] y colecistitis, entre otros.

Raoultella ornithinolytica es otro bacilo Gram-negativo, anaerobio facultativo, procedente del género *Klebsiella*. Su principal característica es la producción de ácido dicarboxílico. Se presenta como comensal en ambientes acuáticos, aunque también se ha aislado en saliva humana.[6] Es causante de bacteriemia, infección del tracto urinario (ITU), IPTB, meningitis, mediastinitis, pericarditis, osteomielitis, infecciones del tracto biliar,[6] conjuntivitis e incluso otitis.[7]

Las infecciones por dichos gérmenes son muy infrecuentes tanto en la población general como en pediatría.[4] Se presenta nuestra experiencia con estos microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* en un paciente con enfermedad mitocondrial.

CASO CLÍNICO

Niño de 11 años con diagnóstico de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (*mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy*; *MNGIE*, por sus siglas en inglés) y déficit de todos los complejos de la cadena respiratoria. Presentaba síndrome de Lennox-Gastaut en tratamiento con levetiracetam,

pseudoobstrucción intestinal y malnutrición crónica moderada-grave. Como antecedentes quirúrgicos, se destacaban la realización de funduplicatura laparoscópica de Nissen y era portador de gastrostomía desde los 9 años de edad y catéter de larga duración (Port-a-Cath®) desde los 10 años.

Ingresó en nuestro Centro por presentar un cuadro de distensión abdominal de dos semanas de evolución, a pesar de las medidas dietéticas y el tratamiento descontaminante con ciclos de metronizadol y trimetoprim-sulfametoxazol. Presentaba mala tolerancia de la nutrición enteral, por lo que precisó, a los quince días de su ingreso, nutrición mixta (enteral y parenteral –NP–).

Al mes de su ingreso, presentó fiebre de hasta 39,5 ºC, taquipnea y taquicardia, con hallazgos analíticos de anemia (hemoglobina: 9,1 g/dl), leucopenia (3480/µl) y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; *PCR*, por sus siglas en inglés) de 100 mg/l. Se extrajeron cultivos de sangre periférica y acceso central, y se suspendió la administración de NP a través de él. Se inició el tratamiento empírico de sepsis con vancomicina intravenosa y sellado del dispositivo Port-a-Cath®. Se aisló *L. adecarboxylata* y *Candida parapsilosis* en ambas muestras, por lo que se trató de forma dirigida según el antibiograma con amikacina, cefotaxima y fluconazol. Además, se realizó el sellado del catéter y el tratamiento local con amikacina. La duración total del tratamiento dirigido fue de dieciocho días y se reinició, posteriormente, la NP por dispositivo central.

Tras tres colonizaciones del catéter venoso central por gérmenes Gram-positivos (sin desarrollar cuadro de sepsis), se realizó la sustitución del sistema Port-a-Cath® por dispositivo canalizado Hickman monoluz a los 5 meses de su ingreso.

A los seis meses de hospitalización, presentó un segundo episodio de sepsis con fiebre de hasta 40 ºC, taquipnea, taquicardia, alteración del nivel de conciencia respecto al estado habitual, anemia (hemoglobina: 9 g/dl) y leucopenia (3900/µl). Se extrajo un hemocultivo de sangre periférica y acceso central, y se inició el tratamiento empírico intravenoso y el sellado del catéter con amikacina. Se aisló *R. ornithinolytica* y *Serratia ureilytica* de forma exclusiva en el hemocultivo de sangre periférica. El antibiograma mostró sensibilidad a amikacina y el paciente evolucionó de forma favorable tras catorce días de tratamiento. Fue dado de alta con seguimiento en consultas externas de Infectología, Gastroenterología y Neurología Pediátricas. Hasta la fecha, no ha presentado nuevos episodios de infección asociada al catéter, y se mantiene el acceso central de larga duración.

DISCUSIÓN

L. adecarboxylata se ha descrito, en los últimos años, como patógeno emergente. Se ha asociado con brotes nosocomiales de artritis y bacteriemia en pacientes inmunocompetentes, aunque esta situación es rara.[2,4,5] Afecta, generalmente, a sujetos con cierto grado de inmunosupresión como agente oportunista y en el contexto de infecciones polimicrobianas,[8] al igual que en nuestro paciente, con coinfección con *C. parasilopsis*. Del mismo modo, las infecciones por *R. ornithinolytica* se han descrito en diabéticos, pacientes oncológicos[9,10] e inmunodeprimidos.[6]

No está claro el mecanismo por el que *L. adecarboxylata* alcanza la circulación. Se han comunicado varios casos de infección tras heridas con solución de continuidad en la barrera cutánea (traumatismos y quemaduras). Igualmente, se han expuesto bacteriemias en pacientes con patología digestiva, como úlcera péptica,[11] colecistitis y colitis ulcerosa, debido a alteraciones de la flora saprófita y aumento de permeabilidad gastrointestinal.[3] Se han descrito bacteriemias asociadas al uso de catéter, sobre todo, de diálisis peritoneal. Más infrecuentes son las relacionadas con el catéter vascular (especialmente, centrales, permanentes y tunelizados) para NP, como nuestro caso, o quimioterapia.[12] De *R. ornithinolytica* se destaca su capacidad para adherirse a las superficies tisulares y formar biofilms, lo que explica las infecciones relacionadas con el uso de catéteres urinarios, venosos y dispositivos ortopédicos.[7] En nuestro caso, los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis son variados: portador del catéter venoso central permanente, alteración de la microbiota intestinal y translocación bacteriana secundaria a patología de base.

Ambas enterobacterias se destacan por su abordaje terapéutico sencillo,[11,13] gracias a su susceptibilidad antibiótica. Se han descrito casos aislados de multirresistencia, que es uno de los factores que más contribuyen a su mortalidad.[9] De los dos microorganismos, la mayoría de las especies resistentes descritas se refieren a *Leclercia*,[14] productora de beta-lactamasas. Esta última es sensible a todos los antimicrobianos efectivos contra *Enterobacteriaceae*, salvo fosfomicina, a la cual presenta resistencia natural

(aspecto característico y que puede ayudar a distinguir *Leclercia* de *E. coli*).[13] Además, se han descrito algunas especies de *Raoultella* productoras de beta-lactamasas que confieren resistencia a carbapenem, antibiótico de elección en las infecciones graves nosocomiales.[15]

Nuestro paciente, como la mayoría de los casos revisados, presentó excelente respuesta terapéutica a los antibióticos de elección. Existen casos, como este, en los que ha sido posible el tratamiento de la infección asociada al catéter sin retirar el dispositivo, llevando a cabo el sellado del catéter con ciprofloxacino o gentamicina.[12]

Como conclusión, se destaca el papel excepcional de las infecciones por *L. adecarboxylata* y *R. ornithinolytica*. Afectan, sobre todo, a pacientes inmunodeprimidos o con patología de base, en especial, portadores de dispositivos, como el catéter venoso central. Se destaca la evolución favorable en nuestro caso de la infección asociada al catéter tratada con antimicrobianos exclusivamente. ■

REFERENCIAS

1. Atas DB, Velioglu A, Asicioglu E, Arikan H, et al. Polymicrobial peritonitis with Leclercia adecarboxylatain a peritoneal dialysis patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(1):181-2.
2. Keren Y, Keshet D, Eidelman M, Geffen Y, et al. Is Leclercia adecarboxylata a new and unfamiliar marine pathogen? *J Clin Microbiol.* 2014; 52(5):1775-6.
3. Kashani A, Chitsazan M, Che K, Garrison RC. Leclercia adecarboxylata Bacteremia in a Patient with Ulcerative Colitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014; 2014:457687.
4. Grantham WJ, Funk SS, Schoenecker JG. Leclercia adecarboxylata Musculoskeletal Infection in an Immune Competent Pediatric Patient: An Emerging Pathogen? *Case Rep Orthop.* 2015; 2015:160473.
5. Bali R, Sharma P, Gupta K, Nagrath S. Pharyngeal and peritonsillar abscess due to Leclercia adecarboxylata in an immunocompetant patient. *J Infect Dev Ctries.* 2013; 7(1):46-50.
6. Seng P, Boushab BM, Romain F, Gouriet F, et al. Emerging role of Raoultella ornithinolytica in human infections: a series of cases and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2016; 45:65-71.
7. Seng P, Theron F, Honnorat E, Prost D, et al. Raoultella ornithinolytica: An unusual pathogen for prosthetic joint infection. *IDCases.* 2016; 5:46-8.
8. Anuradha M. Leclercia adecarboxylata isolation: case reports and review. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(12):DD03-4.
9. Kaya S, Bayramoğlu G, Sönmez M, Köksal İ. Raoultella ornithinolytica causing fatal sepsis. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19(2):230-1.
10. Hadano Y, Tsukahara M, Ito K, Suzuki J, et al. Raoultella ornithinolytica bacteremia in cancer patients: report of three cases. *Intern Med.* 2012; 51(22):3193-5.
11. Jean SS, Lee WS, Bai KJ, Lam C, et al. Leclercia adecarboxylata bacteremia in a patient with long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(3):452-4.
12. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, García-Sánchez L, García-Reyne A, et al. Successful management of tunneled hemodialysis catheter-related bacteremia by Leclercia adecarboxylata without catheter removal: report of two cases. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(6):e517-8.
13. Stock I, Burak S, Wiedemann B. Natural antimicrobial susceptibility patterns and biochemical profiles of Leclercia adecarboxylata strains. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(8):724-33.
14. Mazzariol A, Zuliani J, Fontana R, Cornaglia G. Isolation from blood culture of a Leclercia adecarboxylata strain producing an SHV-12 extended-spectrum beta-lactamase. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(4):1738-9.
15. Khajuria A, Praharaj AK, Grover N, Kumar M. First report of blaNDM-1 in Raoultella ornithinolytica. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(2):1092-3.

Neumonía bullosa secundaria a *Elizabethkingia meningoseptica*, su evolución clínica y radiológica

Bullous pneumonia secondary to Elizabethkingia meningoseptica*, its clinical and radiological evolution*

Dr. Ignacio Esteban[a], Dra. Cintia Morales[a], Téc. Jose L. Pinheiro[a], Dra. María E. Galván[b], Bioq. Adela Isasmendi[c] y Dr. Claudio Castaños[a]

RESUMEN

Elizabethkingia meningoseptica es un patógeno oportunista, con una elevada mortalidad y una incidencia en aumento en las terapias intensivas.

Se presenta a una paciente de 4 años con antecedente de atresia de vías biliares y trasplante hepático a los 11 meses de vida, que se internó por infección respiratoria aguda baja con hipoxemia. Durante la internación, sufrió un empeoramiento clínico con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica. Por fiebre e hipoxemia persistente, se realizó un minilavado broncoalveolar, con cultivo positivo para *Elizabethkingia meningoseptica*. Recibió vancomicina, trimetoprima/sulfametoxazol y ciprofloxacina durante 14 días, con buena respuesta. Una tomografía de tórax evidenció la presencia de hipoperfusión en mosaico, imágenes quísticas y bronquiectasias bilaterales.

Durante los siguientes 2 años, presentó una buena evolución clínica, con escasas intercurrencias respiratorias, síntomas intercrisis aislados y buena tolerancia al ejercicio. En las imágenes de control, se evidenció la resolución de la mayoría de las lesiones iniciales a los 20 meses de su seguimiento.

Palabras clave: *Elizabethkingia meningoseptica*, *Chryseobacterium meningosepticum*, niño, neumonía bullosa, pediatría.

ABSTRACT

Elizabethkingia meningoseptica is an opportunistic pathogen with a high mortality and an increasing incidence in the intensive care units.

We present a 4-year-old patient with a history of atresia of the biliary tract and a liver transplant at 11 months of age, who was admitted for acute respiratory infection with hypoxemia. During the hospitalization, she required mechanical ventilation. Due to persistent fever and hypoxemia, mini bronchoalveolar lavage was performed with a positive culture for *Elizabethkingia meningoseptica*.

She received vancomycin, trimethoprim/sulfamethoxazole and ciprofloxacin for 14 days with a good response. A chest tomography showed the presence of mosaic hypoperfusion, cystic images, and bilateral bronchiectasis.

During the following 2 years, she presented good clinical progress, with scarce respiratory infections, isolated symptoms and good tolerance to exercise. The resolution of the majority of the initial lesions was evidenced at 20 months of follow-up.

Key words: *Elizabethkingia meningoseptica*, *Chryseobacterium meningosepticum*, child, bullous pneumonia, pediatrics.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e150

Cómo citar: Esteban I, Morales C, Pinheiro JL, Galván ME, et al. Neumonía bullosa secundaria a Elizabethkingia meningoseptica, su evolución clínica y radiológica. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e150-e154.

INTRODUCCIÓN

Elizabethkingia meningoseptica (*EM*) fue descrita por primera vez en 1959 por Elizabeth King.[1] Inicialmente conocida como *Flavobacterium meningosepticum*, perteneció a la familia de las flavobacterias hasta 1994, para formar parte del género *Chryseobacterium*.[2]

Es un bacilo aerobio Gram-negativo, no fermentativo y oxidasa positivo.[3] Su hábitat es la naturaleza y el ambiente nosocomial.[4] Se puede aislar, con mayor frecuencia, del suelo, del agua salada y del agua dulce, de las superficies ambientales y de equipos clínicos secos y húmedos, de las soluciones de lípidos intravenosos y de los suministros de agua.[5] Esto proporciona el mecanismo para la colonización de los pacientes, principalmente, mediante artefactos hospitalarios en contacto con secreciones (respiradores, tubos endotraqueales, nebulizadores, incubadoras, jeringas y grifos de agua).[6,7]

Existen escasos reportes de neumonía secundaria a *EM* en pediatría; sin embargo, ninguno describe su evolución en el tiempo después de esta.[3,8-10] Se presenta a una paciente

a. Servicio de Neumonología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
b. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
c. Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Ignacio Esteban: i_esteban@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-5-2018
Aceptado: 12-11-2018

de 4 años con diagnóstico de neumonía bullosa secundaria a *EM* y su seguimiento clínico radiográfico durante los primeros dos años posteriores a la infección.

CASO

Se presenta a una paciente de 4 años al momento de la internación con antecedente de atresia de vías biliares, cirugía de Kasai y trasplante hepático a los 6 y a los 11 meses de vida, respectivamente, que presentó como complicación posquirúrgica inmediata estenosis infranqueable de vía biliar con múltiples recambios de drenaje biliar externo, en plan de retrasplante hepático.

Sin antecedentes respiratorios previos de relevancia hasta los 4 años de edad, cuando se internó en su ciudad de origen por dificultad respiratoria secundaria a neumonía de base derecha con requerimiento de oxígeno. A los 22 días de internación, presentó un empeoramiento clínico con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM). Permaneció 12 días en la Unidad de Cuidados Intensivos y, por persistencia del requerimiento de ARM, se derivó a nuestra Institución (Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan").

Al momento de su ingreso, la paciente se encontraba en regular estado general, con fiebre persistente, compensada hemodinámicamente y utilizaba ventilación mecánica mediante intubación orotraqueal. Como medicación inmunosupresora, recibía sirolimus y meprednisona, que fueron suspendidos. Sus signos vitales y exámenes complementarios al ingresar se describen en la *Tabla 1*.

A las 24 h de haber ingresado a nuestra Institución (36 días de internación en total, 7 en la Unidad de Cuidados Intensivos), se realizaron dos hemocultivos sin rescate de germen y un minilavado broncoalveolar con reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; *PCR*, por sus siglas en inglés) positiva para *Mycoplasma* y cultivo positivo para *EM*, con un recuento mayor de 100 000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. La muestra se sembró en agar sangre, agar chocolate, 2 agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLDE) y fue incubada a 37 °C por un período de 24 a 48 h. La identificación se realizó mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF, Vitek-MS, bio-Mérieux) como *EM*. La sensibilidad antimicrobiana se realizó por el sistema automatizado VITEK®2 (bioMérieux, France) e *E-test* (vancomicina). La *EM* rescatada fue panresistente, con resistencia confirmada a trimetoprima/sulfametoxazol, ciprofloxacina, meropenem, colistín, piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, cefepime, gentamicina, cefalotina, ceftazidima, amikacina, imipenem y nitrofuranos, sensible a ácido

Tabla 1. *Signos vitales y exámenes complementarios a su ingreso*

Frecuencia cardíaca	89 latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	25 respiraciones/minuto
Temperatura	37,8 °C
Peso	12 kilogramos
Análisis de laboratorio	
Leucocitos	6970/mm^3 (el 54 % de neutrófilos, el 30 % de linfocitos)
Plaquetas	303 000/mm^3
Hemoglobina	8,9 gramos/dl
Urea	43 mg/dl
Sodio en suero	141 meq/L
Potasio en suero	2,9 meq/L
Cloro en suero	90 meq/L
Bilirrubina total	20,5 mg/dl
Bilirrubina directa	17,3 mg/dl
GOT	219 UI/L
GPT	238 UI/L
Tiempo de protrombina	100 %
Razón internacional normalizada	1,08
Tiempo de tromboplastina parcial activado	30 segundos
Glucemia	75 mg/dl
Albúmina en sangre	4,2 gramos/dl

GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa.glutámico pirúvica.

nalidíxico. Se realizaron curvas de sinergia, y resultó sinérgica la asociación entre vancomicina, trimetoprima/sulfametoxazol y ciprofloxacina.

Inicialmente, se utilizaron múltiples esquemas antibióticos de amplio espectro. Con la confirmación diagnóstica y con el resultado de las curvas de sinergia, recibió vancomicina endovenosa, trimetoprima/sulfametoxazol por vía oral y ciprofloxacina por vía oral durante 14 días totales, con buena respuesta clínica.

Por persistir con insuficiencia respiratoria a los 50 días de internación (15 días desde el rescate de *EM*), se solicitó una tomografía de tórax, que evidenció la presencia de hipoperfusión en mosaico, imágenes quísticas y bronquiectasias bilaterales *(Figura 1).*

Presentó, en total, 80 días de requerimiento de oxígeno; 15 días con ARM, 10 días con ventilación no invasiva, 18 días con cánula de alto flujo y 37 días con cánula de bajo flujo. Permaneció, en total, 92 días internada, 65 en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En los siguientes dos años, se realizaron controles periódicos por consultorio. Presentó cuatro episodios de infección respiratoria aguda, con requerimiento de internación en una oportunidad por hipoxemia. Se solicitaron cultivos de secreciones respiratorias en cada control. Dos de ellos, positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, que se negativizaron ambas veces con antibióticos endovenosos. Refirió, durante el seguimiento, escasos síntomas intercrisis, que incluyeron broncorrea diurna y tos nocturna ocasional, con buena tolerancia al ejercicio. Se realizó el test de marcha a los 7 meses de la infección inicial, sin presentar síntomas asociados ni desaturaciones. Durante su seguimiento, se intentaron pruebas funcionales respiratorias (oscilometría de impulso y espirometría), que no logró completar por regular técnica. Se realizaron dos tomografías de tórax, a los 7 y a los 20 meses posteriores al evento inicial. Presentó, en ellas, una franca mejoría con disminución del tamaño y el recuento de bronquiectasias y lesiones quísticas *(Figuras 2 y 3).*

Debido a su buena evolución clínica, a la paciente se le realizó un nuevo trasplante hepático sin complicaciones.

DISCUSIÓN

Desde su descripción inicial, *EM* presenta una incidencia en aumento en el ambiente hospitalario, con una tasa de bacteriemia descrita de 7,5-35,6 cada 100 000 admisiones.[10,11] Su forma de presentación clínica más frecuente es la meningitis neonatal y la sepsis. Sin embargo, existen varios

Figura 1. *Tomografía axial de tórax 15 días después de la infección inicial. Se evidencian áreas parcheadas de opacificación en vidrio esmerilado e hipoperfusión en mosaico y engrosamiento del intersticio septal. Imágenes quísticas, aéreas del lóbulo medio, del lóbulo inferior derecho y apicales del lóbulo inferior izquierdo*

reportes de casos en los que *EM* es causante de neumonía, endocarditis, infección de partes blandas, infección ocular, absceso abdominal, sinusitis, bronquitis, epididimitis, peritonitis y artritis séptica.[4,12] Debido a su característica de germen oportunista, afecta, principalmente, a neonatos e inmunocomprometidos.[4,11]

EM es por naturaleza resistente a la mayoría

FIGURA 2. *Tomografía axial de tórax 7 meses después de la infección inicial. Atelectasia con bronquiectasias de tipo varicoso y quístico en su interior, en el segmento lateral del lóbulo medio. Imágenes quísticas de paredes delgadas, aéreas, en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo disminuidas de tamaño con respecto al estudio previo. Bandas parenquimatosas en el lóbulo medio y en el lóbulo inferior izquierdo*

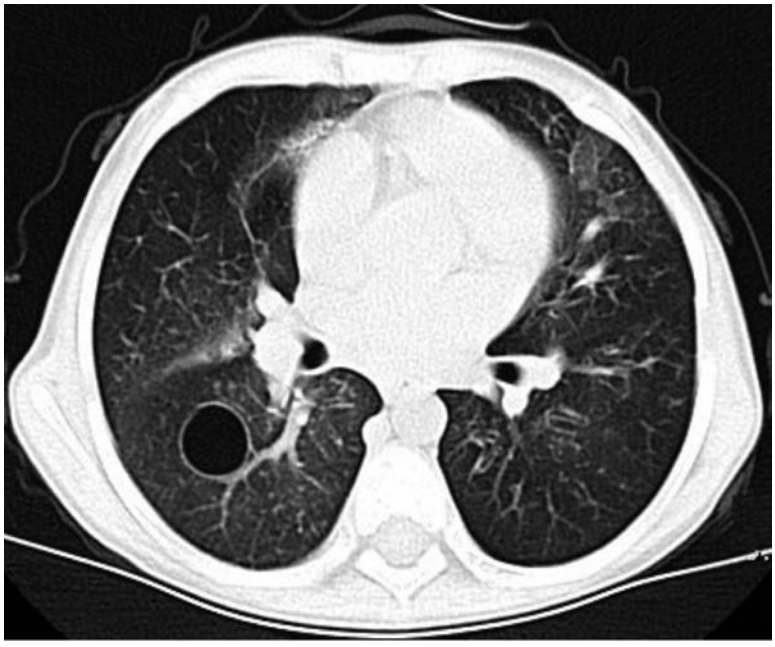
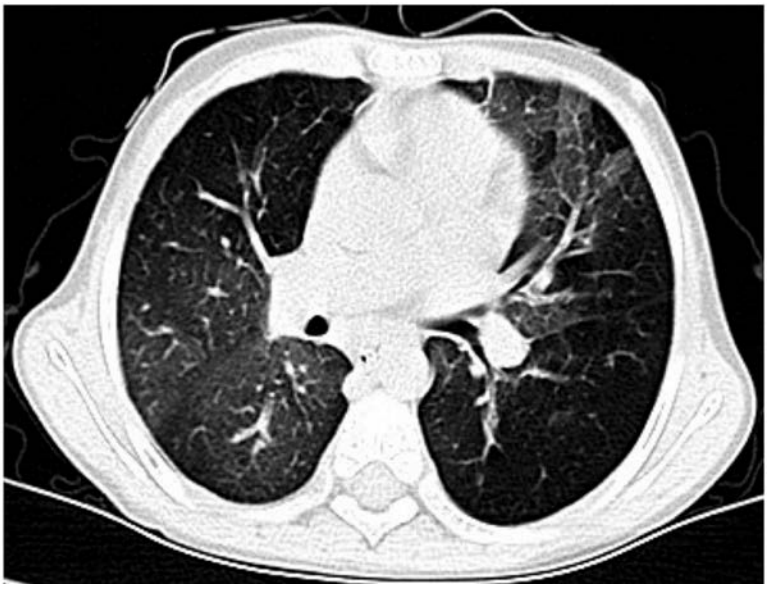


FIGURA 3. *Tomografía axial de tórax 20 meses después de la infección inicial. Persistencia de hipoperfusión en mosaico y atelectasia en el lóbulo medio derecho. Presencia de bandas parenquimatosas de forma bilateral. Resolución de imágenes quísticas.*



de los betalactámicos, incluidos los carbapenems, debido a la producción de metalo-betalactamasas. También es resistente a colistín, pero sensible *in vitro* a tigeciclina.[2,4] Es sensible a las nuevas quinolonas (garenoxacina, gatifloxacina y levofloxacina) y también, pero en menor medida, a rifampicina, trimetoprima/sulfametoxazol y vancomicina.[4,13,14] No obstante, el punto de corte para la susceptibilidad antimicrobiana, según el *Clinical and Laboratory Standards Institute*, no fue establecido aún.[13] De esta manera, se desconoce la relación entre susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica al tratamiento.[11 11]

Su múltiple resistencia antibiótica resulta en una elevada tasa de mortalidad, variable entre 23 % y 52 %.[12,15] Los factores de riesgo asociados a mortalidad por *EM* son la adquisición de la infección en Terapia Intensiva, la presentación afebril, la hipoalbuminemia, la taquicardia al comienzo de la infección, la presencia de un catéter venoso central y su uso prolongado, el *shock* y la inadecuada elección de antibióticos (no tratados o tratados con carbapenemas).[3,12,15]

En nuestra paciente, la manifestación de su neumonía bullosa secundaria a *EM* constó de un período inicial grave y lesiones pulmonares secuelares de gran tamaño. Sin embargo, durante los siguientes 2 años, presentó una buena evolución clínica con la resolución de la mayoría de las lesiones iniciales.

En conclusión, la paciente presentó una buena evolución clínica y radiográfica posterior a la infección inicial. A través de este caso, se busca resaltar la potencial virulencia inicial de *EM* como causa de neumonía nosocomial en los pacientes críticos. ■

REFERENCIAS

1. King E. Studies on a group of previously unclassified bacteria associated with meningitis in infants. *Am J Clin Pathol.* 1959; 31(3):241-7.
2. Bellais S, Aubert D, Naas T, Nordmann P. Molecular and biochemical heterogeneity of class B carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in Chryseobacterium meningosepticum. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(7):1878-86.
3. da Silva PS, Pereira GH. Elizabethkingia meningoseptica: Emergent bacteria causing pneumonia in a critically ill child. *Pediatr Int*. 2013; 55(2):231-4.
4. Ceyhan M, Celik M. *Elizabethkingia meningosepticum* (*Chryseobacterium meningosepticum*) Infections in Children. *Int J Pediatr*. 2011; 2011:215237.
5. Jean SS, Lee WS, Chen FL, Ou TY, et al. Elizabethkingia meningoseptica: an important emerging pathogen causing healthcare-associated infections. *J Hosp Infect.* 2014; 86(7):244-9.
6. Du Moulin GC. Airway colonization by Flavobacterium in an intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 1979; 10(2):155-60.
7. Hoque SN, Graham J, Kaufmann ME, Tabaqchali S. Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum outbreak associated with colonization of water taps in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001; 47(3):188-92.
8. Teres D. ICU-Acquired Pneumonia Due to Flavobacterium meningosepticum. *JAMA*. 1974; 228(6):732.
9. Sundin D, Gold B, Berkowitz F, Schwartz D, et al. Community-Acquired Falvobacterium Meningosepticum Meningtis, Pneumonia and Septicemia in a normal infant. *Pediatr Infect Dis J*.1991; 10(1):73-6.
10. Haddad FS, Jones DHA, Vellodi A, Kane N, et al. Letters to the editor. *J Hand Surg Eur Vol*. 1996; 21(4):565.
11. Pereira GH, Garcia D de O, Abboud CS, Barbosa VL, et al. Nosocomial infections caused by Elizabethkingia meningoseptica: An emergent pathogen. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17(5):606-9.
12. Hsu MS, Liao CH, Huang YT, Liu CY, et al. Clinical features, antimicrobial susceptibilities, and outcomes of Elizabethkingia meningoseptica (Chryseobacterium meningosepticum) bacteremia at a medical center in Taiwan, 1999-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(10):1271-8.
13. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial Susceptibility and Epidemiology of a Worldwide Collection of Chryseobacterium spp: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol*. 2004; 42(1):445-8.
14. Jean S, Hsieh T, Ning Y, Hsueh P. Role of vancomycin in the treatment of bacteraemia and meningitis caused by Elizabethkingia meningoseptica. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50(4):507-11.
15. Lin PY, Chen HL, Huang CT, Su LH, et al. Biofilm production, use of intravascular indwelling catheters and inappropriate antimicrobial therapy as predictors of fatality in Chryseobacterium meningosepticum bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(5):436-40.

Neumonía necrosante causada por el serotipo 3 del *Streptococcus pneumoniae* a pesar de la inmunización con la VCN13

Necrotizing pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 despite PCV13

Dra. Gülsüm Alkan[a], Prof. Asist. Dra. Melike Emiroğlu[a], Prof. Asoc. Dra. Hatice T. Dağı[b], Biol. Venhar Gürbüz[c] y Prof. Dr. Mehmet Ceyhan[c]

RESUMEN

El *Streptococcus pneumoniae* es la causa más frecuente de una neumonía complicada. La neumonía neumocócica necrosante (NNN) constituye una complicación rara y relacionada con el serotipo. Los serotipos 1, 3, 14, 15, 19A y 33 fueron los más frecuentemente informados en los niños con NNN antes de la inmunización. A pesar de la práctica extendida de la vacunación, el *S. pneumoniae* sigue siendo la causa de las enfermedades invasivas. Aquí se informa el caso de un niño que había recibido el esquema completo con la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos (VCN13) diagnosticado con NNN del serotipo 3. La progresión de la enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* debe considerarse a pesar de la inmunización completa.

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae, *neumonía necrosante, inmunización, niño.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e155
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e155

Cómo citar: Alkan G, Emiroğlu M, Dağı HT, Gürbüz V, Ceyhan M. Neumonía necrosante causada por el serotipo 3 del *Streptococcus pneumoniae* a pesar de la inmunización con la VCN13. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e155-e157.

INTRODUCCIÓN

El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de las enfermedades invasivas en niños, como la neumonía, la meningitis, la bacteriemia y la sepsis. Hasta la fecha, se han identificado 91 tipos capsulares diferentes según el polisacárido capsular. Los distintos serotipos muestran diferencias en la expresión clínica de la enfermedad. Unos 13 serotipos son responsables de más del 75 % de los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los niños.[1] La vacuna neumocócica conjugada de 7 serotipos (VCN7), que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, se introdujo en el calendario nacional de vacunación de Turquía en 2009 y luego se la reemplazó con la VCN13, que abarca los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.[2] En un estudio multicéntrico realizado en Turquía, las coberturas serotípicas potenciales de la VCN7, la vacuna neumocócica conjugada de 10 serotipos (VCN10) y la VCN13 fueron del 16,3 %, 45,4 % y 60 %, respectivamente, para el empiema paraneumónico pediátrico.[3] Hacia finales de 2015, según los informes, la tasa de vacunación en Turquía con la VCN13 era del 97 %. A pesar de las altas tasas de vacunación y de la fuerte inmunorreacción a las vacunas conjugadas, igualmente se producen casos de complicaciones potencialmente mortales, como neumonía neumocócica necrosante (NNN) o empiema.

A propósito de un caso

Se hospitalizó a un niño de 20 meses de edad que tenía tos y fiebre de tres días de evolución y que, por lo demás, era sano. Sus antecedentes médicos y familiares no presentaban particularidades. Había recibido las dosis de la VCN13 a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad. Durante el examen físico, tenía una temperatura corporal de 39 ºC, una frecuencia de pulso de 160 latidos/min y una frecuencia respiratoria de 56 respiraciones/min. Su peso era de 13 kg (percentilo 75) y su estatura, 90 cm (percentilo 90). En el examen físico, no se observaron signos que indicaran un síndrome específico. Se detectó disminución de los ruidos respiratorios en el pulmón izquierdo. El resto de los exámenes fue normal.

Datos de los análisis de laboratorio: recuento de glóbulos blancos $14,6\times10^3/mm^3$,

a Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Departamento de Infectología Pediátrica, Konya, Turquía.
b. Facultad de Medicina de Selçuk Üniversitesi, Departamento de Microbiología, Konya, Turquía.
c. Departamento de Infectología Pediátrica de Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia:
Dra. Gülsüm Alkan: galkan-85@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-5-2018
Aceptado: 25-10-2018

neutrófilos 65 %, linfocitos 10 %, hemoglobina 10 g/dl, plaquetas 179 000/mm^3, velocidad de sedimentación globular 31 mm/h, proteína C-reactiva 42 mg/dl; los parámetros bioquímicos fueron normales. En la radiografía de tórax, se observó opacidad total en el pulmón izquierdo. En la tomografía computarizada (TC) de tórax, se observó consolidación extensa con neumonitis necrosante en el lóbulo inferior izquierdo y derrame pleural izquierdo moderado (*Figura 1*). Se insertó un tubo de drenaje torácico y se drenaron aproximadamente 250 ml de líquido purulento. La tinción de Gram mostró diplococos grampositivos. Se inició la administración de ampicilina-sulbactam (200 mg/kg/día) y clindamicina (40 mg/kg/día) por vía intravenosa. En el cultivo del empiema, se observó desarrollo de *S. pneumoniae* sensible a la penicilina. La cepa se identificó como serotipo 3 mediante la reacción de Quellung con antisueros específicos para el serotipo (*Statens Serum Institut*, Copenhague, Dinamarca). La fiebre se resolvió en dos días pero, a pesar de la presencia del tubo de drenaje, el paciente continuó con dificultad respiratoria y derrame pleural, y el pulmón izquierdo no se vio expandido en la radiografía de tórax. A los 30 días de tratamiento, se detectaron engrosamiento pleural de 4 mm con atelectasia total en el pulmón izquierdo y derrame pleural denso en la TC de tórax. Después de una pleurectomía, el pulmón izquierdo se expandió rápidamente (*Figura 2*). Los análisis de detección inmunológica (recuento de glóbulos, recuento de linfocitos en sangre periférica, concentración de inmunoglobulina total en suero, análisis de dihidrorodamina, sistema del complemento) fueron normales; el análisis ELISA para la detección del virus de inmunodeficiencia humana fue negativo. La ecografía del bazo fue normal. No se detectaron cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica. El valor de IgG neumocócica total fue de 2,2 mcg/ml. Se completó la antibioticoterapia de seis semanas y el paciente recibió el alta. Durante el seguimiento de un año, no presentó secuelas.

DISCUSIÓN

La neumonía necrosante se caracteriza por destrucción del parénquima pulmonar, lo que produce cavidades múltiples, y a menudo está acompañada por empiema. En general, la NNN se diagnostica mediante radiografías seriadas y TC torácica. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae* son las causas más frecuentes de la NNN. En los casos de sepsis, fiebre persistente, empiema o falta de respuesta a la antibioticoterapia se recomienda la resección quirúrgica.[1,4-5]

Los serotipos 1, 3, 14, 15, 19A y 33 de *S. pneumoniae* son los más frecuentemente informados en los niños con NNN antes de la vacunación, en especial, el serotipo 3.[6] Si bien no está claro el mecanismo de la necrosis con el serotipo 3, se ha planteado la hipótesis de su relación con la rápida acumulación de polisacáridos capsulares, lo que produce una carga antigénica importante y una reducción posible en las respuestas inmunitarias humorales.[7]

A pesar de la inmunización amplia, se documentaron informes de fracaso con la

FIGURA 1. *Tomografía computarizada de tórax: consolidación extensa con neumonitis necrosante y derrame pleural izquierdo moderado*

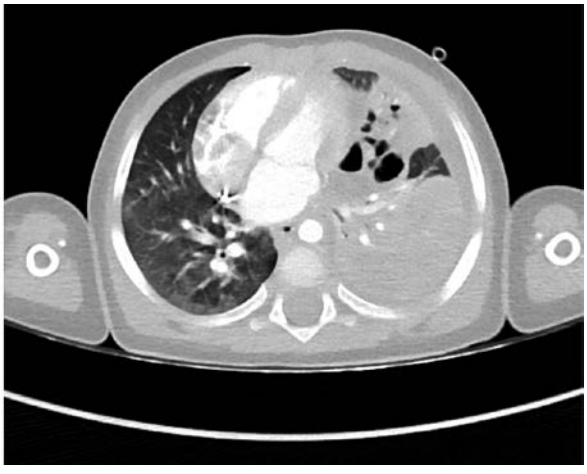


FIGURA 2. *Radiografía de tórax: pulmón izquierdo expandido tras una pleurectomía*

VCN13 (que incluye el serotipo 3) en casos de derrame pleural paraneumónico. Antachopoulos y col. informaron, en Grecia, casos de fracaso con la VCN13 (que incluye el serotipo 3) en pacientes con neumonía complicada. Informaron sobre cinco niños con empiema debido al serotipo 3, aunque habían recibido el esquema completo de la VCN13. Los pacientes recibieron antibioticoterapia, se les colocó un tubo torácico y se los sometió a fibrinólisis. Ninguno requirió cirugía. Las vacunas multivariadas no brindan el mismo nivel de protección con cada serotipo. En algunos estudios, se observaron respuestas a la IgG del polisacárido antineumocócico del serotipo 3 inferiores antes y después de la dosis administrada entre los 12 y los 36 meses de edad en comparación con los otros serotipos.[8,9]

Los neumococos se propagan mayormente hasta los pulmones desde la orofaringe. La neumonía bacteriémica representa aproximadamente el 12-16 % de los casos de ENI en los niños de 2 años o menores.[10] La VCN es especialmente eficaz en las infecciones bacteriémicas. La baja protección de la vacuna en los casos de neumonía no bacteriémica podría estar relacionada con esta condición. El hemocultivo del paciente fue estéril, a pesar de que no se había usado antibiótico. Por otro lado, la resistencia del neumococo a los antibióticos es un desafío mundial. La resistencia a los antibióticos causa diferentes manifestaciones clínicas, lo que dificulta aún más su diagnóstico y tratamiento.[11] Sin embargo, el cultivo de nuestro paciente mostró sensibilidad a la penicilina, por lo que la respuesta clínica no correspondió al tratamiento. En los casos de pacientes con complicaciones, se deben considerar la resistencia a los antibióticos y la inmunodeficiencia. Los casos de inmunodeficiencia primaria subyacente de una enfermedad clínica causada por el *S. pneumoniae* incluyen asplenia congénita, deficiencia del complemento, deficiencia de anticuerpos y mutaciones en los genes *NEMO*, *IRAK4* o *MYD88*. Los análisis de detección inmunológica de nuestro paciente fueron normales. El fenotipo clínico infeccioso de la deficiencia de *IRAK-4* y *MyD88* es sumamente grave. Los signos clínicos (temperatura) y de laboratorio (concentración de PCR, recuento total de leucocitos y de neutrófilos) de inflamación suelen ser bajos, incluso en este tipo de infecciones.[12] Los signos clínicos y de laboratorio de nuestro paciente no eran compatibles con deficiencia de *IRAK-4* o *MyD88*.

Hasta donde sabemos, en la bibliografía no se ha informado ningún caso de NNN en un niño que haya completado el esquema de vacunación. La IgG neumocócica total de nuestro paciente fue positiva pero, desafortunadamente, no fue posible medir la concentración de anticuerpos específicos contra el serotipo. No es posible definir este caso como un fracaso de la vacuna con el serotipo específico.

La NNN requiere un tratamiento de mayor duración, drenaje pleural y cirugía. Independientemente de la alta tasa de vacunación, los pediatras deben estar alertas ante las complicaciones posibles de la ENI. La definición temprana de los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* sería útil para determinar el enfoque terapéutico. La vigilancia activa continua es importante para determinar el fracaso de la vacuna y el diseño de vacunas nuevas. ■

REFERENCIAS

1. Lynch JP 3rd, Zhanel G.G. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009; 30(2):189-209.
2. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Öksüz L, et al. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae in children with invasive diseases in Turkey: 2008-2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(2):308-13.
3. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Özkan S, et al. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes that cause parapneumonic empyema in Turkey. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20(7):972-6.
4. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan).* 2017; 9:11.
5. Lu S, Tsai JD, Tsao TF, Liao PF, et al. Necrotizing pneumonia and acute purulent pericarditis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a healthy 4-year old girl after one catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Paediatr Int Child Health.* 2016; 36(3):235-9.
6. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18(3):246-52.
7. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9):1346-52.
8. Diawara I, Zerouali K, Elmdaghri N, Abid A. A case report of parapneumonic pleural effusion caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a child immunized with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *BMC Pediatr.* 2017; 17 (1):114.
9. Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G, Xirogianni A, et al. Parapneumonic pleural effusions caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 in children immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(1):81-3.
10. Centers of Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Clinical Features. Atlanta, 2017. [Fecha de acceso: 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/clinical-features.html
11. Tanır Basranoglu S, Karadag Oncel E, Aykaç K, Ozsurekci Y, et al. Invasive pneumococcal disease: from a tertiary care hospital in the post-vaccine era. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(4):962-4.
12. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(6):403-25.

Necrotizing pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 despite PCV13

Gülsüm Alkan, M.D.[a], Melike Emiroğlu, Assist. Prof. M.D.[a], Hatice T. Dağı, Assoc. Prof. M.D.[b], Venhar Gürbüz, Biologist[c] and Mehmet Ceyhan, Prof. M.D.[c]

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is the most common cause of complicated pneumonia. Pneumococcal necrotizing pneumonia (PNP) is a rare and serotype related complication. Serotypes 1, 3, 14, 15, 19A and 33 were the most reported serotypes in children with PNP before immunization. Despite widespread vaccination, *S. pneumoniae* is still cause of invasive diseases. We reported a child, fully immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) who was diagnosed PNP due to serotype 3. Breakthrough invasive infection caused by *S. pneumoniae* must be considered in mind despite fully vaccination.

Key words: *Streptococcus pneumoniae, necrotizing pneumonia, immunization, child.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e155

To cite: Alkan G, Emiroğlu M, Dağı HT, Gürbüz V, Ceyhan M . Necrotizing pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 despite PCV13. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e155-e157.

INTRODUCTION

S. pneumoniae is the most common cause of invasive diseases, such as pneumonia, meningitis, bacteremia and sepsis in children. To date 91 different capsular types have been identified on basis of capsular polysaccharide. Different serotypes exhibit differences in clinical expression of the disease. About 13 serotypes are responsible for > 75 % of invasive pneumococcal diseases (IPD) in children.[1] Conjugated pneumococcal vaccine 7 (PCV7) which include 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F serotypes, was introduced to Turkish national immunization program in 2009 and then was replaced by PCV13 which includes 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A serotypes.[2] In a multicenter study from Turkey, the potential serotype coverages of PCV-7, PCV-10 and, PCV-13 were 16.3 %, 45.4 %, and 60 %, respectively, for pediatric parapneumonic empyema.[3] By the end of 2015, the vaccination rate for PCV13 was reported as 97 % in Turkey. Despite high vaccination rates and strong immunoreaction to conjugate vaccines, life-threatening complications such as pneumococcal necrotizing pneumonia (PNP) or empyema still occur.

CASE REPORT

A previously healthy 20-month-old boy was admitted to hospital with a 3 days history of cough and fever. His medical and family history was unremarkable. He had been vaccinated with PCV13 at 2, 4, 6 and 12 months of age. On physical examination his body temperature was 39 °C, pulse rate was 160 beats/min and respiratory rate was 56 breaths/min. His weight and height were 13 kg (percentile 75 %) and 90 cm (percentile 90 %), respectively. The physical examination does not show suggestive findings of a determined syndromic picture. Decreased breath sounds were noted over the left lung field. The result of other system examinations was normal.

Laboratory data: white blood cells count $14{,}6\times10^3/mm^3$, neutrophils 65 %, lymphocytes 10 %, hemoglobin 10 g/dl, platelets $179000/mm^3$, erythrocyte sedimentation rate 31 mm/hr, C-reactive protein 42 mg/dl, biochemical parameters were normal. Chest X-ray showed total opacity of the left lung. Thorax tomography (CT) showed extensive consolidation with necrotizing pneumonitis in the left lower lobe and moderate left pleural effusion (*Figure 1*). Thoracic drainage tube was inserted and, about 250 mL purulent fluid drained. Gram positive diplococci were seen on gram stain. Intravenous ampicillin–sulbactam (200 mg/kg/day) and clindamycin (40 mg/

a Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Konya, Turkey.
b. Selcuk University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Konya, Turkey.
c. Hacettepe University Pediatric Infectious Diseases Department, Ankara, Turkey.

E-mail address:
Gülsüm Alkan, M.D.: galkan-85@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-5-2018
Accepted: 10-25-2018

kg/day) were started. Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* grew in empyema culture. Isolate was identified as serotype 3 by the Quellung reaction using serotype-specific antisera (Staten's Serum Institute, Copenhagen, Denmark). Fever was resolved within 2 days, but despite the presence of a drainage tube, respiratory distress and pleural effusion were not resolved and, left lung did not expand on chest x-ray. On the 30th day of treatment, pleural thickening as 4 mm with fully atelectatic left lung and thick pleural effusion were detected by thorax tomography (CT). After left pleural decortication was performed, left lung expanded rapidly **(***Figure 2***).** Immunologic screening tests (blood cell counts, peripheral blood lymphocyte subsets, serum total immunoglobulin levels, dihydrorhodamine test, complement system) were all in normal limits, and ELISA for human immunodeficiency virus was negative. Spleen was seen normal by ultrasound, Howell-Jolly bodies was not detected on peripheral smear. The total pneumococcal IgG titer was 2.2 microgr/ml. Antibiotic treatment was completed for 6 week and the patient was discharged. The patient has been followed up for 1 year without sequelae.

DISCUSSION

Necrotizing pneumonia is characterized by destruction of the lung parenchyma resulting in multiple cavities and is often accompanied with empyema. Generally, PNP is diagnosed by serial radiography and thoracic CT. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Klebsiella pneumoniae* are the most common cause of PNP. Surgical resection is indicated in cases of sepsis, persistent fever, empyema or refractory to antibiotic treatment.[1,4-5]

S. pneumoniae serotypes such as 1, 3, 14, 15, 19A and 33 were the most reported serotypes in children with PNP before immunization, especially serotype 3 was more likely to cause it.[6] Although the mechanism of necrosis for serotype 3 is not clear, it has been hypothesized to be related with rapid accumulation of capsular polysaccharides leading to a large antigenic load and possible reduced humoral immune responses.[7]

Despite widespread vaccination, reports of vaccine failure from PCV13 (included serotype 3) have been documented for parapneumonic effusion. Antachopoulos et al. reported the failure of PCV13 serotype 3 vaccine with complicated pneumonia from Greek. They reported 5 children with empyema due to serotype 3, although they were fully immunized with PCV13. Patients were treated with antibiotic, chest tube and fibrinolysis. None of them required surgery. Multivariate vaccines cannot protective at the same level in every serotype. In some studies, pneumococcal polysaccharide IgG responses for serotype 3 before and after toddler dose were lower than other serotypes.[8,9]

The greatest spread of pneumococci to the lungs comes from the oropharynx. Bacteremic pneumonia accounts for about 12–16 % of invasive pneumococcal disease among children 2 years old or younger.[10] PCV is particularly effective in infections with bacteremia. Low protection of vaccine in complicated non-bacteremic

FIGURE 1. *Thorax CT: Extensive consolidation with necrotizing pneumonitis and moderate left pleural effusion*

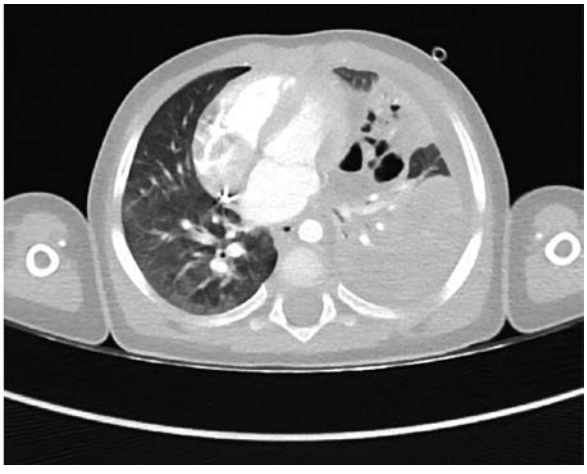


FIGURE 2. *Chest X-ray: Left lung expanded after decortication*

pneumonia can be related with this condition. The patient blood culture was sterile, despite no antibiotic use. On the other hand, pneumococcal antibiotic resistance is a worldwide challenge of disease. Antimicrobial resistance causes different clinical presentation of disease, making it more difficult to diagnose and to treat.[11] However, our patient's culture susceptible to penicillin, the clinical response was inadequate to therapy. Antibiotic resistance, and immunodeficiency should be kept in mind on complicated cases. Primary immunodeficiency known to underlie clinical disease caused by S. *pneumoniae,* include congenital asplenia, complement deficiency, antibody deficiency, mutations of *NEMO*, *IRAK4* or *MYD88* genes. The patient immunologic screening tests was normal. Clinical infectious phenotype of *IRAK*-4 and *MyD88* deficiencies are extremely severe. Laboratory (CRP concentration, total leukocyte counts, and neutrophil numbers) and clinical (temperature) signs of inflammation are typically low even in such infections.[12] The patient's clinic and laboratory features were not compatible with *IRAK*-4 or *MyD88* deficiencies.

According to our knowledge, a case of PNP in a child fully immunized has not been reported in literature. The patient total pneumococcal Ig G was positive but, unfortunately, we could not measure the serotype-specific antibody levels. We cannot define this case a serotype specific vaccine failure.

PNP has required longer duration of treatment, pleural drainage and surgery. Irrespective of high vaccination rate, pediatricians should be alert to possible complications of IPD. Early definition of *Streptococcus pneumoniae* serotypes can be useful for treatment approach. Continuing active surveillance is important for determination of vaccine failure and design of new vaccines. ■

REFERENCES

1. Lynch JP 3rd, Zhanel G.G. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009; 30(2):189-209.
2. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Öksüz L, et al. Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae in children with invasive diseases in Turkey: 2008-2014. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(2):308-13.
3. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Gürler N, Özkan S, et al. Distribution of Streptococcus pneumoniae serotypes that cause parapneumonic empyema in Turkey. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20(7):972-6.
4. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan).* 2017; 9:11.
5. Lu S, Tsai JD, Tsao TF, Liao PF, et al. Necrotizing pneumonia and acute purulent pericarditis caused by Streptococcus pneumoniae serotype 19A in a healthy 4-year old girl after one catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Paediatr Int Child Health.* 2016; 36(3):235-9.
6. Tsai YF, Ku YH. Necrotizing pneumonia: a rare complication of pneumonia requiring special consideration. *Curr Opin Pulm Med.* 2012; 18(3):246-52.
7. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9):1346-52.
8. Diawara I, Zerouali K, Elmdaghri N, Abid A. A case report of parapneumonic pleural effusion caused by Streptococcus pneumoniae serotype 19A in a child immunized with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *BMC Pediatr.* 2017; 17 (1):114.
9. Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G, Xirogianni A, et al. Parapneumonic pleural effusions caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 in children immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(1):81-3.
10. Centers of Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Clinical Features. Atlanta, 2017. [Accessed on: Nov 6, 2018]. Available at: https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/clinical-features.html
11. Tanır Basranoglu S, Karadag Oncel E, Aykaç K, Ozsurekci Y, et al. Invasive pneumococcal disease: from a tertiary care hospital in the post-vaccine era. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(4):962-4.
12. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, Chrabieh M, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(6):403-25.

Arch Argent Pediatr 2019;117(2):e158-e162 / **e158**

Enfermedad de Ménétrier en pacientes pediátricos secundaria a una infección por citomegalovirus. Presentación de dos casos clínicos en un centro de alta complejidad

Ménétrier's disease in pediatric patients secondary to cytomegalovirus infection. Presentation of two clinical cases in a high complexity center

Dr. Gustavo Tagliaferro[a], Dr. Julián Llera[a] y Dra. Marina Orsi[a]

RESUMEN

La enfermedad de Ménétrier es una gastroenteropatía perdedora de proteínas. Definida como una entidad rara y de causa desconocida, la mayoría de los casos reportados la han asociado a infecciones virales. En los pacientes pediátricos, presenta un comienzo agudo con un curso benigno y autolimitado.

Se caracteriza por tener pliegues gástricos engrosados que, generalmente, involucran el cuerpo y el fundus gástrico, asociados a hipoalbuminemia, debido a la pérdida de proteína sérica a través de la mucosa. A continuación, se exponen dos casos clínicos de síndrome de Ménétrier infantil asociado a infección por citomegalovirus.

Palabras clave: *enfermedad de Ménétrier, enteropatía perdedora de proteínas, citomegalovirus, gastropatía hipertrófica.*

ABSTRACT

Ménétrier's disease is a protein losing gastroenteropathy. Defined as a rare entity with an unknown cause, most of the reported cases have been associated with viral infections. In pediatric patients, it is characterized by an acute onset with a benign and self-limiting course.

It is characterized by thickened gastric folds that generally involve the body and the gastric fundus, associated with hypoalbuminemia due to the loss of serum protein through the mucosa. The following are two clinical cases of infant Ménétrier syndrome associated with cytomegalovirus infection.

Key words: *Ménétrier disease, enteropathy, cytomegalovirus, hypertrophic gastropathy.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e158

Cómo citar: Tagliaferro G, Llera J, Orsi M. Enfermedad de Ménétrier en pacientes pediátricos secundaria a una infección por citomegalovirus. Presentación de dos casos clínicos en un centro de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e158-e162.

a. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Gustavo Tagliaferro:
gustavo.tagliaferro@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-5-2018
Aceptado: 29-11-2018

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménétrier (EM) es una entidad clínica rara, caracterizada por hiperplasia foveolar gástrica, que produce una gastroenteropatía perdedora de proteínas. Se cuentan con varios reportes en adultos, pero pocos en edades pediátricas.[1]

En la población infantil, afecta, habitualmente, a menores de 6 años. Presenta un comienzo agudo, de curso benigno y de carácter autolimitado.[2] La etiología no es del todo clara; en los niños, se ha relacionado con procesos infecciosos, que incluyen el citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma* o infección por herpes simplex.[3] Los síntomas iniciales son inespecíficos, similares a cualquier cuadro viral, con fatiga, pérdida de peso, vómitos y/o dolor abdominal. Posteriormente, desarrollan hipoproteinemia e hipoalbuminemia, que puede llegar a una situación de anasarca, con ascitis, derrame pleural y pericárdico. La tríada clásica descrita son los síntomas gastrointestinales, el edema periférico y los pliegues gástricos engrosados.[4,5] Diferentes estudios, como la seriada esófago-gastroduodenal (SEGD) y la endoscopía, pueden demostrar inflamación de la mucosa y engrosamiento de los pliegues gástricos.[6] La histología incluye hiperplasia foveolar con dilatación quística, acompañada de atrofia glandular en el cuerpo gástrico.[7]

No existe un tratamiento bien establecido para esta enfermedad. Se han utilizado tratamientos empíricos con antiácidos, anticolinérgicos y prednisona; sin embargo, no existen evidencias sólidas de beneficios asociados a estas terapias. Generalmente, la sintomatología se resuelve en 4-6 semanas, a diferencia de la del adulto, la cual es más grave y con tendencia a la cronicidad.[8]

A continuación, se presentan dos casos clínicos de pacientes internados durante el año 2017 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Uno es un lactante de 11 meses de vida y el otro es un niño de 4 años, ambos con confirmación de

citomegalovirus tanto por serologías como en las muestras de las biopsias endoscópicas de la mucosa gástrica.

CASO CLÍNICO UNO

Paciente de 11 meses de vida, derivado de otra institución con diagnóstico de síndrome ascítico edematoso. Una semana antes, comenzó con diarrea y vómitos, y se agregó un edema bipalpebral y en los miembros inferiores. Permaneció internado durante 48 horas, cuando se constató hipoalbuminemia e hiponatremia por análisis de laboratorio y orina normal, y se decidió su traslado a nuestra Institución.

Como antecedentes personales, se trataba de un lactante recién nacido de término, con peso adecuado. Refería un brote generalizado en la piel a los 7 meses de vida, luego de recibir amoxicilina, como único antecedente relevante.

Examen físico: niño en estado de vigilia y reactivo, que respiraba aire del ambiente. Se constató un edema generalizado con un abdomen globuloso y distendido, sin hepatoesplenomegalia. Peso de 10,800 kg, para un referido de 8,900 kg. Signos vitales: frecuencia cardíaca (FC) de 110 por minuto; frecuencia respiratoria (FR): 28 por minuto; saturación arterial de oxígeno (SAT) del 99 % respirando aire ambiental (AA); tensión arterial (TA): 92/72 (80) mmHg; temperatura: 36,6 °C. El resto del examen, sin particularidades.

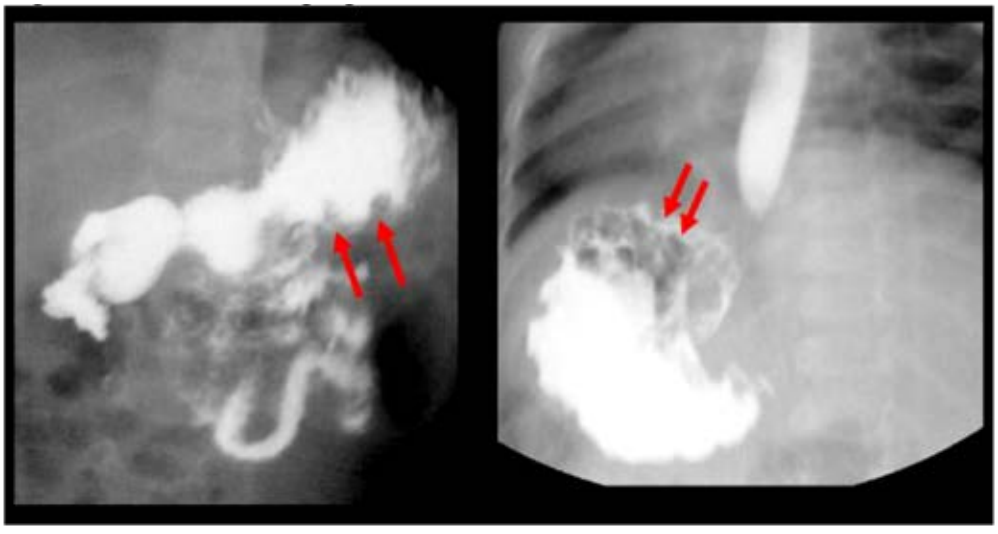
Se internó en la Sala de Pediatría y presentó un análisis de laboratorio inicial con glóbulos blancos (GB): 16800/mm^3 (fórmula: el 46 % de neutrófilos, el 41 % de linfocitos, el 10 % de monocitos, el 2,6 % de eosinófilos); proteína C reactiva (PCR): 20 mg/L (valor normal –VN–: < 5); sodio: 132 mEq/L (VN: 135-145); proteínas totales: 2,9 g/dl; y albúmina: 1,7 g/dl (VN: 3-3,5); triglicéridos: 195 mg/dl (VN: < 150). Hepatograma y función renal, dentro de los parámetros normales; orina normal sin proteinuria. Carga viral del virus de Epstein-Barr (VEB) negativa y de citomegalovirus positiva (815 copias). Telerradiografía de tórax y ecografía abdominal normales; cultivos en materia fecal (gérmenes típicos y atípicos) negativos.

Se indicó balance estricto, restricción hídrica, pasaje de albúmina y furosemida, y controlar diariamente el peso y la TA. Se descartaron otras etiologías, como la cardiovascular, la renal o la hepática.

Se consultó con el Servicio de Gastroenterología Infantil y se solicitaron anticuerpos por la sospecha de crisis celíaca, los cuales fueron negativos, *clearance* de alfa-1-antitripsina de 13 g/24 h (VN: < 12,5) y calprotectina en materia fecal > 1000 μg/g (VN: < 500).

La SEGD reveló defecto en el llenado en la pared gástrica, con predominio del fundus, compatible con hipertrofia de pliegues gástricos (*Figura 1*). Ante la sospecha de enteropatía

Figura 1. *Seriada esófago-gastroduodenal*



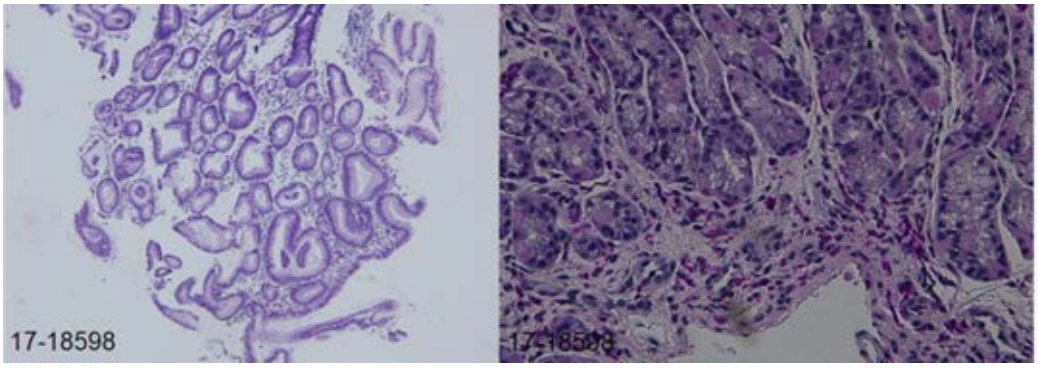
Seriada esófago-gastroduodenal donde se observan defectos de relleno en la pared gástrica, en el fondo y en el cuerpo del estómago, compatibles con hipertrofia de pliegues gástricos. Autora: Dra. Kreindel, Tamara.

perdedora de proteínas, se realizó una videoendoscopía digestiva alta (VEDA) con toma de biopsias. Se observó nodularidad en toda la mucosa gástrica con predominio del cuerpo y del fundus, y presencia de pliegues engrosados. La anatomía patológica informó mucosa con hiperplasia foveolar, lámina propia con edema rica en eosinófilos y aisladas células fúndicas con citomegalia, sugestiva de efecto citopático por citomegalovirus. El ácido desoxirribonucleico (ADN) para citomegalovirus fue detectable en la muestra endoscópica (*Figura 2*).

El sexto día de internación, el paciente superó la diarrea, con edema localizado a nivel bipalpebral, sin requerimiento de pasaje de albúmina. Con diagnóstico de síndrome de Ménétrier secundario a citomegalovirus, se decidió comenzar con inhibidor de bomba de protones (IBP) a razón de 1 mg/kg/día y valganciclovir a razón de 20 mg/kg/día.

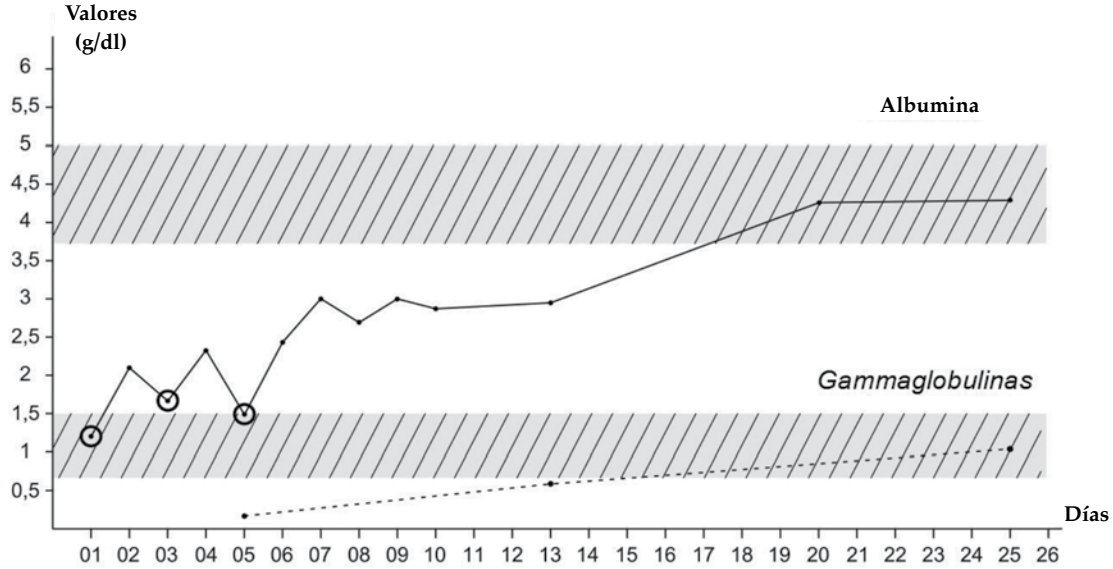
El paciente permaneció internado un total de nueve días y egresó con un peso de 9,500 kg, sin presentar edemas ni diarrea (*Figura 3*). Con un análisis de laboratorio con GB: 13 000 /

FIGURA 2. *Anatomía patológica*



Mucosa gástrica con edema en lámina propia y marcada hiperplasia foveolar (izquierda). Mucosa gástrica oxíntica con numerosos eosinófilos característicos de la enfermedad (derecha). Autora: Dra. De la Iglesia, Paola.

FIGURA 3. *Gráfico de los valores de albúmina y gammaglobulina durante el primer mes de seguimiento clínico*



Requerimiento de albúmina endovenosa durante los primeros días de internación (en tres oportunidades); se estabilizó entre los días 9 y 13. Se observa como se normaliza a partir de la tercera semana.

mm^3; proteínas: 4,6 g/dl; albúmina: 2,86 g/dl; ionograma: 141-5,2-113 mEq/L; triglicéridos: 330 mg/dl; y cargas virales de citomegalovirus menores de 150. Dieta hiposódica, leche parcialmente hidrolizada, IBP y valganciclovir (este último, durante siete días). Presentó niveles en ascenso de albúmina sérica y cargas virales negativas a la semana de su egreso.

CASO CLÍNICO DOS

Paciente de 4 años de edad, previamente sano, que ingresó por la Guardia, por presentar fiebre y vómitos de 24 horas de evolución. Del interrogatorio surgió que los padres habían padecido infección por citomegalovirus (un mes atrás), por lo que se realizaron serologías al paciente, que fueron VEB (inmunoglobulina M –IgM– +), citomegalovirus (IgM +, inmunoglobulina G –IgG– +). A las 48 horas, consultó nuevamente por agregarse distensión abdominal con edema de ambos párpados.

Al momento del examen físico, presentaba abdomen marcadamente distendido, matidez ante la percusión, diuresis y catarsis conservada. Peso de 20,200 kg, referido de 19,500 kg. En cuanto a los signos vitales, FC: 119; FR: 26; SAT.: 98 % (AA); temperatura: 36,9 °C; TA: 105/66 (72) mmHg.

Análisis de laboratorio inicial con GB: 21 185/mm^3 (fórmula: el 62 % de linfocitos, el 25 % de neutrófilos, el 10 % de monocitos, el 1,2 % de eosinófilos); proteínas: 3,3 g/dl (VN: 6,3-7,8); albúmina: 1,7 g/dl (VN: 3-3,5); urea: 48 mg/dl (VN: 11-39); creatinina: 0,39 mg/dl; sodio: 128 mEq/L (VN: 135-145). Hepatograma normal, orina completa normal, sin proteinuria. Se realizó una ecografía abdominal y se observó esplenomegalia homogénea (105 mm), líquido libre moderado perihepático, derrame pleural bilateral leve (de 15 mm el derecho y de 4 mm el izquierdo).

Ingresó a la Sala de Pediatría, en donde recibió corrección con albúmina del 20 %. Se solicitaron cargas virales para VEB no detectables y de citomegalovirus positivas (214 copias). Anticuerpos para enfermedad celíaca, negativos.

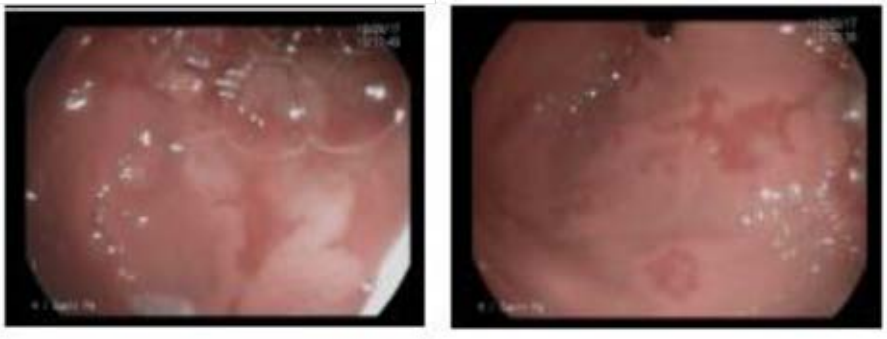
Por la sospecha de enteropatía posviral, se solicitaron estudios por imágenes, SEGD (la cual no se pudo realizar por falta de colaboración del paciente) y ecografía abdominal, y se constató el engrosamiento de los pliegues gástricos.

Se interconsultó con el Servicio de Gastroenterología Infantil, que realizó una endoscopía digestiva con toma de biopsias. Se observó techo gástrico nodular, pliegues gástricos engrosados con edema y microhemorragias aisladas (*Figura 4*). Se inició el tratamiento con 1 mg/kg/día de IBP y 5 ml de sucralfato (cada 12 h), asumiendo el cuadro como enfermedad de Ménétrier. La biopsia del estómago informó mucosa antral y corpofúndica con edema e incremento de eosinófilos. Citomegalovirus detectable por PCR en la muestra de la biopsia.

El paciente permaneció internado cuatro días y evolucionó favorablemente. El análisis de laboratorio al egresar fue GB: 15 076/mm^3 (fórmula: el 47 % de linfocitos, el 40 % de neutrófilos, el 10,39 % de monocitos, el 1,9 % de eosinófilos); urea: 29 mg/dl; creatinina: 0,33 mg/dl; sodio: 145 mEq/L; proteínas: 3,75 g/dl; albúmina: 2,47 g/dl; *clearance* de alfa-1-antitripsina: 12,1 g/24 h (VN: < 12,5).

Se realizó el seguimiento ambulatorio en tratamiento con IBP y sucralfato durante 4 semanas totales.

FIGURA 4. *Foto de la endoscopía digestiva alta*



Se observa edema y microhemorragias en el techo y en el cuerpo gástrico. Pliegues engrosados.

DISCUSIÓN

La EM, descrita por primera vez por el patólogo francés Pierre Ménétrier en 1888, se caracteriza por pliegues hipertróficos en el cuerpo del estómago, hiperplasia foveolar e hipoproteinemia.

La bibliografía describe el *H. pylori* y el citomegalovirus como los dos microorganismos más frecuentes a la hora de producir EM, y se rescata este último en un tercio de los pacientes pediátricos.

La fisiopatología de la enfermedad y los efectos del citomegalovirus en la manifestación clínica no han sido claramente dilucidados. Se sugiere que el virus interviene en la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante-α (*transforming growth factor alpha*; *TGF*α, por sus siglas en inglés). De esta manera, se estimula la proliferación de células productoras de mucina y, además, se ampliarían las uniones entre las células epiteliales gástricas, lo que conduciría a una pérdida proteica en el tracto gastrointestinal.

Se caracteriza por tener una presentación aguda, con posterior remisión espontánea en el trascurso de 4 a 6 semanas, comportamiento que se pudo observar en ambos pacientes.

Esto la diferencia de los casos reportados en los adultos, en los que puede aumentar el riesgo de cáncer gástrico y requerirse, en varias oportunidades, gastrectomías parciales como manejo terapéutico de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial para considerar en estas enteropatías incluye la enfermedad celíaca, la gastroenteritis eosinofílica y el linfoma gástrico, entre otras. Por lo tanto, se recomienda la interconsulta al especialista y la endoscopía digestiva de manera oportuna, que es una herramienta útil para evaluar las características de los pliegues, que apoya el diagnóstico de EM, y realizar la toma de la biopsia para el eventual rescate de germen.

No existe, a la fecha, un tratamiento bien establecido para estos pacientes. Se han utilizado terapias empíricas con antiácidos, anticolinérgicos y octreotrida. Sin embargo, no existen evidencias claras de estos beneficios según lo reportado por la bibliografía.[9] Así mismo, un artículo publicado por el *World Journal of Gastroenterology* describe la falta de remisión en un paciente de 4 años de edad, que, al evolucionar a la cronicidad, presentó una respuesta favorable con el uso de octreotrida.[2] Además, cuando la enfermedad es secundaria a citomegalovirus, el efecto con valganciclovir sigue siendo controvertido por el curso autolimitado de su presentación, por lo que puede considerarse en aquellas con un curso prolongado.[10]

La importancia radica en el soporte terapéutico de estos pacientes, así como en su manejo sintomático, que incluye una hidratación adecuada, agentes antisecretores (antagonistas del receptor de histamina H2 e IBP) y pasaje de albúmina endovenosa.

En conclusión, se presentaron dos casos clínicos sobre una patología poco común, ambos con una presentación clínica similar y característica. Se recomienda sospecharla en todo niño que presente edema, hipoalbuminemia sin proteinuria, sin disfunción hepática, junto con pliegues gástricos engrosados en los estudios por imágenes. ■

Agradecimientos

Dra. Paola De la Iglesia y Dra. Tamara Kreindel en su aporte a la recolección de datos y la descripción de imágenes.

REFERENCIAS

1. Kirberg BA, Rodríguez BV, Donoso VF, Kirhmant T, et al. Gastropatía hipertrófica perdedora de proteínas: Enfermedad de Ménétrier. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(1):80-5.
2. Di Nardo G, Oliva S, Aloi M, Frediani S, et al. A pediatric non-protein losing Menetrier's disease successfully treated with octreotide long acting release. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(21):2727-9.
3. Velmishi V, Elezi B, Cekodhima G. Menetrier Disease in a Five Year Old Girl - A Case Report and Review of Literature. *J Gastrointest Dig Syst.* 2016; 06:395.
4. Ding Q, Lu P, Ding S, Fan Y, et al. Ménétrier disease manifested by polyposis and involved in both the small bowel and entire colon: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(36):e4685.
5. Akita C, Saikawa Y. Gastric Gyri — Pediatric Ménétrier's Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(8):774.
6. Hong J, Lee S, Shon Y. Ménétrier's Disease as a Gastrointestinal Manifestation of Active Cytomegalovirus Infection in a 22-Month-Old Boy: A Case Report with a Review of the Literature of Korean Pediatric Cases. *Clin Endosc*. 2018; 51(1):89-94.
7. Konstantinidou AE, Morphopoulos G, Korkolopoulou P, Eftychiadis C, et al. Menetrier disease of early infancy: a separate entity? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(2):177-82.
8. Bancila I, Popescu I, Herlea V, Becheanu G, et al. Ménétrier's disease: a rare entity which mimicks gastric cancer. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2016; 25(2):137.
9. Gompertz M, Montenegro C, Bufadel ME, Defilippi C, et al. Enfermedad de Ménétrier con compromiso gástrico difuso y duodenal: Caso clínico. *Rev Méd Chile.* 2012; 140:1174-8.
10. Hoffer V, Finkelstein Y, Balter J, Feinmesser M, et al. Ganciclovir treatment in Ménétrier's disease. *Acta Paediatr*. 2007; 92(8):983-5.

Shock agudo secundario a un neuroblastoma congénito. Caso clínico neonatal

Acute shock secondary to congenital neuroblastoma. Neonatal case report

Lic. Ignacio Mastro-Martínez[a], Lic. María J. Pérez-Ortega[a], Lic. Emilia Urrutia[b], Lic. María J. Ortega-Acosta[b] y Lic. Francisco J. Pacheco Sánchez-lafuente[c]

RESUMEN

El neuroblastoma congénito es el tumor sólido maligno más frecuente en el período neonatal. La forma de presentación suele ser por diagnóstico prenatal o por una masa abdominal. Su estadificación permite clasificarlo en grupos de riesgo con pronóstico y tratamiento diferentes. En el período neonatal, se caracteriza por la alta tasa de regresión espontánea y el buen pronóstico (supervivencia libre de enfermedad a los 5 años superior al 90 %).

Se presenta un caso clínico de neuroblastoma congénito cuya forma de presentación, *shock* e hipertensión, solo estaba descrita en otra ocasión antes. El tratamiento antihipertensivo, junto con la quimioterapia sistémica, produjo el control clínico y la mejoría del paciente.

Palabras clave: *neuroblastoma congénito, shock, hipertensión, neonatología.*

ABSTRACT

Congenital neuroblastoma is the most frequent malignant solid tumor in the neonatal period. The clinical presentation is usually either by prenatal diagnosis or by palpation of an abdominal mass. Staging allows classifying it according to risk groups with a different prognosis and treatment. In the neonatal period, it is characterized by a high rate of spontaneous regression and good prognosis (disease-free survival at 5 years greater than 90 %).

We present a clinical case of congenital neuroblastoma whose presentation, shock and hypertension, was only described on a previous occasion. Antihypertensive treatment along with systemic chemotherapy produced clinical control and patient improvement.

Key words: *congenital neuroblastoma, shock, hypertension, neonatology.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e163

a. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Baza (España).
b. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Pediatría y Oncohematología Pediátricas, Granada (España).
c. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Granada (España).

Correspondencia:
Lic. Ignacio Mastro-Martínez:
ignacio.mastro.sspa@juntadeandalucia.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2018
Aceptado: 20-10-2018

Cómo citar: Mastro-Martínez I, Pérez-Ortega MJ, Urrutia E, Ortega-Acosta MJ, Pacheco Sánchez-lafuente FJ. Shock agudo secundario a un neuroblastoma congénito. Caso clínico neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e163-e166.

INTRODUCCIÓN

El neuroblastoma es el segundo tumor sólido más frecuente en la infancia, que supone el 7-10 % de los tumores infantiles (incidencia aproximada de 10 casos por millón de niños menores de 15 años).[1] El neuroblastoma congénito es el tumor sólido más frecuente en el neonato (el 30-50 % de los tumores malignos).[2] El diagnóstico se suele realizar intraútero mediante ecografía o al nacer tras la palpación de una masa abdominal. Otro tipo de presentaciones, [(síndrome de Horner, compresión espinal y paraparesia de miembros inferiores, síndrome de opsoclono-mioclonos, o la afectación cutánea (*blueberry muffin baby*)] son menos frecuentes.[3]

El sistema de clasificación surge como consenso del *International Neuroblastoma Risk Group* (INRG), basado en factores de riesgo definidos por los criterios clínicos y las pruebas de imagen al momento del diagnóstico.[4] Debido a las características únicas del neuroblastoma en el período neonatal, este grupo tiene su propio estadio, que se caracteriza por alta tasa de regresión espontánea y buen pronóstico (supervivencia libre de enfermedad superior al 90 %).[1]

Se presenta un caso clínico de neuroblastoma congénito cuya forma de presentación, *shock* e hipertensión, solo estaba descrita en otra ocasión.

Descripción del caso

Recién nacido con 1 hora de vida que ingresó por dificultad respiratoria y palidez intensa. Embarazo sin incidencias con ecografías normales, parto eutócico a las 39 semanas, líquido amniótico meconial, puntuación del test de Apgar 9/10, gasometría arterial de cordón normal, no precisó reanimación. A la hora de vida, mal estado general, taquipnea, tiraje subcostal, quejido audible sin fonendo,

hipotonía generalizada y mala perfusión con palidez. Presentaba taquicardia e hipertensión (tensión arterial: 97/76 mmHg; frecuencia cardíaca –FC–: 180 latidos por minuto –lpm–). En la gasometría venosa, presentaba acidosis metabólica grave (pH: 6,9; presión parcial de dióxido de carbono: 50 mmHg; bicarbonato: 9 mmol/L; exceso de base: -18,7 mmol/L; láctico: 10,7 mmol/L), con hemograma y bioquímica normales, que incluían reactantes de fase aguda (proteína C reactiva: 0 mg/dl; procalcitonina: 0,79 ng/ml).

Durante la estabilización, persistía la hipertensión con tensión arterial media superior a 80 mmHg. Se intubó y se administró bicarbonato en dos ocasiones, con persistencia de acidosis grave e hiperlactacidemia, hipertensión y elevación moderada de transaminasas y plaquetopenia. Aunque no presentaba factores de riesgo infeccioso y los reactantes de fase aguda eran normales, se administró ampicilina y gentamicina intravenosa. Se realizó un ecocardiograma transtorácico que mostró función cardíaca normal.

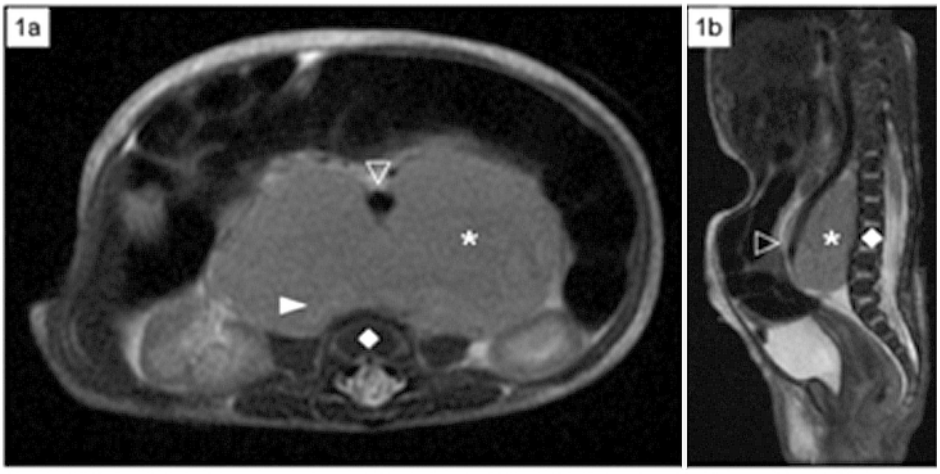
Se exploró nuevamente y se constató una gran masa abdominal en el flanco izquierdo. La ecografía abdominal mostró una masa abdominal retroperitoneal anterior a L1-L5 de 68 x 39 x 45 mm, con puntos hiperecogénicos que sugerían calcificaciones, situada en la línea media, que dejaba libre las suprarrenales, englobaba grandes vasos y no penetraba en los forámenes vertebrales. Tras estos hallazgos, la sospecha diagnóstica fue de neuroblastoma congénito.

Durante las primeras 24 horas, se produjo una mejoría progresiva en el estado general, con normalización de la acidosis metabólica y control de la hipertensión arterial con hidralazina (dosis máxima de 1,5 mg/kg).

Se amplió el estudio y se observó, en la bioquímica sérica, enolasa > 200 ng/ml, ferritina > 2000 ng/ml, lactato deshidrogenasa > 13 800 U/L. Catecolaminas en la orina elevadas: relación ácido homovanílico/creatinina de 333,8 mg/g (valor normal –VN– : 5,5-33), vanilmandélico/creatinina de 562,8 mg/g (VN: 4-25) y 5-hidroxiindolacético de 22,9 mg/g (VN: 1,6-6,8). La resonancia magnética abdominal mostró hallazgos compatibles con neuroblastoma retroperitoneal, sin imágenes sugerentes de afectación metastásica ganglionar ni ósea (*Figura 1*). El estudio de extensión descartó la afectación a distancia o la infiltración de la médula ósea.

Tras la biopsia, la anatomía patológica informó de neuroblastoma pobremente diferenciado con índice mitótico-cardiorréxico del 2-4 % (intermedio). Histopatología favorable. Estudio

FIGURA 1. *Resonancia magnética nuclear del neuroblastoma al momento del diagnóstico*



Se observa una masa sólida retroperitoneal de morfología ovalada que mide alrededor de 68 x 39 x 45 mm (asterisco). Se localiza inmediatamente anterior a los cuerpos vertebrales (rombo) de L1 a L5 sin afectación de estos, ni extensión por los forámenes. Se desplaza anteriormente a la aorta (flecha de punta hueca) y arterias ilíacas comunes, y engloba a la primera en alrededor de 270º de su circunferencia. Tiene una intensidad de señal ligeramente heterogénea con pequeñas áreas hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 sugerentes de hemorragia (flecha punta blanca).
1. a. Corte axial potenciado en secuencia T2-FSE *fat-sat*. 1. b. Corte coronal potenciado en secuencia T2-FSE *fat-sat*.

genético: *NMyc* no amplificado, sin delección 1p, triploide, sin alteraciones segmentarias.

Con la alta sospecha de tumor de extirpe neuroepitelial y la presencia de signos amenazantes para la vida (hipertensión arterial, ectasia renal, plaquetas > 50 000, función hepática alterada), se decidió iniciar un tratamiento quimioterápico urgente con etopósido y carboplatino, según el protocolo europeo de tratamiento para el neuroblastoma de riesgo bajo e intermedio de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEN, 2010). Con los resultados de la genética y de la anatomía patológica, se catalogó dentro del grupo de bajo riesgo (estadio L2). Tras el primer ciclo de quimioterapia, desaparecieron los signos amenazantes para la vida y completó un segundo ciclo al mes de vida, con una muy buena respuesta, con una reducción de la tumoración mayor del 50 %, pero que no permitió la cirugía. Se mantuvo una actitud expectante con observación y se manifestó la regresión completa. La hipertensión arterial se controló con hidralazina oral, que desapareció a los dos meses de vida.

Las pruebas complementarias a los 2 años y medio (26 meses tras finalizar el tratamiento) mostraron la regresión completa del tumor (sin evidencia de este en las pruebas analíticas o de imagen).

DISCUSIÓN

El diagnóstico inicial de un neonato con *shock* agudo es amplio; las causas más frecuentes son la sepsis de transmisión vertical y una cardiopatía congénita grave, dependiente del ductus. En ambos casos, la hipotensión es frecuente. Sin embargo, la presencia de hipertensión, junto con la masa abdominal, orientaba el diagnóstico de neuroblastoma abdominal.

El neuroblastoma congénito es un tumor embrionario derivado de células ganglionares del sistema nervioso simpático. La localización más frecuente del tumor primario es abdominal, seguida de torácica, cervical o paraespinal. La mayoría tiene síntomas debido a la masa tumoral. Lo más frecuente es la palpación de una masa abdominal, el incremento del perímetro abdominal o el dolor por la compresión de estructuras adyacentes.[5]

Aunque con menos frecuencia que en el feocromocitoma, puede haber una excreción aumentada de simpaticomiméticos que produzcan hipertensión arterial o incluso preeclampsia materna.[5-7] En la orina, se detecta un incremento en la excreción de derivados de catecolaminas (ácido homovanílico, ácido vanilmandélico). La anatomía patológica confirma el diagnóstico.[6]

En nuestro paciente, la forma de presentación fue un *shock* desarrollado tras el nacimiento. Clínicamente, se caracterizaba como pobre perfusión periférica, acidosis metabólica grave y taquicardia con hipertensión. El diagnóstico inicial fue un *shock* séptico, pero la hipertensión arterial, la normalidad de los reactantes de fase aguda y la negatividad de los cultivos bacterianos indicaban un diagnóstico alternativo.

Se ha descrito la presencia de un *shock* como forma de presentación de un neuroblastoma por rotura de este y hemorragia o por falla cardíaca secundaria al aumento de la poscarga (secundaria a la hipertensión arterial). Otra hipótesis es la liberación de catecolaminas al torrente sanguíneo tras el nacimiento, debido a la compresión del tumor primario durante el paso por el canal del parto.[5,8] El incremento de los derivados de la catecolamina puede producir una elevación en las resistencias vasculares y en el consumo de oxígeno y un estado hiperdinámico con aumento de la poscarga, que, como consecuencia, produce taquicardia, hipertensión arterial, redistribución del flujo sanguíneo con disminución de la perfusión cutánea y hepática.

En nuestro paciente, los niveles de excreción de catecolaminas fueron entre 3 y 20 veces superiores a lo normal. La monitorización fetal sin incidencias, junto con la aparición de los síntomas en la primera hora de vida y su normalización posterior, sugirieron la liberación hormonal tras el parto como la causa de la clínica, como estaba descrito previamente.[5] La persistencia de los síntomas, a pesar de la semivida corta de las catecolaminas, pudo ser explicada por la liberación prolongada o una alteración en su aclaramiento por la afectación hepática.[5] La propia compresión de grandes vasos abdominales pudo disminuir la precarga cardíaca, lo que agravó la insuficiencia cardíaca.[8] La ecocardiografía descartó la afectación miocárdica.

Esta forma de presentación es inusual y, en nuestro conocimiento, solo otro caso ha sido publicado en la literatura.[5] Igualmente, fue un neonato a término con *shock* inicial e hipertensión, producidos por un neuroblastoma retroperitoneal. En el estudio hormonal, las catecolaminas en la orina se encontraban elevadas y se precisaron varios antihipertensivos durante su manejo.

El tratamiento inicial, igual que con el feocromocitoma, consiste en la administración de fármacos antihipertensivos y antagonistas adrenérgicos. Durante la cirugía y el tratamiento quimioterápico, puede haber una nueva liberación de catecolaminas que requieran incrementar la terapia.[6]

La localización del tumor primario y la presencia de metástasis, su genética (ganancias cromosómicas completas o parciales) y la edad al momento del diagnóstico permiten estratificar a los pacientes según su probabilidad de regresión espontánea y curación. Por ello, el tratamiento oscila entre la observación y el tratamiento de soporte en los de bajo riesgo, hasta un tratamiento completo que incluya quimioterapia intensiva, cirugía, radioterapia del lecho tumoral y metástasis, trasplante de progenitores hematopoyéticos, ácido retinoico y terapia inmunológica con anticuerpos anti-GD2 e IL2. Los mayores conocimientos en la genética de estos tumores (gen *ALK*, *PHOX2B*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*[9]) y su pronóstico (amplificación del *NMYC*, deleción del 11p23, diploidía[10]), probablemente, ampliarán el arsenal terapéutico frente a ellos. ■

REFERENCIAS

1. Fernández Álvarez D, Muriel Ramos M. Tumores de la cresta neural. *Pediatr Integral*. 2012; 16(7):515-524.
2. Lakhoo K, Sowerbutts H. Neonatal tumours. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26(12):1159-68.
3. Dhir S, Wheeler K. Neonatal neuroblastoma. *Early Hum Dev*. 2010; 86(10):601-5.
4. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009; 27(2):289-97.
5. Lindner W, Behnisch W, Kunz U, Debatin KM, et al. Congenital neuroblastoma mimicking early onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2001; 160(7):436-8.
6. Seefelder C, Sparks JW, Chirnomas D, Diller L, et al. Perioperative management of a child with severe hypertension from a catecholamine secreting neuroblastoma. *Pediatr Anesth*. 2005; 15(7):606-10.
7. Steinmetz JC. Neonatal hypertension and cardiomegaly associated with a congenital neuroblastoma. *Pediatr Pathol*. 1989; 9(5):577-82.
8. Weinblatt ME, Heisel MA, Siegel SE. Hypertension in children with neurogenic tumors. *Pediatrics*. 1983; 71(6):947-51.
9. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol*. 2013; 14(13):e609-20.
10. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362(23):2202-11.

Piomiositis del músculo piriforme por *Streptococcus pyogenes* en un niño

Streptococcus pyogenes pyomyositis of the piriformis muscle in a child

Dra. Claudia García Barrionuevo[a] *y Dr. Borja Croche Santander*[a]

RESUMEN

La piomiositis aguda es una infección supurativa del músculo esquelético. El agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus aureus*, y son infrecuentes los casos producidos por *Streptococcus pyogenes*. Las localizaciones más habituales son cuádriceps, glúteos e iliopsoas; es excepcional la afectación del músculo piriforme.

Se presenta el caso de un varón de 8 años, previamente sano, que fue ingresado en nuestro hospital por una piomiositis aguda por *Streptococcus pyogenes* localizada en el músculo piriforme. El diagnóstico y el inicio precoz del tratamiento antibiótico permitieron el manejo conservador del cuadro y no fue necesaria la cirugía. La evolución fue satisfactoria y no presentó secuelas.

Palabras clave: *piomiositis, Streptococcus pyogenes, músculo piriforme, ciática.*

ABSTRACT

Acute pyomyositis is a suppurative infection of the skeletal muscle. *Staphylococcus aureus* is the most frequent etiological agent. Cases produced by *Streptococcus pyogenes* are uncommon. The most usual locations are quadriceps, buttocks and iliopsoas. The involvement of the piriformis muscle is very exceptional. We present the case of a previously healthy 8-year-old male who was admitted to our hospital for acute pyomyositis caused by *Streptococcus pyogenes* located in the piriformis muscle. Early diagnosis and prompt initiation of antibiotic treatment allowed the conservative management of the condition, and surgery was not necessary. The evolution was satisfactory without sequels.

Key words: *pyomyositis, Streptococcus pyogenes, piriformis muscle, sciatica.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e167

Cómo citar: García Barrionuevo C, Croche Santander B. Piomiositis del músculo piriforme por *Streptococcus pyogenes* en un niño. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e167-e169.

a. Servicio de Pediatría, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.

Correspondencia:
Dra. Claudia García Barrionuevo:
claudiagarciabarrionuevo@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-5-2018
Aceptado: 15-11-2018

INTRODUCCIÓN

La piomiositis aguda es una infección supurativa del músculo esquelético. Se describe, clásicamente, como una entidad propia de los entornos tropicales, si bien se está observando un creciente número de casos publicados en países de clima templado. El agente etiológico más frecuente es el *Staphylococcus aureus*. Con mucha menor frecuencia, también puede estar causada por otros gérmenes, como *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* o *Mycobacterium tuberculosis*.[1] En la población pediátrica, suele afectar a personas sanas y deportistas, y su aparición se relaciona con el ejercicio físico intenso o se produce tras sufrir traumatismos que, en muchas ocasiones, pueden pasar desapercibidos. Se describen, además, determinados factores que pueden incrementar el riesgo de padecer piomiositis, como presentar una inmunodeficiencia, diabetes, enfermedad de Crohn o drepanocitosis. Los músculos más frecuentemente afectados son el cuádriceps, el iliopsoas y los glúteos; es excepcional que la infección se localice en el músculo piriforme. La presentación clínica de la piomiositis aguda suele ser insidiosa y puede ocurrir con o sin fiebre y con síntomas locales, como dolor, aumento de volumen y limitación funcional. Se requiere un elevado índice de sospecha para su diagnóstico, ya que la instauración precoz de un tratamiento adecuado es fundamental. La demora del diagnóstico y del inicio del tratamiento se asocia con una mayor morbimortalidad.[2]

Se presenta el caso clínico de un varón de 8 años con una piomiositis aguda por *Streptococcus pyogenes*, germen poco frecuente para esta entidad, en una localización inusual, como es el músculo piriforme.

CASO CLÍNICO

Varón de 8 años, previamente sano y bien vacunado, que consultó en Urgencias por un cuadro caracterizado por dolor intenso y parestesias en el miembro inferior derecho, imposibilidad para la deambulación y fiebre de

bajo grado, de dos semanas de evolución. No refería ningún antecedente de traumatismo. En la exploración física al ingresar, se destacaba la afectación del estado general por el dolor, localizado en la región posterior del miembro inferior derecho y de la zona lumbar paravertebral derecha. Signo de Lasègue positivo. Sensibilidad y fuerza conservadas. Reflejos osteotendinosos normales. Ausencia de signos inflamatorios locales.

Se realizaron, en Urgencias, pruebas complementarias, cuyos resultados más relevantes fueron hemograma con 21 350 leucocitos/mm^3 (valores normales: 4500-13 500 leucocitos/mm^3) y el 79,3 % de neutrófilos (valor normal: 53 %), proteína C reactiva (PCR) de 6,15 mg/L (valor normal: < 20 mg/L), ecografía de cadera normal y radiografía de columna lumbosacra y cadera sin hallazgos patológicos relevantes.

Ante el cuadro clínico que presentaba, y con la sospecha de espondilodiscitis aguda, se decidió el ingreso hospitalario y se inició el tratamiento con cloxacilina y cefotaxima intravenosa tras la extracción del hemocultivo. En los primeros días, permaneció febril, con intenso dolor, localizado principalmente en el glúteo y la región posterior de muslo derecho, sensación de parestesias e imposibilidad para la sedestación y la deambulación. Analíticamente, se observó un ascenso de la PCR hasta 253,67 mg/L y de la velocidad de sedimentación globular hasta 68 mm/h (valor normal: 0-10 mm/h). En la bioquímica, se destacó un patrón de colestasis: bilirrubina total de 2,69 mg/dl (valor normal: 0,2-1 mg/dl) a expensas de bilirrubina directa de 2,68 mg/dl (valor normal: 0-0,2 mg/dl) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) de 158 U/L (valor normal: 5-32 U/L). Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de la columna vertebral y la cintura pélvica, en la que se evidenció una asimetría en el músculo piriforme e ilíaco derecho con respecto al contralateral, con aumento difuso de señal T2, sin colección líquida organizada (*Figura 1*). El resultado del hemocultivo y del cultivo de exudado faríngeo fue positivo para *Streptococcus pyogenes*. Una vez identificado el germen, se sustituyó el tratamiento antibiótico empírico inicial por penicilina más clindamicina endovenosa. Se optó por un manejo conservador de la patología, y no se realizó el drenaje. La evolución fue lentamente favorable, con desaparición progresiva de la fiebre y con mejoría gradual tanto del dolor local como de la movilidad. Se mantuvo esta antibioterapia intravenosa por un total de 12 días y fue sustituida, posteriormente, por una terapia secuencial oral con amoxicilina durante 4 semanas más. La evolución del cuadro fue favorable y mostró, a los 3 meses desde el inicio, una curación completa y sin secuelas.

Figura 1. *Asimetría en el músculo piriforme e ilíaco derecho con respecto al contralateral, con aumento difuso de señal T2, sin colección líquida organizada*

DISCUSIÓN

Se presenta un caso de piomiositis aguda en una región templada, en un paciente previamente sano y sin factores de riesgo conocidos. Este es excepcional en tanto en cuanto es producido por un germen muy inusual para esta patología, como es el *Streptococcus pyogenes*, y por la localización en la que se presenta, al tratarse del músculo piriforme del miembro inferior derecho.[3,4] A diferencia de él, *S. aureus* es el agente etiológico más frecuente tanto en climas templados como en el trópico. Representa el 75-90 % de los casos de piomiositis según series. Se ha descrito, recientemente, en diversas áreas geográficas un incremento de la frecuencia de casos producidos por *S. aureus* resistentes a la meticilina. Por su parte, *S. pyogenes* representa tan solo el 5 % de los casos de piomiositis. Se describen, de forma excepcional, cuadros de piomiositis por este germen, que suele ser aislado a partir de

hemocultivos, al igual que ocurrió en nuestro caso.[5-7] La piomiositis del músculo piriforme es excepcional y más aún si cabe en población pediátrica. Son muy pocos los casos descritos sobre esta afectación en la literatura. La clínica de presentación cuando la infección se localiza en este músculo suele ser fiebre, coxalgia, cojera y dolor en el territorio del nervio ciático. Esto ocurre tanto por la compresión del nervio ante la inflamación muscular como por la liberación de citoquinas a nivel local, con la consiguiente irritación del nervio.[8-10]

La ciatalgia es un síntoma infrecuente en pediatría. Por tanto, resulta imprescindible un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden ocasionar esa sintomatología, como aquellas de etiología infecciosa (al presentar el paciente fiebre al inicio del cuadro, aunque esta puede estar ausente), la artritis séptica, la osteomielitis, el absceso espinal o en la región del psoas, la espondilodiscitis. Además, se deben descartar enfermedades de otra estirpe, como una hernia de disco, una patología tumoral o metastásica, entre otras.[1]

Dada la dificultad del diagnóstico diferencial, los exámenes complementarios resultan de gran ayuda para orientar el proceso. No obstante, nunca deben retrasar el inicio de la terapia empírica.

Se requiere un diagnóstico precoz de esta entidad para evitar su progresión. Para ello, es fundamental mantener un elevado nivel de sospecha sobre esta enfermedad en general y sobre esta posible localización en particular. Se requiere desarrollar técnicas de imagen que permitan identificar las estructuras localizadas en la cintura pélvica a fin de observar la región anatómica afectada. La ecografía puede ser una buena opción inicial por su fácil disponibilidad e inocuidad, si bien es la RMN la técnica de elección y la que mejor puede definir la localización y la extensión de la infección.[11] El tratamiento, si se instaura de forma precoz, puede ser exclusivamente médico con terapia antimicrobiana dirigida frente a los gérmenes causales más frecuentes. En las áreas de baja prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina, como la nuestra, puede ser empleada cloxacilina endovenosa. Para mejorar la cobertura frente a anaerobios y cubrir la posibilidad de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina, puede ser una buena opción añadir clindamicina. La necesidad de un abordaje quirúrgico varía según las series y puede requerirse hasta en la mitad de los casos.[7] Si la enfermedad presenta abscesos, es necesario realizar un drenaje percutáneo o quirúrgico. Si existe importante afectación del nervio ciático, puede ser necesario realizar su descompresión mediante tenotomía del tendón del músculo piriforme.[12] La duración del tratamiento es variable según el grado de afectación, la existencia de colecciones purulentas, el estado inmunológico del paciente y la respuesta al tratamiento administrado. Se recomienda mantener un mínimo de dos semanas de forma endovenosa y pasar a terapia secuencial oral hasta completar entre cuatro y seis semanas de antibioterapia. Si se ha realizado un diagnóstico y abordaje precoz, la evolución suele ser satisfactoria, con resolución completa de los síntomas y ausencia de secuelas.[7] ■

REFERENCIAS

1. Moriarty P, Leung C, Walsh M, Nourse C. Increasing pyomyositis presentations among children in Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(1):1-4.
2. Verma S. Pyomyositis in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18(4):12.
3. Arriagada Santis D, Donoso Fuentes A. Piomiositis del músculo piriforme. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2011; 55(1):50-3.
4. Giebaly DE, Horriat S, Sinha A, Mangaleshkar S. Pyomyositis of the piriformis muscle presenting with sciatica in a teenage rugby player. *BMJ Case Reports*. 2012; 2012:bcr1220115392.
5. García-Mata S, Hidalgo A, Esparza J. Piomiositis primaria del músculo psoas en clima templado. Revisión a propósito de dos casos en niños seguidos a largo plazo. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29(3):419-431.
6. Unnikrishnan PN, Perry DC, George H, Bassi R, et al. Tropical primary pyomyositis in children of the UK: an emerging medical challenge. *Intern Orthop*. 2010; 34(1):109-13.
7. González Gómez B, Vargas Pérez M, Del Rosal Rabes T, Aracil Santos F, et al. Piomiositis en un entorno no tropical. Casuística de 12 años. *An Pediatr*. 2017; 87(6):350-1.
8. Toda T, Koda M, Rokkaku T, Watanabe H, et al. Sciatica caused by pyomyositis of the piriformis muscle in a pediatric patient. *Orthopedics*. 2013; 36(2):e257-9.
9. Gómez-Carrasco JA, Oria O, Harcía-Herrero MA, Fraile E, et al. Adolescente con ciática aguda y fiebre. *An Esp Pediatr*. 1996; 45(3):313-4.
10. Chong KW, Tay BK. Piriformis pyomyositis: a rare cause of sciatica. *Singapore Med J*. 2014; 45(5):229-31.
11. Wong CH, Choi SH, Wong KY. Piriformis pyomyositis: a report of three cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008; 16(3):389-91.
12. Oh GS, Abou-Al-Shaar H, Arnone GD, Barks AL, et al. Spinal epidural abscess in a patient with piriformis pyomyositis. *Surg Neurol Int*. 2016; 7(Suppl 38):S911-3.

Rosácea oculocutánea en un niño

Ocular and cutaneous rosacea in a child

Dra. María C. Di Matteo[a], Dra. Paola C. Stefano[a], Dra. Ana Cirio[a], Dra. Beatriz López[b], Dra. María Centeno[c], Dra. Marcela Bocian[a] y Dra. Andrea B. Cervini[a]

RESUMEN

La rosácea es una dermatosis crónica que se manifiesta clínicamente con eritema, telangiectasias, pápulas y pústulas en la parte central de la cara. Afecta, sobre todo, a los adultos y, en raras ocasiones, a los niños. La rosácea puede también presentar afección ocular y preceder, aparecer en forma simultánea o con posterioridad a las lesiones cutáneas; es mayor el riesgo de complicaciones oculares en los niños. La baja prevalencia de esta patología en la infancia origina demoras en el diagnóstico.

Se presenta a un paciente de 1 año de edad con rosácea ocular y cutánea que desarrolló opacidades corneales con compromiso de la agudeza visual.

Se destaca la importancia del diagnóstico y del tratamiento precoz para evitar el desarrollo de secuelas.

Palabras clave: *rosácea ocular, niño.*

ABSTRACT

Rosacea is a chronic skin disease characterized by erythema, telangiectasia, papules and pustules in the central facial region. It most often affects adults and is rare in children. Rosacea can also present ocular involvement. Symptoms can precede cutaneous findings, appear simultaneously or after them, with a higher risk of ocular complications in children. Because of low prevalence of rosacea in childhood, the diagnosis is frequently delayed.

We report a 1-year-old boy with ocular and cutaneous rosacea who developed corneal opacities and visual impairment.

Early diagnosis and treatment is considerable to avoid sequels.

Key words: *ocular rosacea, child.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e170

Cómo citar: Di Matteo MC, Stefano PC, Cirio A, López B, et al. Rosácea oculocutánea en un niño. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e170-e172.

a. Servicio de Dermatología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
b. Servicio de Oftalmología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
c. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María C. Di Matteo: celestedimatteo@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-6-2018
Aceptado: 31-10-2018

INTRODUCCIÓN

La rosácea es una afección inflamatoria crónica de la piel, de causa desconocida, que afecta, principalmente, las áreas convexas de la cara. Es más frecuente en las personas con fototipo bajo (I-II) de la piel y suele manifestarse entre la tercera y la quinta década de la vida.[1] Si bien existen reportes en niños, la prevalencia en este grupo etario es desconocida.[1-3] Se manifiesta clínicamente por *flushing*, eritema centrofacial y telangiectasias, asociadas o no a la presencia de pápulas, pústulas, hipertrofia glandular y/o fibrosis (fimas).[4] El compromiso ocular ocurre en alrededor del 30 % al 50 % de los adultos afectados y se manifiesta como blefaritis, chalazión recidivante, queratoconjuntivitis, hiperemia conjuntival, neovascularización y úlceras corneales, entre otros.[5] Puede manifestarse antes, durante o después de las lesiones cutáneas.[6]

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 1 año de edad que consultó al Servicio de Dermatología por pápulas eritematosas pruriginosas en las mejillas y en el puente nasal de un mes de evolución, que fueron interpretadas, inicialmente, como prurigo y, luego, como dermatitis periorificial. Cuatro meses más tarde, comenzó con episodios de queratoconjuntivitis y chalazión recidivante con evolución tórpida, y desarrolló abscesos y úlceras corneales que requirieron antibióticos tópicos (eritromicina, azitromicina, cefalotina, ceftazidima, vancomicina) y orales (eritromicina, clindamicina) e implante de amnios. Debido al compromiso ocular y a la persistencia de lesiones cutáneas recurrentes, fue derivado nuevamente al Servicio de Dermatología con sospecha de rosácea oculocutánea.

Al momento del examen físico, presentaba pápulas eritematosas infiltradas en las mejillas y en el mentón (*Figura 1*). La madre no refería antecedentes de eritema facial transitorio y no se observaban telangiectasias ni otras lesiones en el resto del tegumento. Como diagnósticos diferenciales, se plantearon rosácea oculocutánea, demodecidosis, sarcoidosis y/o

enfermedad granulomatosa crónica.

Se realizó una biopsia cutánea y se observaron, en todo el espesor de la dermis, numerosos vasos telangiectásicos y moderado infiltrado inflamatorio linfohistiocitario y neutrofílico que rodeaba las estructuras vasculares y folículos pilosos dilatados. De acuerdo con los hallazgos clínicos e histopatológicos, se confirmó el diagnóstico de rosácea.

Inició el tratamiento con eritromicina a razón de 40 mg/kg/día por vía oral, metronidazol 1 % tópico y fotoprotección durante 6 meses, y se observó la desaparición de las lesiones cutáneas sin recurrencias (*Figura 2*). En cuanto al compromiso ocular, si bien se evidenció una franca mejoría de sus lesiones, presentó como secuelas la disminución de la agudeza visual y un leucoma bilateral (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de causa desconocida, de inicio entre la tercera y la quinta década de la vida. Predomina en las mujeres, de fototipo I y II de la escala de Fitzpatrick y se manifiesta clínicamente por *flushing*, eritema centrofacial y telangiectasias, asociadas o no a la presencia de pápulas, pústulas, hipertrofia glandular y/o fibrosis (fimas).[1]

Pueden definirse cuatro subtipos de rosácea según los hallazgos clínicos predominantes: eritematotelangiectásica, papulopustulosa, glandular hiperplásica/fimatosa y ocular. Recientemente, la rosácea infantil fue incluida dentro de las formas especiales en la clasificación elaborada por el Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio de la Rosácea (GILER).[7]

La prevalencia de la afectación ocular varía del 30 % al 50 % en los adultos.[5] Si bien existen reportes en niños, la prevalencia en este grupo etario es desconocida.[1-3] En, aproximadamente, el 20 % de los casos, los síntomas oculares preceden a los hallazgos cutáneos, y no existe correlación entre la gravedad del compromiso ocular y la rosácea cutánea.[6] Los hallazgos oculares más frecuentes corresponden a blefaritis, queratoconjuntivitis, chalazión recidivante, hiperemia conjuntival, neovascularización y úlceras corneales. La afectación ocular en los niños se asocia con un porcentaje significativamente mayor de complicaciones (opacidades corneales, disminución de la agudeza visual) que en la población adulta.[8] Las secuelas cicatrizales pueden comprometer la agudeza visual, por lo que es importante la sospecha precoz para arribar

Figura 1. *Pápulas eritematosas en las mejillas, en el puente nasal, en el labio superior y en el mentón al momento del diagnóstico de rosácea cutánea*

Figura 2. *Ausencia de lesiones cutáneas luego del tratamiento con eritromicina y metronidazol durante 6 meses*

Figura 3. *Opacidad corneal en el ojo izquierdo luego del tratamiento*

al diagnóstico oportuno. Miguel et al. reportaron a un paciente con el antecedente de 7 años de diagnósticos erróneos relacionados con la rosácea ocular.[9]

El abordaje terapéutico depende de la gravedad de la enfermedad. Todos los pacientes deben evitar los factores desencadenantes (temperaturas extremas, bebidas calientes, alimentos picantes, agentes tópicos irritantes, ingesta de alcohol y cigarrillos) y se debe aconsejar el uso de protector solar diario. Los pacientes con enfermedad cutánea de leve a moderada pueden realizar un tratamiento tópico (metronidazol, ivermectina, ácido azelaico, sulfacetamida sódica, retinoides).[7] El tratamiento de la rosácea ocular leve (blefaritis y conjuntivitis sin compromiso corneal) se basa en la higiene regular de los ojos y el uso de lágrimas artificiales. La blefaritis persistente, la neovascularización corneal y la infiltración marginal, así como el compromiso cutáneo grave, requieren, además de colirios oftálmicos, de corticoides y antibióticos tópicos (aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas), tratamiento sistémico con una duración no menor de 6 meses. En los pacientes mayores de 8 años, se recomienda el uso de doxiciclina o minociclina a razón de 50 mg dos veces al día. Debido a que la utilización de tetraciclinas está contraindicada en los menores de 8 años (pueden producir decoloración del esmalte dental, detención del crecimiento y del desarrollo óseo), los pacientes que requieran tratamiento antibiótico sistémico deben recibir macrólidos. La eritromicina utilizada en dosis de 30-50 mg/kg/día dos veces al día durante 6 meses demostró ser una terapéutica eficaz en la afectación ocular y cutánea en este grupo etario.[8,10] Las recurrencias son más frecuentes si el tratamiento se suspende rápidamente.

Gonser et al. realizaron un estudio de 19 niños con rosácea ocular que requirieron tratamiento sistémico y encontraron una tasa de remisión y recaída más baja que en los adultos luego de un tratamiento exitoso. Además, destacaron una mayor frecuencia de complicaciones graves y afectación corneal en este grupo etario.[11]

Los esteroides tópicos están indicados en los pacientes con queratitis o cicatrices y la ciclosporina tópica puede ser una alternativa útil si es necesario un tratamiento de mantenimiento antiinflamatorio.[8]

CONCLUSIÓN

La rosácea es una enfermedad de presentación infrecuente en la edad pediátrica. Los síntomas y signos son inespecíficos, por lo cual se debe tener un alto índice de sospecha. La afectación ocular puede preceder a las manifestaciones cutáneas y demorar el diagnóstico. En el caso presentado, la corta edad del paciente y la falta de otras manifestaciones cutáneas, como el *flushing* y las telangiectasias, retrasaron el diagnóstico. Debe tenerse en cuenta que, ante la presencia de rosácea cutánea, es imprescindible la evaluación oftalmológica y el seguimiento del paciente en forma conjunta. ■

REFERENCIAS

1. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(6 Suppl 1):S27-35.
2. Lacz NL, Schwartz RA. Rosacea in the pediatric population. *Cutis.* 2004; 74(2):99-103.
3. Kellen R, Silverberg NB. Pediatric rosacea. *Cutis.* 2016; 98(1):49-53.
4. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, Marques da Costa C, et al. Cutaneous and ocular signs of chilhood rosacea. *Arch Dermatol.* 2008; 144(2):167-71.
5. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004; 15(6):499-502.
6. Keshtcar-Jafari A, Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, et al. Correlation of the severity of cutaneous rosacea with ocular rosacea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75(4):405-6.
7. Kaminsky A, Flórez White M, Piquero Martín J, Herane MI, et al. Informe del consenso Ibero-Latinoamericano 2016 sobre la clasificación clínica y terapéutica de la rosácea. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016; 44(1):6-10.
8. Potz-Biedermann C, Mehra T, Deuter C, Zierhut M, et al. Ophthalmic rosacea: case report in a child and treatment recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(4):522-5.
9. Miguel AI, Salgado MB, Lisboa MS, Henriques F, et al. Pediatric ocular rosacea: 2 cases. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(4):664-6.
10. Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea.* 2007; 26(1):42-6.
11. Gonser LI, Gonser CE, Deuter C, Heister M, et al. Systemic therapy of ocular and cutaneous rosacea in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1732-8.

Granuloma gigantocelular de mandíbula en un niño de 6 años de edad. Reporte de un caso

Giant cell granuloma in the jaw in a 6-year-old child. A case report

Dra. Roxana Spini[a], Dra. Mariana Juchli[b], Dr. Marcelo Fernández[c] y Dra. Zaida Ramírez[b]

RESUMEN

El granuloma gigantocelular representa un tumor no odontogénico que se localiza por dentro del endostio de los maxilares (central) o en el periostio (periférico). Corresponde al 3-5 % de todas las lesiones benignas de los maxilares. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Se presenta como un tumor de crecimiento lento y asintomático. Preferentemente, se ubica en la mandíbula, en la región de los incisivos, caninos y premolares. Se informa sobre un paciente de 6 años de edad que, conjuntamente con la extracción del premolar temporario inferior, presentó un tejido granulomatoso de crecimiento lento en la región premolar izquierda. La toma de la biopsia fue demostrativa para granuloma gigantocelular. Se realizó el tratamiento quirúrgico, con buena evolución, sin evidencia de recidiva hasta la actualidad. Es importante el diagnóstico temprano de esta lesión por el alto poder destructivo local que presenta y la derivación oportuna para el tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: *tumores no odontogénicos benignos, granuloma de células gigantes, niño, mandíbula.*

ABSTRACT

Giant cell granuloma represents a non-odontogenic tumor. It is located inside the endosteum of the jaws (central) or in the periosteum (peripheral). Although it is a benign disease process, it can also be locally destructive. This condition is a slow-growing, asymptomatic lesion that usually affects children and young adults, predominantly females in its peripheral presentation and males in its central presentation. The mandible, the region of the incisors, canines and premolars are more affected. The etiology of the giant cell granuloma still remains to be defined. It has been reported that the origin of this lesion could be triggered by trauma or inflammation and hormonal factors.

A 6-year-old patient presents a slow-growing lesion in the tooth extraction's region, two months ago. The treatment is surgical. It is important to have an early diagnosis because of the high local destructive behavior and timely referral because the treatment is surgical.

Key words: *benign non-odontogenic tumors, giant cell granuloma, child, mandible.*

a. Residencia de Otorrinolaringología Infantil.
b. División de Otorrinolaringología.
c. Servicio de Odontología
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
.

Correspondencia:
Dra. Roxana Spini: spiniroxana@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-6-2018
Aceptado: 19-11-2018

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e173

Cómo citar: Spini R, Juchli M, Fernández M, Ramírez Z. Granuloma gigantocelular de mandíbula en un niño de 6 años de edad. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e173-e177.

INTRODUCCIÓN

El granuloma gigantocelular (GGC) es un tumor que suele localizarse en los maxilares y se diferenciacomo lesión endóstica (central) o la que involucra el periostio (periférico). De carácter histológico benigno, puede tener un comportamiento local muy agresivo. Se lo clasifica dentro de los tumores no odontogénicos y corresponde al 3-5 % de todas las lesiones benignas de los maxilares.[1,2] La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como una lesión intraósea constituida por tejido celular fibroso que contiene múltiples focos hemorrágicos, células gigantes multinucleadas y trabéculas de tejido óseo.[3]

La forma central es significativamente más frecuente en los varones entre los 10 y los 20 años de edad. La forma periférica muestra una amplia distribución por edades, usualmente, en pacientes mayores de 20 años y en mujeres, en una relación de 2:1.[1] El diagnóstico de certeza se obtiene por el estudio anatomopatológico. Debe buscarse la coexistencia de hiperparatiroidismo primario, ya que la histología de los tumores pardosescasi indistinguible de la del GGC.[4]

Histológicamente, está constituido por una proliferación de fibroblastos jóvenes, muy vascularizado y con células gigantes multinucleadas, relacionadas con espacios vasculares patológicos, mal definidos.[5] También se pueden hallar calcificaciones no específicas, osteoides y formaciones óseas y trabéculas óseas inmaduras que conforman una delgada capa periférica.[1,6,7] Las lesiones en la membrana periodontal, del mesénquima odontogénico, del saco dentario o sus células ancestrales, probablemente, sean las causas iniciadoras de esta patología.[1,8] Las células gigantes presentes son consideradas una respuesta a la hemorragia y adquieren funciones de los

fagocitos. Las fibras conectivas proliferan en forma excesiva a la requerida para la reparación, lo que constituye el componente del estroma más significativo de la lesión.

El tratamiento de ambas formas de GGC es quirúrgico, con o sin curetaje, según se requiera.[1]

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas y el manejo del paciente con diagnóstico de GGC para aportarlos lineamientos en el tratamiento y el control de la enfermedad, y resaltarla importancia del manejo multidisciplinario de esta patología.

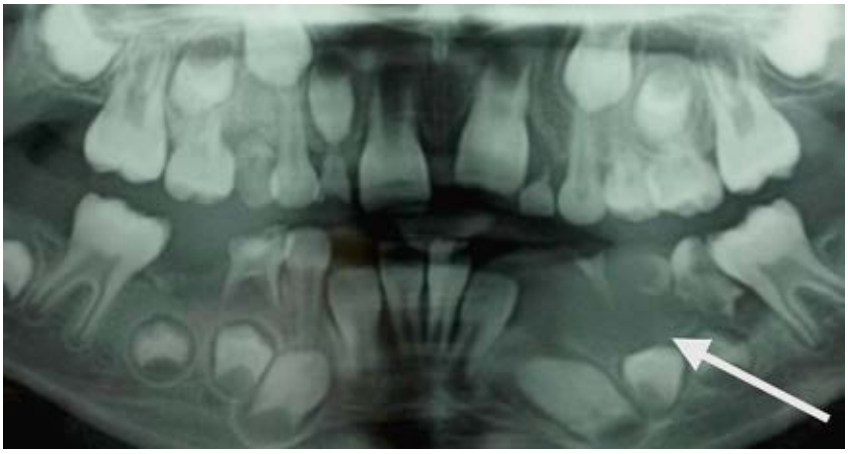
CASO CLÍNICO

Paciente de 6 años de edad, masculino, que consultó a la División de Otorrinolaringología del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), derivado de Odontología, por un tumor en la región mandibular de 2 meses de evolución, coincidente con el recambio dentario. El niño presentaba buena higiene oral y no se reportaba la presencia de caries en las piezas dentarias. El Servicio de Odontología había realizado la exodoncia del segundo premolar inferior izquierdo temporario con la biopsia de la lesión subyacente a la pieza dentaria. Anatomía Patológica informó hallazgos histológicos compatibles con GGC.

En el examen físico, se observó, en el área premolar izquierda de la mandíbula, un tumor duro, deformante, cubierto de mucosa íntegra, de color rosa pálido en su mayor parte, no doloroso, de aproximadamente 2 x 3 cm de superficie (*Figura 1*). Para determinar su origen y extensión, se realizó una radiografía oclusal, panorámica dental y tomografía computada (TC)

Figura 1. *Tumoración dura deformante en el área premolar izquierda de la mandíbula*

Figura 2. *Radiografía panorámica: lesión bien delimitada de densidad de partes blandas que engloba, en su interior, algunas piezas dentarias temporales*



de alta resolución sin contraste de macizo craneofacial. Se interconsultó con Cirugía Maxilofacial y Endocrinología de nuestro Hospital. La radiografía panorámica y la TC mostraron una lesión delimitada de tejidos blandos que englobaba, en su interior, algunas piezas dentarias temporales sin comprometer los gérmenes dentarios correspondientes a la zona (*Figura 2*). Los resultados del análisis de laboratorio de rutina, endocrinológicos y del metabolismo óseo fueron normales. Se realizó la exéresis completa de la lesión con margen de seguridad en conjunto con el Servicio de Cirugía Maxilofacial. Los exámenes anatomopatológicos sobre la pieza quirúrgica confirmaron el diagnóstico de GGC central.

El paciente mantuvo una buena evolución clínica. Se realizaron controles una vez por semana durante el primer mes; luego, una vez por mes durante los primeros 6 meses y, por último, cada 6 meses. A los dos meses de la intervención, el paciente presentóla erupción del canino y de los premolares definitivos en dicha región (*Figuras 3 y 4*). Actualmente, luego de dos años y medio de la intervención, continúa en seguimiento por los Servicios de Odontología y Otorrinolaringología, sin evidencia de recidiva.

DISCUSIÓN

El GGC es un tumor benigno, probablemente, reactivo, caracterizado por la proliferación de células gigantes multinucleadas. Fue descrito

FIGURA 3. *Región afectada luego de 2 meses de la cirugía, donde se visualiza la erupción dentaria*

FIGURA 4. *Radiografía panorámica. Se visualiza la región premolar izquierda libre de lesión*

por Jaffe, en 1953, y por Pindborg y Kramer, en 1971, en los huesos maxilares (originalmente, fue llamado "granuloma reparativo gigantocelular") y por Ackerman y Spjut, en 1962, en los huesos extramaxilares de las manos y los pies.[2-4,6,8]

En los huesos maxilares, existen tejidos heterogéneos de distinto origen embriológico: hueso membranoso, cartílago, dientes y restos de tejidos embrionarios, tejido glandular salivar, mucosa gingival y nasosinusal y tejido óseo esponjoso y compacto. Esto explica el origen y la diversidad de los tumores y su patología.[7-9]

El GGC periférico es 4 veces más frecuente que el central; se localiza en la gingiva y la región alveolar. Aproximadamente, el 55 % involucra la mucosa gingival mandibular, entre los incisivos y los caninos, seguida de la región comprendida entre los premolares y los molares, respectivamente. En cuanto a lo clínico, se observa una masa deformante que, rara vez, excede los 2 cm de superficie, dura, pediculada o sésil, parecida a una tumefacción gingival, de color rojo o rojo azulado, de crecimiento lento, expansivo y/o invasivo. Por lo general, es indolora. A pesar de que, en ocasiones, el septum interdental subyacente se reabsorbe, la radiografía no muestra alteraciones. La superficie de la lesión está recubierta por epitelio escamoso, el cual puede ulcerarse.[1]

La lesión central es endóstica e involucra la mandíbula más a menudo que el maxilar superior.[2] El área premolar y molar son los sitios afectados predilectos. La relación entre la forma periférica y la central del GGC es incierta; histológicamente, ambas son muy similares y algunos autores especulan con que se diferencian solo por sus manifestaciones anatómicas.[5] En cuanto al aspecto clínico, la lesión intraósea puede ser asintomática o producir deformidad local en los huesos maxilares.[1]

Se han publicado otras localizaciones, como el etmoides, el esfenoides y el temporal. En la mayoría de los casos, la reacción se desarrolla después de una extracción dentaria, aunque en nuestro paciente, la lesión fue preexistente a la extirpación del premolar temporario. La movilidad natural del diente temporario con su consecuente sangrado actuó como irritante, y generó la reacción antes de la extracción dentaria. Existe una teoría en la que la lesión periférica podría deberse a la migración del tumor en relación con el diente extraído.[2,6,7]

La radiografía muestra áreas radiolúcidas, de tamaño variable y, en ocasiones, con apariencia de burbujas de jabón, característica que contribuye en su presunción diagnóstica. También cabe destacar que toda lesión que sea semejante al GGC central y que se encuentre ubicada posterior al primer molar no suele corresponderse con esta enfermedad. La TC es de utilidad para evaluar la destrucción ósea, la extensión de la lesión y el estado de las estructuras dentarias vecinas.

El diagnóstico diferencial en su forma central debe hacerse, en especial, con el quiste aneurismático óseo y con el tumor neoplásico de células gigantes, que es extremadamente raro en los maxilares.[1] El aspecto histológico es idéntico al del tumor pardo del hiperparatiroidismo; por eso, es indispensable el estudio endocrinológico y del metabolismo con determinaciones de los valores del fósforo, del calcio y de la paratohormona, la radiografía de otros huesos y el eventual centellograma.[2,10,11] En pediatría, se debe tener en cuenta también el mixoma (tumor benigno de sustancia mucoide) y el querubismo (tumefacción intraósea fibrosa, autolimitada).[8]

El tratamiento es quirúrgico; comprende la exéresis amplia y el eventual curetaje de la lesión, teniéndose en cuenta la edad del paciente, la localización del tumor, la clínica y el compromiso de los tejidos vecinos.[2] La recurrencia en las lesiones periféricas es, a menudo, descrita, pero no está documentada.[1] Otras opciones terapéuticas publicadas[4,12,13] son la aplicación de corticoides intralesionales y/o calcitonina. Los osteoclastos presentan receptores de calcitonina y, de esta forma, suprimen su actividad. Estos tratamientos estarían reservados para las lesiones pequeñas o que tienen alguna contraindicación clínica para la cirugía.[8,14] La radioterapia está contraindicada.

El paciente que se presenta fue derivado a nuestra División por Odontología con un tumor alojado en el área de los premolares inferiores izquierdos, diagnosticado como GGC, coincidente con la bibliografía consultada, en la que describen que estos tumores se manifiestan en forma secundaria a un traumatismo o al recambio dentario.

Como conclusión, el GGC forma parte de las numerosas enfermedades tumorales de los maxilares y posee características propias que ayudan a diferenciarlo. Cabe resaltar la importancia de la coexistencia de alteraciones endócrinas en algunos casos y en la consulta oportuna al odontólogo y otorrinolaringólogo ante la presencia de una tumefacción gingival. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección. ■

REFERENCIAS

1. Batsakis J. Non – Odontogenic Tumors of the Jaws. En: Batsakis J. *Tumors Of The Head and Neck. Clinical and Pathological Considerations*.2nd ed. Baltimore: Williams &Wlikins; 1980(20):395-7.
2. Janas A, Osica P. Central giant cell granuloma located in the maxilla in a 8 year old boy. *Dev Period Med*. 2015; 9(2): 189-92.
3. Kramer IR, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumours. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
4. Krishnappa S, Srinath S, Gopinath P, Krishnappa V. Central giant cell granuloma in 4 year old female child. *J Indian Soc Pedod PrevDent*. 2015; 33(4):337-40.
5. Sargolzaei S, Taghavi N, Poursafar F. Are CD68 and Factor VIII-RA Expression Different in Central and Peripheral Giant Cell Granuloma of Jaw: An Immuno histochemical Comparative Study. *Turk Patoloji Derg*. 2017; 1(1):49-56.
6. Padmavathi Devi C, Swaroopkanth Y, Sudhakar G, Kiranmai R, et al. Central Giant Cell Granuloma of Maxilla: A Case Report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*.2013; 65(Suppl1):192-4.
7. Hervé S, Conessa C, Chollet O, Poncet JL. Quistesdel maxilar. *EMC - Otorrinolaringología*. 2004; 33(1):1-8.
8. Grees G, Besada A, Keszler A, Navacchia D, et al. Granuloma gigantocelular central del maxilar inferior. Presentación de un caso pediátrico. *Rev Argent Dermatol*. 2006; 87(4):280-7.
9. Rodríguez JC, López- Arranz J. Quistes de los maxilares. En: Suarez Nieto C, Gil-Carcedo García L, Marco Algarra J, Medina J, et al. Tratado de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2009(242):3490-502.
10. Pawlak W, Bohdanowicz-Pawlak A, Bolanowski M, Szymczak J, et al. Primary hyperparathyroidism presenting as a giant cell tumor of the jaws. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013; 34(2):107-10.
11. Dhiwakar M, Damodharan S, Rajeshwari KM, Mehta S. Ectopic parathyroid adenoma presenting as facial expansile growths. *B-ENT*. 2016; 12(1):73-6.
12. Carlos R, Sedano H. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 93(2):161-6.
13. Vered M, Buchner A, Dayan D. Immunohistochemical expression of glucocorticoid and calcitonin receptors as a toll for selecting therapeutic in central giant cell granuloma of the jawbones. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 35(8):756-60.
14. Ustündag E, Iseri M, Keskin G, Müezzi-nogluB. Central giant cell granuloma. *Int J Pediatr Otorrhinolaryngol*. 2002; 65(2):143-6.

Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias por ingesta de kiwi como causa de evento potencialmente grave inexplicado en una niña

Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome due to ingestion of kiwi causing potentially severe unexplained event in a child

Dr. Francisco Álvarez Caro[a], Lic. Sandra Rodríguez Fernández[a], Lic. Elvira Barrio Traspaderne[a], Lic. Javier González García[a], Lic. Begoña García Norniella[a] y Lic. Ángela Gómez Farpón[b]

RESUMEN

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E que se manifiesta clínicamente con vómitos profusos y repetitivos, en ocasiones, asociados a diarrea, y puede llegar a asociar deshidratación y letargia, con riesgo de desarrollo de *shock*. A pesar de su potencial gravedad, el índice de sospecha de este síndrome es bajo, lo que demora su diagnóstico, especialmente, en aquellos casos que son desencadenados por alimentos sólidos. La presencia de vómitos y la duración de más de un minuto son los datos clave que pueden diferenciarlo de los episodios breves, resueltos e inexplicados. Se presenta el caso de una lactante de 6 meses de vida con diagnóstico final de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias por ingesta de kiwi.

Palabras clave: *kiwi, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, episodios breves, resueltos e inexplicados, vómitos, hipersensibilidad.*

ABSTRACT

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) is a non-IgE food allergy manifesting as profuse, repetitive vomiting, sometimes with diarrhea, leading to dehydration and lethargy that can be severe and lead to shock. Despite the potential severity, awareness of FPIES is low and diagnosis is often delayed, especially in those triggered by solid foods. Presence of vomits and duration of more than 1 minute are the key differential factors to distinguish FPIES from brief resolved unexplained events. We report a case of a 6–month-old infant finally diagnosed as having kiwi induced FPIES.

Key words: *kiwi, food protein-induced enterocolitis syndrome, brief resolved unexplained events, vomiting, hypersensitivity.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e178

a. Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes, Gijón, España.
b. Área de Gestión de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Correspondencia:
Dr. Francisco Álvarez Caro: franciscoalvarez130@msn.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-6-2018
Aceptado: 26-10-2018

Cómo citar: Álvarez Caro F, Rodríguez Fernández S, Barrio Traspaderne E, González García J, et al. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias por ingesta de kiwi como causa de evento potencialmente grave inexplicado en una niña. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e178-e180.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (*Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome*; *FPIES*, por sus siglas en inglés) es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E (IgE) que se manifiesta clínicamente con vómitos profusos y repetitivos, en ocasiones, asociados a diarrea, que puede llegar a asociar deshidratación y letargia, con riesgo de desarrollo de *shock*.[1,2] Los mecanismos subyacentes al *FPIES* son inciertos y pobremente caracterizados, por lo que se necesitan más estudios para un mejor conocimiento. El *FPIES* se puede clasificar en agudo y crónico. El agudo se caracteriza por la presencia de vómitos profusos repetidos, asociados a palidez y letargia, que acontecen entre 1 y 4 horas (habitualmente, 2) tras la ingesta del alimento desencadenante, mientras que el crónico se encuentra peor caracterizado y solo se ha descrito en lactantes menores de 4 meses alimentados con leche de fórmula de origen animal o de soja que desarrollan vómitos intermitentes, diarrea acuosa crónica y falla de medro durante un período de días-semanas.[3] En ambos casos, la eliminación del alimento causal conlleva la resolución del cuadro clínico.[3]

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una lactante de 6 meses de edad atendida en Urgencias de Pediatría por un episodio de alteración del nivel de conciencia, letargia, náuseas, vómitos repetidos, hipotonía y palidez. Este episodio no estaba relacionado con el llanto. No presentaba tortícolis, clonus, espasmos o revulsión ocular. La lactante estaba afebril y

no tenía diarrea. Los padres no referían ningún desencadenante asociado. Existían antecedentes familiares de epilepsia, pero no presentaba antecedentes familiares ni personales de atopia. Al ingresar, la exploración física era normal. Permaneció hospitalizada durante 3 días sin presentar nuevos episodios similares al descrito al ingresar. Se realizó un electroencefalograma, que fue normal.

Tres días más tarde, fue evaluada por un nuevo episodio similar, que se desarrolló 2 horas después de la ingesta de papilla de frutas con kiwi en su composición. En ese momento, los padres relataron que, igualmente, el proceso previo había tenido lugar 2 horas después de la ingesta de kiwi, que había sido su primera exposición a este.

Se realizó *prick test* y determinación de IgE específica frente a kiwi: ambos fueron negativos (0 mm y 0 kU/L, respectivamente).

Tras obtener el consentimiento informado, se realizó una prueba de exposición controlada con kiwi en régimen hospitalario, bajo supervisión médica y con las medicaciones, personal y equipos necesarios para tratar una eventual reacción. La prueba fue secuencial: se ingirieron 3 dosis iguales de kiwi cada hora hasta alcanzar 2 gramos de proteína (considerando que 100 gramos de kiwi contenían 1 gramo de proteínas). Dos horas tras la ingesta de la última dosis de kiwi, la paciente presentó un episodio de vómitos repetidos junto con palidez e hipotonía. Se realizó el diagnóstico de *FPIES* por ingesta de kiwi y se recomendó evitar su consumo.

DISCUSIÓN

El *FPIES* fue descrito y formalmente definido en la década de los setenta.[2] Su prevalencia real es desconocida y son escasos los datos acerca de los factores de riesgo, aunque son comunes los antecedentes familiares de atopia.

A pesar de la potencial gravedad de esta reacción, el índice de sospecha de *FPIES* es bajo y su diagnóstico se retrasa con frecuencia, en especial, cuando el alimento desencadenante es sólido, como en nuestro caso.[4] Esta demora diagnóstica puede ser parcialmente explicada por el inicio no inmediato de los síntomas en relación con la ingesta del alimento, la falta de síntomas típicos de reacciones IgE mediadas (sibilancias o urticaria) o un bajo índice de sospecha de que algunos alimentos tuvieran un bajo potencial alergénico y no fueran considerados como causantes de reacciones alérgicas graves. En nuestro caso, el retraso diagnóstico se podría explicar por el hecho de que ni los padres ni el personal facultativo asociaron en primer lugar la ingesta de kiwi con el cuadro clínico experimentado por la paciente.

Aunque, teóricamente, cualquier alimento puede inducir este síndrome y existe una variación geográfica, la mayoría de los desencadenantes descritos son leche de vaca, soja y cereales.[5-7] Aunque el kiwi ha sido reconocido durante años como alérgeno alimentario, se asocia, sobre todo, a reacciones IgE mediadas y se describe raramente como desencadenante de reacciones no IgE mediadas, como nuestro caso. De hecho, el kiwi como desencadenante del *FPIES* está descrito en menos del 0,5 % de los pacientes.[8]

La historia natural del *FPIES* agudo es habitualmente benigna. Se considera una entidad autolimitada, y la mayoría se resuelve de forma espontánea a los 3-5 años de edad, si bien el desarrollo de tolerancia espontánea en pacientes con *FPIES* inducido por un alimento sólido es más tardío que en los desencadenados por leche de vaca o soja.[3]

El diagnóstico de *FPIES* se basa en la historia clínica, en la exclusión de otras etiologías y en una prueba de exposición controlada (esta última es la prueba definitiva). Muchos lactantes no precisan realizar la prueba de exposición controlada, en especial, si tienen una historia de reacciones graves, se encuentran asintomáticos tras la eliminación del alimento casual y presentan un desencadenante habitual. En nuestro caso, el kiwi raramente está descrito como agente causal de *FPIES*, por lo que se considera apropiada la realización de una prueba de exposición controlada que confirme el diagnóstico. De acuerdo con las últimas guías de consenso, nuestro paciente no solo cumplía los criterios de sospecha de *FPIES* agudo, sino también los criterios de interpretación de una prueba de exposición controlada en pacientes con sospecha de *FPIES*.[9]

El diagnóstico diferencial de *FPIES* es extenso e incluye otras reacciones alérgicas alimentarias, enfermedades infecciosas, metabólicas o neurológicas, entre otras. Se debe enfatizar que los episodios breves, resueltos e inexplicados (*brief resolved unexplained event*; *BRUE*, por sus siglas en inglés), previamente conocidos como episodios aparentemente letales (*apparent life-threatening event*; *ALTE*, por sus siglas en inglés) deben incluirse en el diagnóstico diferencial, dado que el término *BRUE* se define como un evento ocurrido en un lactante menor de 1 año de vida cuando el

observador refiere un evento imprevisto, breve y resuelto de uno o más de los siguientes: 1. cianosis o palidez, 2. ausencia, disminución o respiración irregular, 3. cambio marcado en el tono muscular (hipo- o hipertonía) y 4. alteración en el nivel de respuesta. El *BRUE* se diagnostica solo cuando no existe una explicación para dicho evento tras una historia clínica y examen físico adecuado.[10] De acuerdo con esta definición, muchos pacientes con *FPIES*, especialmente aquellos casos inducidos por alimentos sólidos, podrían tener diagnóstico inicial de *BRUE*, pero es importante destacar que los síntomas de *BRUE* deben durar menos de un minuto.[10] Las manifestaciones del *FPIES* varían de acuerdo con la frecuencia y la dosis del alimento ingerido, así que los eventos de breve duración (menos de 1 minuto) podrían ser posibles, pero, en la práctica, los episodios agudos de *FPIES* son de mayor duración. Otro dato relevante para diferenciar *FPIES* de *BRUE* son los vómitos, que son constantes en el primero y un factor de exclusión en el segundo.[10]

En conclusión, el FPIES es un diagnóstico importante para considerar no solo por alergólogos infantiles y pediatras, sino también por médicos de urgencias ante todo lactante que acude con vómitos repetidos, alteración del nivel de conciencia, letargia, hipotonía y palidez con o sin diarrea. Dado que muchos lactantes podrían tener diagnóstico inicial de BRUE, este tipo de pacientes debe ser monitorizado e interrogado de manera minuciosa, específicamente acerca de posibles desencadenantes alimentarios, con el objetivo de evitar pruebas y medidas innecesarias. La presencia de vómitos y la duración superior a un minuto son los datos clave para establecer el diagnóstico diferencial. ■

REFERENCIAS

1. Boyce JA, Assa´ad A, Burks AW, Jones SM, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NAID-sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6):1105-18.
2. Powel GK. Milk and soy induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr*. 1978; 93(4):553-60.
3. Nowak-Węgrzyn A, Jarocka-Cyrta E, Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27(1):1-18.
4. Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis to hen´s egg. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 128(6):1386-8.
5. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009; 94(6):425-8.
6. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):647-53.
7. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, et al. Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *Allergy* 2011; 66:395.
8. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1(4):343-9.
9. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(4):1111-26.
10. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, Franklin WH, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. *Pediatrics*. 2016; 137(5):e20160590.

Aplicación de teorías de la educación a la planificación de una actividad de aprendizaje psicomotor: experiencia con un programa de reanimación neonatal en estudiantes universitarios

Applying educational theories into planning a psychomotor learning activity: an undergraduate neonatal resuscitation programme experience

Dr. Erwin J. Khoo, MRCPCH[a], Dra. Siew H. Chua, MRCP[b] y Dr. Stefan Kutzsche, M.D.[c]

RESUMEN

El programa de reanimación neonatal es un buen ejemplo de una intervención educativa eficaz que ha mejorado las tasas de mortalidad perinatal en muchos países. En este artículo, compartimos nuestra experiencia con la planificación de un programa de reanimación neonatal para estudiantes universitarios con fundamento en los principios básicos de las teorías de la educación del currículo en espiral, la taxonomía de Bloom para planificar los resultados del aprendizaje, el modelo de estilos de aprendizaje de Kolb y el marco para la evaluación clínica de Miller. La participación de los médicos clínicos en las teorías pedagógicas podría no estar en línea con la manera en que estos consideraban que aprendían mejor tradicionalmente; aun así, es clave para mejorar el concepto del aprendizaje y los resultados de las intervenciones educativas en el campo de las profesiones relacionadas con la atención médica. Este artículo apunta a ilustrar la aplicación de estas teorías de la educación con un ejemplo de la práctica. Estructuramos este artículo en el marco del contenido, la presentación y la evaluación de la planificación de una actividad de aprendizaje psicomotor.

Palabras clave: *plan de estudios, aprendizaje, educación médica, facultades de medicina, pedagogía.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e181
Texto completo en inglés:
http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e181

Cómo citar: Khoo EJ, Chua SH, Kutzsche S. Aplicación de teorías de la educación a la planificación de una actividad de aprendizaje psicomotor: experiencia con un programa de reanimación neonatal en estudiantes universitarios. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e181-e187.

a. Departamento de Pediatría, Universidad Médica Internacional, Malasia.
2. Departamento de Medicina Interna, Universidad Médica Internacional, Malasia.
3. Centro Educativo de la Universidad Médica Internacional, Malasia.

Corrrespondencia:
Dr. Erwin Khoo:
jiayuan_khoo@imu.edu.my

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2018
Aceptado: 4-12-2018

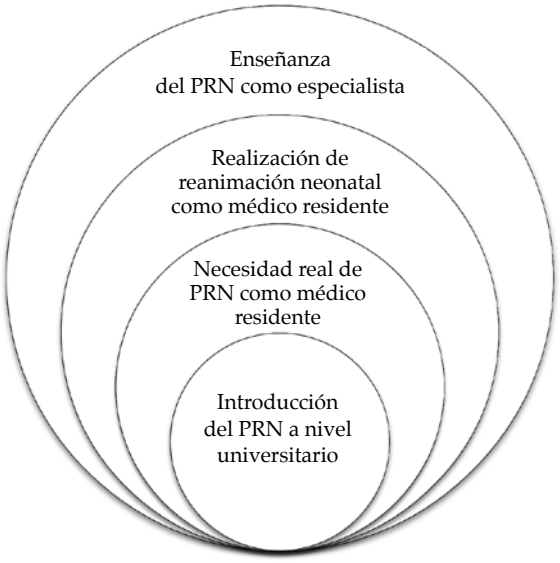
El programa de reanimación neonatal (PRN), establecido en 1987 por la Academia Estadounidense de Pediatría y la Asociación Estadounidense del Corazón, se implementó en muchos países como programa de capacitación sistemática para los profesionales de la atención perinatal. En la actualidad, más de dos millones de profesionales de la salud en más de 120 países han recibido capacitación en la técnica de reanimación neonatal para asistir en cada parto.[1] Gracias a esta intervención educativa, en muchos países se informó una mejora en las tasas de mortalidad perinatal y neonatal hacia la llegada del nuevo milenio.[2-4]

Sin embargo, el PRN apunta principalmente a los profesionales y no así a los estudiantes universitarios. Dada la profundidad de los conocimientos y las habilidades que se necesitan, parece improbable que un médico residente (de primer o segundo año) sea competente con la primera exposición al programa. Asimismo, se sabe que la enseñanza de habilidades psicomotoras es un desafío a nivel universitario debido a los plazos y recursos limitados.[5,6] Modificamos la estructura del programa original para adaptarlo a los estudiantes del último año de la carrera de medicina de la Universidad Médica Internacional (Malasia) con el objetivo de presentar el PRN ante los estudiantes a modo de proceso (de

aprendizaje) espiral que les permita prepararse para formar parte de la fuerza laboral. No obstante, el desafío es diseñar e implementar una actividad de aprendizaje psicomotor dentro de los plazos limitados de la carrera de medicina.

En este artículo, se describe nuestra experiencia con la planificación de la actividad según los principios básicos de las teorías de la educación. Se ilustra de qué manera es posible adaptar un programa educativo establecido y diseñado para los profesionales al aprendizaje de los estudiantes universitarios. Estructuramos este artículo en el marco del plan de estudios, el contenido, la presentación y la evaluación de la planificación de una actividad de aprendizaje psicomotor.

FIGURA 1. *Planificación de la introducción del Programa de Reanimación Neonatal. en la Facultad de Medicina en el extremo del currículo en espiral*



PRN: Programa de reanimación neonatal.

CONTENIDO

Currículo en espiral

Los estudiantes universitarios deben reconocer la necesidad del aprendizaje para toda la vida como parte de la educación médica. Los avances tecnológicos y la evolución de Internet dieron como resultado una experiencia de aprendizaje rápida, convirtiendo los años de educación médica en solo el inicio de un currículo en espiral para toda la vida. El currículo en espiral es un concepto descrito por Jerome Bruner[7] en 1960, que incluye el *repaso repetitivo de temas*, lo cual requiere profundizar los conocimientos con cada *nuevo aprendizaje relacionado con el anterior*, junto con un *aumento del nivel de dificultad* y *de la competencia.*

Introdujimos el PRN a nuestros estudiantes universitarios durante el último año porque, en ese momento, las experiencias acumuladas durante sus actividades de aprendizaje en la facultad de medicina funcionan como un importante reservorio de experiencias. Este conjunto de habilidades clínicas constituye cimientos importantes sobre los cuales se introduce el aprendizaje psicomotor, que requiere la coordinación de habilidades cognitivas y funciones físicas. En la *Figura 1*, se describe cómo la presentación del PRN a los estudiantes universitarios encaja en su profesión durante toda la vida.

TABLA 1. *Uso de la taxonomía de Bloom para planificar los resultados del aprendizaje*

Taxonomía de Bloom	Definición	Resultado del aprendizaje por nivel de complejidad: Hacia el final de este programa, los estudiantes deben ser capaces de...
Recordar	Recordar información relevante ya memorizada.	Recordar el algoritmo estándar para los escenarios de reanimación neonatal.
Comprender	Determinar el significado de los conceptos pedagógicos.	Interpretar y clasificar los diferentes escenarios de emergencia que presentan los recién nacidos.
Aplicar	Llevar a cabo soluciones prácticas en una situación específica.	Realizar y demostrar la protección de las vías aéreas, la asistencia respiratoria, el masaje cardíaco y la administración de fármacos durante una emergencia.
Analizar	Dividir los escenarios en partes y detectar de qué manera se relaciona una con la otra.	Diferenciar la causa del fracaso de la reanimación.
Evaluar	Formular un juicio según el desempeño.	Criticar y valorar las actividades de aprendizaje.
Crear	Combinar elementos para desarrollar un escenario original.	Reflexionar y producir grupos de escenarios diversos en los que los estudiantes actúan como profesores.

La introducción del PRN a los estudiantes universitarios es solo la punta de la espiral. Una vez que se gradúan, los médicos residentes en Malasia reciben el PRN real según les corresponda. La profundización de la competencia continúa cuando los médicos residentes reaniman a un recién nacido durante una emergencia real en su rol de aprendiz competente. Por lo tanto, la exposición previa al PRN es un intento para facilitar la retención de los conocimientos con el refuerzo de dicha información durante el programa estándar más adelante.

Educación basada en los resultados

Después de comprender la relevancia de introducir una actividad de aprendizaje psicomotor en un programa universitario, la tarea siguiente es que los profesores desarrollen los resultados del aprendizaje previstos de la actividad adecuados a los estudiantes. Este concepto de educación basada en los resultados (outcome based education, OBE) fue fomentado por Spady[8] en 1994 como un abordaje basado en el desempeño en el contexto de la educación médica. Los resultados previstos al final del programa deben estar claramente indicados en las etapas de la planificación. Cada vez que un estudiante se gradúa de cada etapa de la espiral, los resultados del aprendizaje en la curva de aprendizaje posterior serían diferentes.

Los resultados del aprendizaje definen el proceso de lo que se piensa. Esto cobra relevancia cuando existen diversos profesores dentro del mismo departamento. Es de ayuda cuando un profesor no está disponible y permite que el profesor sustituto logre los resultados previstos sin modificar el plan de estudios. Si bien los resultados ya están especificados, los medios para lograrlos son bastante amplios. Durante todo el proceso de aprendizaje (y de enseñanza), pueden adaptarse diferentes habilidades de los estudiantes (o de los profesores) y estilos de aprendizaje (o de enseñanza).

El conocimiento de la taxonomía de Bloom es la raíz de la planificación de los resultados del aprendizaje. En 1956, Bloom[9] clasificó las habilidades de pensamiento por nivel de complejidad con un modelo jerárquico, las que se consideraban procesos de aprendizaje importantes. Luego Anderson y col.[10] revisaron este modelo en 2001 con verbos que describían la taxonomía (*Tabla 1*). En la *Tabla 2*, se describe nuestra experiencia redactando los resultados del aprendizaje según los objetivos SMART (eSpecífico, Medible, Alcanzable, Realista y en Tiempo), que fueron descritos por primera vez por George Doran[11] en 1981 al redactar metas y objetivos de gestión.

Sin embargo, la OBE ha recibido críticas.[12] Se la percibe como limitante en una vasta cantidad de campos de la medicina y se considera que el modelo rígido transforma a los profesores en "técnicos de la educación". La OBE también falla al abordar la creatividad, una dimensión importante en el avance de la atención médica. La medicina cambia rápidamente: lo que aprendimos en la facultad de medicina una década atrás podría tornarse obsoleto en la siguiente.

Aun así, la OBE permite que los estudiantes comprendan lo que se espera de ellos y les permite crear su propia agenda de aprendizaje. Los estudiantes pueden reflexionar sobre los contenidos y comprenderlos mejor a su propio ritmo. Se requiere prestar atención y evitar la rigidez al implementar la OBE. La meta máxima es mejorar el aprendizaje de los estudiantes.[13]

TABLA 2. *Resultados del aprendizaje redactados según los objetivos SMART*

S	**Específico**	Los resultados se detallan explícitamente en la guía para los estudiantes.
M	**Medible**	Se dispone de una evaluación teórica antes y después de la intervención (educativa) y de una lista de verificación del desempeño de las habilidades del PRN para medir los resultados de los estudiantes.
A	**Alcanzable**	Debe ser posible alcanzar los resultados dada la experiencia educativa de los estudiantes a nivel universitario.
R	**Realista y enfocado en los resultados**	Los resultados son relevantes y realistas para los estudiantes conforme al PRN obligatorio para todos los médicos.
T	**en Tiempo y ajustado**	Los resultados se modifican para que se ajusten a lo que se espera de los estudiantes a nivel universitario.

PRN: Programa de reanimación neonatal.

Presentación

Técnica STEPS y modelo de estilos de aprendizaje de Kolb

Un enfoque útil para estructurar una actividad de aprendizaje psicomotor es la técnica STEPS (acrónimo en inglés de establecimiento de la base, demostración del profesor, explicación, práctica bajo supervisión, práctica personalizada posterior)[14] En 1976, David Kolb[15] desarrolló un modelo de aprendizaje experiencial para establecer que los elementos del aprendizaje eficaz se observan cuando un estudiante progresa a lo largo de un ciclo de cuatro etapas: (1) tener una experiencia concreta, seguida de (2) una observación reflexiva sobre dicha experiencia, lo que lleva a (3) la formación de conceptos abstractos para el desarrollo de ideas nuevas, que luego (4) se experimentan activamente en situaciones futuras, lo que conlleva a experiencias nuevas. En la *Tabla 3*, se muestra un ejemplo de cómo emparejamos la técnica STEPS con el modelo de Kolb para enseñar cómo administrar ventilación a presión positiva (VPP).

Educación médica basada en la simulación

La educación médica basada en la simulación (simulation based medical education, SBME) se define como una actividad educativa que utiliza herramientas o métodos de simulación para crear experiencias nuevas con oportunidades de aprendizaje. La ventaja de la SBME es que permite la realización de comentarios y un aprendizaje activo para los estudiantes, y que fomenta el uso de habilidades para la toma de decisiones en un entorno similar al clínico, a la vez que destaca la seguridad y la protección de

TABLA 3. *Uso de la técnica STEPS a fin de enseñar habilidades técnicas para administrar ventilación a presión positiva según el modelo de aprendizaje experiencial de Kolb*

<table>
<tr><th>Técnica STEPS</th><th>Ciclo de aprendizaje experiencial de Kolb</th><th colspan="3">Estilos de aprendizaje de los estudiantes</th></tr>
<tr><td colspan="2">Establecimiento de la base. El profesor explica los resultados del aprendizaje y la relevancia de las habilidades.</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>El profesor demuestra la VPP sin otra explicación.</td><td>Experiencia concreta en la que se enfrenta una nueva experiencia con la VPP en los recién nacidos.</td><td rowspan="2">Percepción de la información: los individuos prefieren observar y escuchar en lugar de hacer.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Explicación de la VPP eficaz junto con una demostración.</td><td>Observación reflexiva que permite reflexionar sobre la nueva experiencia enfrentada.</td><td rowspan="3">Los individuos prefieren recibir información adecuada y clara y reflexionar lógicamente sobre la información brindada.</td><td></td></tr>
<tr><td>Los estudiantes practican la VPP bajo supervisión y reciben comentarios.</td><td>La conceptualización abstracta ocurre cuando se forman nuevas ideas con base en la reflexión.</td><td></td><td rowspan="3">Procesamiento de la información: los individuos prefieren resolver problemas y poner el aprendizaje en práctica.</td></tr>
<tr><td>Práctica personalizada posterior.</td><td>La etapa de experimentación activa tiene lugar cuando los estudiantes aplican las ideas nuevas en su entorno para apreciar si aparecen cambios la próxima vez que atraviesan la experiencia (Tabla 4).</td><td></td></tr>
</table>

VPP: ventilación a presión positiva

los intereses de los pacientes.[6,16] En 2009, Peter Dieckmann[17] describió los elementos de la SBME con un modelo de ocho fases (*Tabla 4*). Aplicamos este enfoque en la etapa de "experimentación activa" de los estudiantes, es decir, la parte final del ciclo de aprendizaje de Kolb.

Evaluación

Al planificar las evaluaciones, es importante estar al tanto del objetivo de la evaluación y dónde encaja en la curva de aprendizaje de los estudiantes. En 1990, la pirámide de George Miller[18] sirvió para ilustrar el marco de las diferentes facetas de la evaluación clínica (*Figura 2*). Nos preguntamos: "¿Estamos evaluando los conocimientos, la competencia, el desempeño o la acción de los estudiantes?". En el nivel inferior y en el extremo de la espiral de aprendizaje, los estudiantes deben *conocer* qué se necesita para realizar una reanimación neonatal. A nivel universitario, esta base de *conocimiento* sería el pilar de la evaluación de los estudiantes. Para cumplir el objetivo de su carrera en un futuro, los estudiantes deben *saber cómo* usar el conocimiento que han acumulado. Esta calidad de ser funcionalmente adecuado define más tarde la *competencia* como profesional de la atención de la salud aunque no aún como estudiante universitario. La realización de la reanimación neonatal y la enseñanza de las habilidades necesarias para esta se ilustran en la parte superior de la pirámide.

FIGURA 2. *Marco para la evaluación clínica de Miller*

Todos los métodos de evaluación tienen sus propias fortalezas y debilidades.[19] Las evaluaciones formativas y acumulativas son los dos tipos más frecuentes en la carrera de medicina. Mientras que la evaluación formativa supervisa a los estudiantes y les brinda comentarios durante el proceso de aprendizaje, la evaluación acumulativa examina el aprendizaje de los estudiantes al final del programa en comparación con una referencia. Nuestra evaluación se centró en la "evaluación para el aprendizaje" (formativa) más

TABLA 4. *Ocho fases de la educación médica basada en la simulación descritas por Dieckmann y col.*

1. Introducción	Los profesores son responsables de que la simulación parezca lo más real posible (crear un entorno realista, usar la mayor cantidad posible de equipos reales y diseñar escenarios que los estudiantes puedan imaginarse). Debe existir un acuerdo de "dejar de lado la incredulidad" entre el profesor y los estudiantes, quienes deben hacer su mayor esfuerzo para pretender que todo es real.
2. Sesión informativa con simulador	Familiarización con el simulador, los equipos y el entorno.
3. Aporte teórico	Presentación de los resultados del aprendizaje.
4. Sesión informativa sobre el escenario	Por ejemplo, los estudiantes reciben datos sobre el escenario con una parturienta sin complicaciones y un recién nacido que requiere evaluación e intervención.
5. Simulación y finalización	Los profesores concluyen la presentación del escenario con una declaración imparcial, como por ejemplo, "aquí concluye el escenario; ahora hagamos una sesión informativa." sin brindar su opinión sobre el desempeño de los estudiantes durante la simulación.
6. Sesión informativa y comentarios	Durante la sesión informativa ocurre el verdadero aprendizaje. El PRN universitario comenzó con un comentario positivo que reforzó la buena conducta y el desarrollo de la competencia, a la vez que estableció una atmósfera segura y constructiva. Los estudiantes que cometieron errores tuvieron la oportunidad de contar cómo lo hubieran hecho si hubieran tenido otra chance. El aprendizaje más valioso ocurre cuando los estudiantes reconocen sus errores. A menudo, una sesión informativa eficaz cuestiona a los estudiantes (en lugar de hacerles comentarios). Se pueden usar estrategias como "cuénteme qué sucede cuando no se observa elevación del pecho durante la VPP", "dígame qué causó el desacuerdo" o "¿qué aprendió cuando la saturación no se elevó después de haber intentado la VPP?".
7. Pausas	
8. Finalización del curso	Evaluación del curso y preparación de los planes de aprendizaje.

PRN: programa de reanimación neonatal. VPP: ventilación a presión positiva

que la "evaluación del aprendizaje" (acumulativa).

En vista de la restricción temporal de un plan de estudios de por sí abarrotado, establecimos una evaluación formativa teórica mediante un conjunto de preguntas realizadas con pruebas antes y después del programa. La prueba previa fue un conjunto de preguntas que los estudiantes debían responder antes de la intervención educativa, seguida de una prueba posterior en la que los estudiantes respondieron las mismas preguntas. Si bien las pruebas previas y posteriores se usan tradicionalmente para medir los conocimientos adquiridos después de la intervención, las usamos para involucrar a los estudiantes en el aprendizaje. Este modelo con el aporte de comentarios respalda y mejora el aprendizaje, ya que motiva a los estudiantes a "aprender, no solo estudiar". Con un análisis estadístico que incluyó la prueba t en muestras emparejadas aplicada al muestreo por conveniencia de nuestra cohorte piloto, formada por 28 estudiantes la primera vez que se introdujo la actividad, la media del puntaje en la prueba previa y en la prueba posterior fue de 44,3 (desviación estándar [DE] + 11,2) y 61,6 (DE + 12,8), respectivamente. El puntaje aumentó significativamente por +17,3 % (DE + 9,2; intervalo de confianza del 95 %: 13,8-20,9) ($p < 0,001$). Esta metodología puede transferirse a los profesores que desean asumir el desafío de probar la eficacia de una intervención educativa.

LIMITACIONES

Observamos varias limitaciones con esta experiencia. En primer lugar, se podría argumentar que, para evaluar una actividad de aprendizaje psicomotor, se requiere una herramienta de evaluación "práctica" en lugar de una "escrita". Además, la evaluación "escrita" es un predictor deficiente del desempeño de habilidades de reanimación.[20] Sin embargo, la evaluación mediante simulación requiere la participación activa del instructor y una proporción de pocos estudiantes por instructor. Esto implica costos ocultos y consume el tiempo de los profesores. Para evitar el agotamiento y mantener la implementación de esta actividad de aprendizaje psicomotor de manera satisfactoria, las actividades incluidas en el plan de estudios universitario deben ser creativas para desarrollar, sostener y gestionar la fuerza laboral a cargo de la capacitación.[21] Nuestra experiencia demostró que una actividad de aprendizaje psicomotor es factible, rentable y transferible a lo que se espera a nivel universitario. En segundo lugar, los principios educativos aplicados son generales y no específicos del PRN universitario. No queda claro en qué medida los conocimientos adquiridos se tradujeron en una retención real de los conocimientos después de la graduación. Además, tampoco fue posible estimar un tamaño de la muestra significativo porque no existe una definición comúnmente aceptada sobre qué constituye un aprendizaje importante a nivel educativo en términos de habilidades de reanimación neonatal.[22]

CONCLUSIONES

En este artículo sobre los principios básicos de la educación, se ofrece un marco práctico que los coordinadores de cursos y programas pueden usar en la planificación de las actividades de enseñanza de habilidades psicomotoras destinadas a los estudiantes de la facultad de medicina. La necesidad de actividades de enseñanza de habilidades está bien reconocida, por lo que el desafío es que sean eficaces, sostenibles y rentables para los programas universitarios. A pesar de esto, existe un amplio abismo que debe salvarse entre un modelo de simulación que brinda retroalimentación preprogramada a los estudiantes y un paciente real que se sacudirá y gritará.

En una institución educativa, es fundamental proyectar el plan de estudios universitario de modo tal que los estudiantes se empapen del sentido de un aprendizaje para toda la vida y de una educación adulta madura. Existen varios trabajos que adaptaron el PRN a los estudiantes universitarios, pero el desafío sigue siendo estimar su eficacia.[22-25] Hemos demostrado que es sencillo aplicar los principios básicos de las teorías de la educación para planificar este tipo de actividad destinada a los estudiantes universitarios. Se requieren estudios futuros con un seguimiento de los graduados que aprovecharon esta experiencia. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. *Neonatal Resuscitation Program - Home*. [Fecha de acceso: 17 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.aap.org/en-us/continuing-medical-education/life-support/NRP/Pages/History.aspx
2. Boo NY. Neonatal resuscitation programme in Malaysia: an eight-year experience. *Singapore Med J*. 2009; 50(2): 152-9.
3. Finkelstein JZ, Duhau M, Speranza A. Trend in infant mortality rate in Argentina within the framework of the Millennium Development Goals. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):216-22.

4. Patel A, Khatib MN, Kurhe K, Bhargava S, et al. Impact of neonatal resuscitation trainings on neonatal and perinatal mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2017; 1(1):e000183.
5. Vogel D, Harendza S. Basic practical skills teaching and learning in undergraduate medical education–a review on methodological evidence. *GMS J Med Educ.*2016; 33(4):Doc64.
6. Clerihew L, Rowney D, Ker J. Simulation in paediatric training. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.*2016; 101(1):8-14.
7. Bruner JS. The Process of Education. Cambridge, MA: Harvard University Press 1960.
8. Spady WG. Outcome-Based Education: Critical Issues and Answers. Arlington, Va: American Association of School Administrators; 1994.
9. Bloom BS. Taxonomy of educational objectives: The classification of educational goals. New York: Longman; 1956.
10. Anderson LW, Krathwohl DR (eds). A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives. Boston: Allyn & Bacon; 2001.
11. Doran GT. There's a S.M.A.R.T. way to write management's goals and objectives. *Management Rev.* 1981; 70(11):35-6.
12. Touchie C, ten Cate O. The promise, perils, problems and progress of competency□based medical education. *Med Educ.* 2016; 50(1):93-100.
13. Tam M. Outcomes-based approach to quality assessment and curriculum improvement in higher education. *Quality Assurance in Education.* 2014; 22(2):158-68.
14. Ker JS. Clinical Skills Centre Teaching. En: Dent J, Harden R (eds). A Practical Guide for Medical Teachers. 4th ed. London: Churchill Livingstone-Elsevier; 2013.Pág.79.
15. Kolb DA. Learning styles inventory. Boston: Hay Group, Hay Resources Direct; 1976.
16. Khoo EJ, Schremmer RD, Diekema DS, Lantos JD. Ethical Concerns When Minors Act as Standardized Patients. *Pediatrics.*2017; 139(3):e20162795.
17. Dieckmann P, Dieckmann P. Simulation settings for learning in acute medical care. En: Using Simulations for Education, Training and Research. Lengerich: Pabst; 2009.Págs.40-138.
18. Miller GE. The assessment of clinical skills/competence/performance. *Acad Med.* 1990; 65(9 Suppl):S63-7.
19. Epstein RM. Assessment in medical education. *N Engl J Med*. 2007; 356(4):387-96.
20. Rodgers DL, Bhanji F, McKee BR. Written evaluation is not a predictor for skills performance in an Advanced Cardiovascular Life Support Course. *Resuscitation.* 2010; 81(4):453-6.
21. Acton RD, Chipman JG, Lunden M, Schmitz CC. Unanticipated teaching demands rise with simulation training: strategies for managing faculty workload. *J Surg Educ.* 2015; 72(3):522-9.
22. Lai NM, Ngim CF, Fullerton PD. Teaching medical students neonatal resuscitation: knowledge gained and retained from a brief simulation-based training workshop. *Educ Health (Abingdon).* 2012; 25(2):105-10.
23. Chimhuya S, Mbuwayesango B, Aagaard EM, Nathoo KJ. Development of a neonatal curriculum for medical students in Zimbabwe–a cross sectional survey. *BMC Med Educ.* 2018; 18(1):90.
24. Kudreviciene A, Nadisauskiene RJ, Tameliene R, Tamelis A, et al. Initial neonatal resuscitation: skill retention after the implementation of the novel 24/7 HybridLab® learning system. *J MaternFetal Neonatal Med.* 2017; 22:1-8.
25. Nimbalkar A, Patel D, Kungwani A, Phatak A, et al. Randomized control trial of high fidelity vs low fidelity simulation for training undergraduate students in neonatal resuscitation. *BMC Res Notes.* 2015; 8:636.

Applying educational theories into planning a psychomotor learning activity: An undergraduate Neonatal Resuscitation Program experience

Erwin J. Khoo, MRCPCH[a], Siew H. Chua, MRCP[b] and Stefan Kutzsche, M.D.[c]

ABSTRACT

The Neonatal Resuscitation Programme is a good example of an effective educational intervention that has improved perinatal mortality rates in many countries. This paper shares our experience of planning an undergraduate Neonatal Resuscitation Programme using basic principles of education theory of spiral curriculum, Bloom's taxonomy in planning learning outcomes, Kolb's learning model and Miller's model of clinical assessment. Engaging clinicians in pedagogical theories may not be well aligned with how clinicians traditionally thought they learnt best, yet it is key to improving learning concept and educational intervention outcomes in the healthcare professions. This article aims to illustrate the application of such educational theories into one example of practice. We structured this paper in the scope of content, delivery and assessment when planning a psychomotor learning activity.

Key words: *curriculum, learning, medical education, medical schools, pedagogy.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e181

To cite: Khoo EJ, Chua SH, Kutzsche S. Applying educational theories into planning a psychomotor learning activity: An undergraduate Neonatal Resuscitation Program experience. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(2):e181-e187.

a. Department of Pediatrics, International Medical University, Malaysia.
b. Internal Medicine Department, International Medical University, Malaysia.
c. IMU Centre of Education, International Medical University, Malaysia.

E-mail address:
Dr. Erwin Khoo: jiayuan_khoo@imu.edu.my

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-22-2018
Accepted: 12-4-2018

The Neonatal Resuscitation Program (NRP) established in 1987 by the American Academy of Paediatrics and American Heart Association was introduced in many countries as a systematic training programme for perinatal health professionals. Today, more than two million health care professional in over 120 countries had been trained in the technique of neonatal resuscitation for the attendance at every delivery.[1] Because of this educational intervention, many countries reported improvement in perinatal and neonatal mortality rates by the turn of the millennium.[2-4]

However, the NRP targets mainly professionals rather than undergraduate students. Given the depth of knowledge and skills needed, it appears unlikely that house officer (a junior doctor) will be competent on the first exposure of the programme. Moreover, teaching of psychomotor skills is known to be challenging in the undergraduate level because of the constraint in time and resources.[5,6] We modified the original programme structure to adapt to final year undergraduate medical students in the International Medical University, Malaysia, and aim to introduce NRP to undergraduates as a spiral (learning) process in preparation for the workforce. The challenge is however to design and implement a psychomotor learning activity in the limited time in medical school.

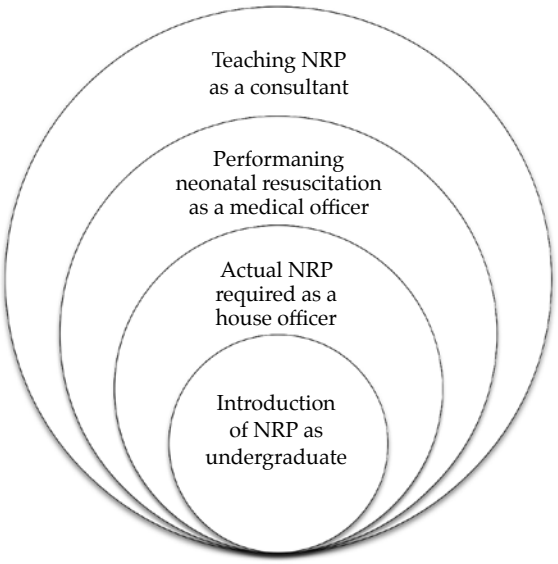
This paper shares our experience in planning the activity using basic principles of education theory. It illustrates how an established educational programme designed for postgraduate professionals can be adapted into undergraduate learning. We structured the paper in the scope of curriculum planning: content, delivery and assessment when planning a psychomotor learning activity.

CONTENT

Spiral curriculum

Undergraduate medical students must recognise the need for life-long learning in medical education. Advances in technology and internet developments resulted in rapid learning experience rendered the years of medical school akin to just the start of a lifelong spiral curriculum.

FIGURE 1. *The planning of introductory Neonatal Resuscitation Program in medical school at the tip of the spiral curriculum*



NRP: Neonatal Resuscitation Program.

Spiral curriculum is a concept described by Jerome Bruner[7] in 1960 where there are *repetitive revisiting of topics* that requires the deepening of understanding with each *new learning relating to the previous one* with *increasing level of difficulty* and *competence*.

We introduced NRP to our undergraduates in the final year because at that time, experiences accumulated throughout their learning activities in medical school act as an important reservoir of experiences. These pool of clinical skills are an important foundation when introducing a psychomotor learning as it requires coordination of cognitive ability and physical functions. *Figure 1* depicts how introducing NRP to undergraduate fits into their life-long career.

The introduction of the NRP in undergraduate level is just the tip of the cone. Once a learner graduate, house officers in Malaysia undergo the actual NRP required of them. The deepening of competency continues when medical officers

TABLE 1. *Using Bloom's taxonomy to plan learning outcomes*

Bloom's taxonomy	Definition	Learning outcome by level of complexity: By the end of this programme, students should be able to…
Remembering	Retrieving relevant information from memory.	Recall standard algorithm in newborn resuscitation scenarios.
Understanding	Determining the meaning of instructional ideas.	Interpret and classify different emergency scenarios presented in the newborn.
Applying	Carrying out practical solutions given in a situation.	Execute and demonstrate airway protection and ventilation, chest compression, and administration of emergency drugs.
Analysing	Breaking scenarios into parts and detecting how it relates one to another.	Differentiate the cause of unsuccessful resuscitation.
Evaluating	Making judgements based on performance.	Critique and appraise learning activities.
Creating	Putting elements together to form an original scenario.	Reflect and produce sets of different scenarios where students play the role of teachers.

resuscitate a new born in actual emergencies as a competent trainee. Thus, prior exposure to NRP attempt to facilitate retention of knowledge when such information is reinforced in the standard programme introduced later.

Outcome based education

After understanding the relevance of introducing a psychomotor learning activity into an undergraduate programme, the next task for the teachers is to develop the expected learning outcome of the activity that are appropriate to learners. This concept of outcome based education (OBE) was promoted by Spady[8] in 1994 as a performance-based approach in medical education. Outcomes expected at the end of the programme is required to be clearly stated in the planning stages. When a learner graduates from each spiral step, the learning outcomes at subsequent learning curve would be different.

The learning outcomes define the process of what is thought. This is important when there are a diverse teaching faculty across a department. It helps when faculty becomes unavailable by assisting the replacement faculty to achieve the outcome expected without changing the curriculum. Although the outcomes had been specified, the means to achieve the outcomes are fairly open. Different student's (or teacher's) abilities and learning (or teaching) styles can be accommodated throughout this learning (and teaching) process.

Understanding Bloom's taxonomy is the root in planning learning outcomes. In 1956, Bloom's[9] classifies thinking behaviors into level of complexity through a hierarchal model that were believed to be important learning processes. It was later revised by Anderson et al.,[10] in 2001 using verbs to describe the taxonomy (*Table 1*). *Table 2* imparts our experience of writing the learning outcomes in a S.M.A.R.T (Specific, Measurable, Attainable, Results focused, Tailored and time appropriate) objectives where it was first coined by George Doran[11] in 1981 when writing management goals and objectives.

However, OBE is not without its criticism.[12] It is perceived as limitations being placed in a vast field of medicine and its rigid model was said to transform teachers into 'education technician'. OBE also fails to address creativity which is an important domain in advancement of healthcare. Medicine changes quickly - what we learnt in medical school a decade ago, might be obsolete in the next.

TABLE 2. *Learning outcomes written as S.M.A.R.T. objectives*

S	**Specific**	The outcomes are detailed explicitly in the student's posting guide.
M	**Measurable**	A pre/post (educational) intervention theory assessment and a standard NRP Skills Performance Checklist are able to measure student's outcomes.
A	**Attainable**	The outcomes are achievable given the student's educational experience in an undergraduate level.
R	**Results focused and realistic**	The outcomes are relevant and realistic for students in keeping with the compulsory NRP for all doctors.
T	**Tailored and time appropriate**	The outcomes are modified fitting to what are expected of learners in an undergraduate level.

NRP: Neonatal Resuscitation Program.

Yet, OBE allows learners to understand what is expected of them and makes it possible for learners to create their own learning agenda. They could reflect on the content and make better sense of it at their own pace. Care and avoidance of rigidity is needed where OBE is implemented. The ultimate goal is to improve the student's learning.[13]

Delivery

STEPS technique and Kolb's learning model

A useful approach in structuring a psychomotor learning activity is via the STEPS technique (setting the foundation, Teacher demonstration, Explanation, Practice, Subsequent personalised practice).[14] In 1976, David Kolb[15] developed the experiential learning model stating that effective learning elements is seen

TABLE 3. *Utilising STEPS technique to teach technical skills of positive pressure ventilation matching the Kolb's experiential learning model*

<table>
<tr><th>STEPS technique</th><th>Kolb's experiential learning cycle</th><th colspan="3">Student's learning styles</th></tr>
<tr><td colspan="2">Setting the foundation. The teacher explains the learning outcomes and the relevance of the skills.</td><td colspan="3" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Teacher demonstrates PPV without explanation</td><td>Concrete experience where there is encounter of a new experience of PPV in newborns.</td></tr>
<tr><td>Explanation of effective PPV with demonstration</td><td>Reflective observation where one reflects on the new encountered experience.</td><td>Perceiving information: Individuals prefer watching / listening than doing.</td><td rowspan="3">Individuals prefer good clear information and logically reflect on the information given.</td><td rowspan="4">Processing information: Individuals prefer solving problem and putting their learning into practice.</td></tr>
<tr><td>Learner's practise PPV under supervision with feedback</td><td>Abstract conceptualization takes place where new ideas are formed based on the reflection.</td><td></td></tr>
<tr><td>Learner's subsequent personalised practise</td><td>Active experimentation stage is where learners apply the new ideas to their surroundings to appreciate if there are any modifications in the next appearance of the experience (Table 5).</td><td></td><td></td></tr>
</table>

PPV: positive pressure ventilation.

when a learner progresses through a cycle of four stages: of (1) having a concrete experience, followed by (2) reflective observation on that experience, which leads to (3) the formation of abstract concepts where new ideas are formed, which are then (4) actively experiment for future situations, resulting in new experiences. *Table 3* shows an example of how we matched the STEPS technique with Kolb's model when teaching positive pressure ventilation (PPV).

Simulation based medical education

Simulation based medical education (SBME) is defined as an educational activity that utilises simulation tools or methods to create new experiences of learning opportunities. SBME has advantage of providing feedback and active learning to students and promoting the use of decision making skills in an environment similar to a clinical setting while emphasising on patient safety and safeguarding patients' best interest.[6,16] In 2009, Peter Dieckmann,[17] described the elements of a SBME using an eight-phase model. (*Table 4*) We applied this approach in the learner's 'active experimentation' stage i.e. the final bit of Kolb's learning cycle.

TABLE 4. *Eight phases of Simulation Based Medical Education described by Dieckmann et al.*

1. Setting the introduction	Teachers are responsible to set up the simulation as actual as possible (creating a realistic environment, using as much actual equipment as possible, and designing scenarios that students could imagine). There must be an agreement for teacher and students to 'suspend disbelief' and do their best as if everything is real.
2. Simulator briefing	Familiarisation with the simulator, equipment and the environment
3. Theory input	Presentation of learning outcomes
4. Scenario briefings	For example, students are given details about the scenario that involve a birthing mother without complication, and a newborn who requires assessment and intervention.
5. Simulation and ending	Teachers conclude the scenario with an unbiased statement e.g. 'The scenario ends here. Let's debrief now' with no judgement made on student's performance during simulation.
6. Debriefing and feedback	The debriefing is where actual learning takes place. The undergraduate NRP started off with a positive comment that reinforced good behaviour and building up of competency while establishing a constructive and safe atmosphere. Learners who made 'mistakes' were given opportunity to express on how they would have performed if given another try. The most valued learning is where student's realised their 'mistakes'. An effective debrief often questions students (rather than commenting on them). Use strategies such as 'tell me about what happen when there were no chest rise on PPV', 'what caused the disagreement', or 'what did you learn when the saturation did not picked up after you attempt PPV'.
7. Breaks	
8. Course ending	Evaluation of the course and preparation of learning plans

NRP: Neonatal Resuscitation Program.
PPV: positive pressure ventilation.

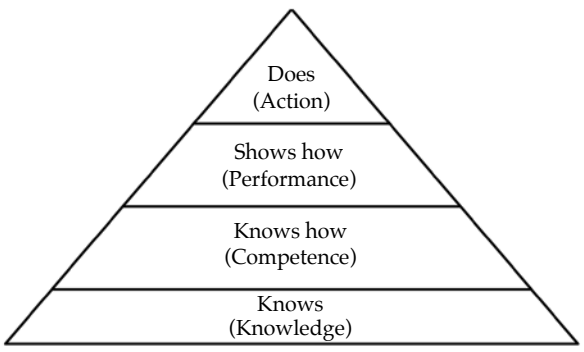
Assessment

When planning assessments, it is important to be aware of the purpose of the assessment and where it fits into the learners' learning curve. In 1990, George Miller's[18] 'pyramid' illustrated the framework of different facets of clinical assessment. (*Figure 2*) We asked ourselves, are we assessing undergraduate's knowledge, competence, performance or action? At the minimum and at the tip of the spiral learning, students must *know* what is required in order to perform neonatal resuscitation. In an undergraduate level, this *knowledge* base would be the pillar of their assessment. To fulfil the broader objective in their career later, learners must then *know how* to use the knowledge they have accumulated. It is this quality of being functionally adequate that defines *competence* later as a healthcare professional but not yet from an undergraduate. Performing and teaching neonatal resuscitation are skills illustrated further up the pyramid.

All methods of assessment have its own strengths and weaknesses.[19] Formative and summative assessments are the two most common types of assessment in medical school. While formative assessment monitors and provides *student's with feedback as learning*, summative assessment *evaluates student's learning* at the end of the programme by comparing it against a benchmark. Our assessment emphasised on 'assessment for learning' (formative) rather than 'assessment of learning' (summative).

In view of time constraint in the already crowded undergraduate's curriculum, we set a theoretical formative assessment by using a set of questions through pre- and post-test. The pre-test is a set of questions given to learners before the educational intervention followed by post-test where students answer the same set of questions. While pre- and post-tests are traditionally used to measure knowledge gained after the intervention, we used them to engage learners to learn. This model of feedback supports and improves learning by motivating students 'to learn, not study'. Using simple paired *t*-test statistical analysis on the convenience sampling of our pilot cohort of 28 students when the activity was first introduced, pre- and post-test mean score was 44.3 (SD + 11.2) and 61.6 (SD + 12.8) respectively. There was a significant score increment of + 17.3 % (SD + 9.2, 95 % CI 13.8 to 20.9) ($p< 0.001$). This methodology used here is transferable to teachers wishing to take up the challenge to test the efficacy of an educational intervention.

FIGURE 2. *Miller's framework for clinical assessment*



Limitations

We noted several limitations from this experience. First, one can argue of the need in using 'practical' assessment tool for a psychomotor learning activity rather than a 'written' assessment. Furthermore, 'written' assessment is a poor predictor of skills performance in resuscitation.[20] However, using simulation assessment requires active trainer involvement and low learner-to-trainer ratios. This comes with hidden costs and faculty time. To avoid burnout and successfully sustain implementation of this psychomotor learning activity, undergraduate curriculum activities need to be creative in building, sustaining, and managing the trainer workforce.[21] Our experience showed that this psychomotor learning activity is feasible, cost effective and transferable to what was expected at an undergraduate level. Secondly, the education principles applied are general and not specific to the undergraduate NRP. It was unclear to what extend the knowledge acquired was translated into actual retention after graduation. Next, we were also unable to perform meaningful sample size estimation because there has not been a commonly accepted definition on what constitutes an educationally important learning gain in terms of neonatal resuscitation skills.[22]

CONCLUSIONS

This paper of basic educational principles has presented a practical framework which programme and course coordinator can use in the planning of educational psychomotor skills activities in undergraduate medical school. As

the need for skill activities is well recognized, the challenge is to make it effective, sustainable and cost-effective in undergraduate programmes. Despite this, there is still a wide chasm to be bridged between a simulated model that produces pre-programmed feedback to learners, and a real patient who will flail and scream.

In an educational institution, it is vital to plan undergraduate curriculum to imbue learners the sense of lifelong learning and mature 'adultness' education. There are papers adapting NRP to undergraduates, but the challenge is still to gauge its effectiveness.[22-25] We showed that it is simple to use basic principles of education theory in planning such activity for undergraduates. Further studies should be conducted by following graduates having applied such experience. ■

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. *Neonatal Resuscitation Program - Home*. [Accessed on: April 17, 2018]. Available at: https://www.aap.org/en-us/continuing-medical-education/life-support/NRP/Pages/History.aspx
2. Boo NY. Neonatal resuscitation programme in Malaysia: an eight-year experience. *Singapore Med J.* 2009; 50(2):152-9.
3. Finkelstein JZ, Duhau M, Speranza A. Trend in infant mortality rate in Argentina within the framework of the Millennium Development Goals. *Arch Argent Pediatr.* 2016; 114(3):216-22.
4. Patel A, Khatib MN, Kurhe K, Bhargava S, et al. Impact of neonatal resuscitation trainings on neonatal and perinatal mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2017; 1(1):e000183.
5. Vogel D, Harendza S. Basic practical skills teaching and learning in undergraduate medical education–a review on methodological evidence. *GMS J Med Educ.* 2016; 33(4):Doc64.
6. Clerihew L, Rowney D, Ker J. Simulation in paediatric training. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016; 101(1):8-14.
7. Bruner JS. The Process of Education. Cambridge, MA: Harvard University Press 1960.
8. Spady WG. Outcome-Based Education: Critical Issues and Answers. Arlington, Va: American Association of School Administrators; 1994.
9. Bloom BS. Taxonomy of educational objectives: The classification of educational goals. New York: Longman; 1956.
10. Anderson LW, Krathwohl DR (eds). A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives. Boston: Allyn & Bacon; 2001.
11. Doran GT. There's a S.M.A.R.T. way to write management's goals and objectives. *Management Rev.* 1981; 70(11):35-6.
12. Touchie C, ten Cate O. The promise, perils, problems and progress of competency□based medical education. *Med Educ.* 2016; 50(1):93-100.
13. Tam M. Outcomes-based approach to quality assessment and curriculum improvement in higher education. *Quality Assurance in Education.* 2014; 22(2):158-68.
14. Ker JS. Clinical Skills Centre Teaching. In Dent J, Harden R (eds). A Practical Guide for Medical Teachers. 4th ed. London: Churchill Livingstone-Elsevier; 2013.Pag.79.
15. Kolb DA. Learning styles inventory. Boston: Hay Group, Hay Resources Direct; 1976.
16. Khoo EJ, Schremmer RD, Diekema DS, Lantos JD. Ethical Concerns When Minors Act as Standardized Patients. *Pediatrics.* 2017; 139(3):e20162795.
17. Dieckmann P, Dieckmann P. Simulation settings for learning in acute medical care. In Using Simulations for Education, Training and Research. Lengerich: Pabst; 2009: 40-138.
18. Miller GE. The assessment of clinical skills/competence/performance. *Acad Med.* 1990; 65(9 Suppl):S63-7.
19. Epstein RM. Assessment in medical education. *N Engl J Med*. 2007; 356(4):387-96.
20. Rodgers DL, Bhanji F, McKee BR. Written evaluation is not a predictor for skills performance in an Advanced Cardiovascular Life Support Course. *Resuscitation*. 2010;81(4):453-6.
21. Acton RD, Chipman JG, Lunden M, Schmitz CC. Unanticipated teaching demands rise with simulation training: strategies for managing faculty workload. *J Surg Educ.* 2015; 72(3):522-9.
22. Lai NM, Ngim CF, Fullerton PD. Teaching medical students neonatal resuscitation: knowledge gained and retained from a brief simulation-based training workshop. *Educ Health (Abingdon).* 2012; 25(2):105-10.
23. Chimhuya S, Mbuwayesango B, Aagaard EM, Nathoo KJ. Development of a neonatal curriculum for medical students in Zimbabwe–a cross sectional survey. *BMC Med Educ.* 2018; 18(1):90.
24. Kudreviciene A, Nadisauskiene RJ, Tameliene R, Tamelis A, et al. Initial neonatal resuscitation: skill retention after the implementation of the novel 24/7 HybridLab® learning system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 22:1-8.
25. Nimbalkar A, Patel D, Kungwani A, Phatak A, et al. Randomized control trial of high fidelity vs low fidelity simulation for training undergraduate students in neonatal resuscitation. *BMC Res Notes.* 2015; 8:636.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Paciente femenina de 13 años de edad sin antecedentes patológicos de relevancia. Concurre a la consulta por presentar una tumoración indolora de dos semanas de evolución localizada en la región frontonasal, asociada a cefalea persistente de intensidad 9/10, que responde parcialmente a la administración de analgésicos comunes. Refiere dos episodios de epistaxis abundantes, sin coágulos.

Inicialmente, el cuadro se interpreta como celulitis preseptal, a pesar de no haber presentado registros febriles, por lo que se indica el tratamiento antibiótico oral con trimetoprima sulfametoxazol. Por falta de respuesta, consulta en nuestra Institución para una segunda opinión.

Al momento del examen físico, se constata que la paciente tiene una tumoración a nivel del puente nasal de, aproximadamente, 2 cm de diámetro, dura, aunque indolora y sin signos de flogosis sobre la piel que la recubre. Sin otros hallazgos relevantes (*Figura 1*).

Se solicita la evaluación por el Servicio de Otorrinolaringología, análisis de laboratorio y tomografía axial computada (TAC) de cerebro y macizo facial con reconstrucción ósea.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Celulitis preseptal complicada con absceso subperióstico
- Displasia osteofibrosa del cornete
- Angiofibroma nasofaríngeo
- Quiste/pólipo
- Neoplasia maligna de probable origen óseo

Figura 1: *Tumoración a nivel del puente nasal*

Para poder votar ingrese a : http://www.sap.org.ar/archivos

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRICS
2018;177:1279-92.
https://doi.org/10.1007/s00431-018-3182-2

Predictores de la enfermedad de Kawasaki resistente a la inmunoglobulina endovenosa en niños: un meta-análisis de 4442 casos

Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases

Xuan Li, Ye Chen, Yunjia Tang, Yueyue Ding, Qiuqin Xu, Lin Sun, Weiguo Qian, Guanghui Qian, Liqiang Qin y Haitao Lv

Resumen

Objetivo: Identificar las características clínicas y de laboratorio predictivas de la enfermedad de Kawasaki resistente a la inmunoglobulina endovenosa (IGIV).

Diseño: Meta-análisis. Se buscaron estudios relevantes acerca de la enfermedad de Kawasaki resistente a la IGIV publicados desde enero 2002 hasta abril 2017.

Método: Los estudios elegidos fueron recuperados por una revisión manual de las referencias. Se calcularon las diferencias medias ponderadas y los odds-ratios con intervalos de confianza del 95 % para diferentes índices. La búsqueda de bases de datos identificó 2949 artículos de los cuales 1108 se publicaron en revistas chinas y 1841 en otras revistas. Se excluyeron 2872 trabajos que fueron revisiones, estudios de enfermería o estudios duplicados, como también aquellos que no analizaron índices de observación, no ofrecieron datos detallados o no estaban de acuerdo con los criterios de inclusión. Entre los 77 artículos sobrantes, 49 fueron excluidos por falta de datos o por un análisis incorrecto de los datos. Finalmente, 28 artículos con 26 260 casos fueron seleccionados, con 4442 casos en el grupo resistente a la IGIV y 21 818 casos en el grupo sensible a la IGIV. Los estudios se llevaron a cabo en Japón (n= 7), China (n= 10, incluyendo cuatro artículos de Taipei chino, América del Norte (n= 5)) y Corea (n= 6). Se usó el programa Stata 12 para el meta-análisis.

Resultados: La administración inicial de IGIV ≤4,0 días después del inicio de los síntomas, el aumento de la ESR, la disminución de la hemoglobina y el recuento de plaquetas, así como alteraciones en la mucosa oral, linfadenopatía cervical, edema de las extremidades y rash polimorfo son factores de riesgo para la enfermedad de Kawasaki resistente a la IGIV.

Comentario

Con respecto al estudio se puede acotar que la estrategia de búsqueda de artículos es amplia y está claramente especificada. El análisis estadístico es el adecuado, tomando en cuenta el nivel de heterogeneidad de los estudios, ajustando el análisis a ese escenario. Los factores predictivos seleccionados, orientados específicamente al aspecto clínico están bien definidos y tienen hipótesis causales. Sin embargo, si bien los criterios de inclusión/exclusión de los estudios analizados están especificados, no se explicita ninguna referencia al diseño del estudio. Esto no es menor dado que se trata de un metaanálisis de estudios observacionales, donde distintos diseños pueden tener muy diferentes niveles de evidencia. Otro aspecto fuertemente cuestionable es que la mayoría de los protocolos incluidos son de China, Japón y Corea. Habría que ver, como es obvio, la representatividad de esta muestra en relación a otras poblaciones. Existen a la fecha numerosos estudios que se han propuesto para evaluar el riesgo de Enfermedad de Kawasaki resistente a la IGIV. Y como concepto general se puede afirmar que los sistemas de puntuación basados en parámetros demográficos y de laboratorio no fueron tan efectivos fuera de las poblaciones donde se originó el estudio, quizá en parte por las diferencias étnicas. Esto significa, en mi opinión, que es necesario seguir investigando para encontrar, si los hubiera, biomarcadores que identifiquen a los niños con mayor riesgo de presentar resistencia a la IGIV, para ofrecer una alternativa terapéutica más intensa en forma temprana. Y en caso de utilizarse, debieran validarse localmente las tablas o puntuaciones enunciadas en los diferentes trabajos. Finalizando, y como observación interesante, ya destacada en estudios anteriores, la infusión temprana de IGIV antes del cuarto día constituye uno de los factores de riesgo para la enfermedad de Kawasaki resistente a la IGIV. Menciono esto a propósito, porque en nuestro medio se observa últimamente una tendencia creciente y preocupante de administración temprana, fuera de los protocolos establecidos para el diagnóstico y tratamiento, de IGIV. Más allá de los costos, la IGIV constituye un recurso crítico en todo el mundo y es un deber de todos velar por su uso racional.

Dr. Luis Eduardo Urrutia
Clínica pediátrica
Hospital Nacional de Pediatría "Juan P. Garrahan"

Referencias

1. Urrutia L. Comentario del artículo: Tratamiento combinado con corticoterapia en pulsos para la enfermedad de Kawasaki refractaria: un estudio aleatorizado. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(6):536-7.

N ENGL J MED. 2018 OCT 4; 379(14):1303-1312.

Aceleración del índice de masa corporal en la primera infancia y riesgo de obesidad persistente

Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity

Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, Pfäffle R, Kiess W, Körner A.

Resumen

Introducción: la dinámica del índice de masa corporal (IMC) en los niños desde el nacimiento hasta la adolescencia no está bien definida por lo que es importante determinar si hay susceptibilidad para el desarrollo de obesidad persistente en una edad específica.

Métodos: para evaluar la edad de comienzo de la obesidad, se realizó un análisis prospectivo y retrospectivo de la variación del IMC a través del tiempo, en una muestra poblacional de 51 505 niños que disponían de datos antropométricos secuenciales durante la infancia, desde los 0 a los 14 años de edad, y la adolescencia, desde los 15 a los 18 años de edad. Además, se evaluó la dinámica de los incrementos anuales del IMC, definida como los cambios en el puntaje z de desviación estándar por año, durante la infancia, en 34 196 niños.

Resultados: en el análisis retrospectivo se encontró que la mayoría de los adolescentes con peso normal tuvieron siempre peso normal en la infancia. Aproximadamente la mitad (53 %) de los adolescentes obesos tuvieron sobrepeso u obesidad desde los 5 años en adelante, y el puntaje z del IMC fue aumentando con la edad. En el análisis prospectivo, se encontró que cerca del 90 % de los niños que fueron obesos a los 3 años de edad, tuvieron sobrepeso u obesidad en la adolescencia. Entre los adolescentes obesos, la mayor aceleración en el aumento anual del IMC ocurrió entre los 2 y los 6 años de edad, con un aumento posterior del percentilo del IMC. Una aceleración importante en los aumentos anuales del IMC durante los años preescolares (pero no durante los años escolares) se asoció con riesgo de sobrepeso u obesidad en la adolescencia, y fue 1,4 veces más alto que el riesgo en niños que tuvieron un IMC estable. La frecuencia de sobrepeso u obesidad en la adolescencia, fue mayor entre los niños que nacieron con alto peso para la edad gestacional (43,7 %) en comparación con los nacidos con peso adecuado (28,4 %) o pequeños para su edad gestacional (27,2 %) lo que corresponde a un riesgo de obesidad en la adolescencia de 1,55 veces más alto en los de alto peso al nacer en comparación con los otros grupos.

Conclusiones: entre los adolescentes obesos, la ganancia más rápida de peso ocurrió entre los 2 y los 6 años de edad; la mayoría de los niños obesos a esa edad, fueron obesos en la adolescencia.

Comentario

A partir de la aparición de la epidemia de obesidad infantil, se han comenzado a usar en pediatría parámetros que eran propios de la clínica de adultos como por ejemplo el índice de masa corporal (IMC). Recientemente hay literatura que interpreta cuál es su significado nutricional en la primera infancia, como reflejo de la composición corporal y predicción de obesidad a futuro;[1] sin embargo, aún no se ha incorporado a las normativas de diagnóstico y seguimiento, ni tampoco se lo utiliza en la práctica clínica en ese grupo etario. El IMC, como todos los indicadores antropométricos en pediatría debe referirse a la edad, ya que en valor absoluto no tienen ningún valor; tanto es así que es menor al año de edad que a los 6 meses porque la masa grasa es mayor fisiológicamente en el lactante. El segundo rebote adipositario se presenta entre los 4 y 7 años de edad; la aparición precoz de éste predice la obesidad futura;[2] esta información data de la década del 80.

El trabajo de M. Geserick[3] investiga epidemiológicamente la dinámica del IMC desde el recién nacido y su asociación con la obesidad persistente hasta la adolescencia. Tiene una casuística superior (n = 51 505) a todas las publicaciones previas y extiende el período de estudio a edades no realizadas tanto en lo precoz, recién nacido, como tardía hasta los 18 años;[4] emplea el puntaje z del IMC/edad necesario para la comparación y también para su uso en la práctica, dado el cambio de composición corporal en las etapas de crecimiento y maduración sexual.

En el año 2005 la OMS[5] publicó los estándares de IMC/edad del Estudio Multicéntrico desde recién nacidos, con carácter prescriptivo, realizadas con una metodología de excelencia, pero Geserick utiliza las tablas alemanas con puntos de corte menores que los empleados internacionalmente para definir sobrepeso y obesidad.

El rebote adipositario precoz a los 3 años de edad es un factor de riesgo de 1,4 veces de obesidad en la adolescencia; el 90 % que fue obeso a esa edad,

persistió. Entre los adolescentes obesos el incremento más acelerado del IMC fue entre los 2 y 6 años de edad. Se confirman las investigaciones previas.

Dra. Norma Piazza
Pediatra especialista en Nutrición

Referencias

1. Roy SM, Spivack JG, Faith MS, Chesi A, et al. Infant BMI or weight-for-length and obesity risk in early childhood. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20153492.
2. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984;39(1):129-35.
3. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1303-12.
4. Hughes AR, Sherriff A, Ness AR, Reilly JJ. Timing of adiposity rebound and adiposity in adolescence. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1354-61.
5. World Health Organization. The WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS): Rationale, planning, and implementation. Geneva: WHO; 2004. [Consulta: 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/mgrs/fnu/en/

PEDIATRICS. 2018 JUL;142(1). PII: E20180401.

Intervenciones para disminuir el dolor en la retinopatía del prematuro: meta-análisis

Pain-Relieving Interventions for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis

Disher T, Cameron C, Mitra S, Cathcart K, Campbell-Yeo M.

Resumen

Introducción: el examen oftalmológico en la retinopatía del prematuro se realiza en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Objetivo: combinar los estudios aleatorizados sobre intervenciones analgésicas durante los exámenes oftalmológicos en la retinopatía del prematuro.

Fuentes de datos: revisión sistemática y meta-análisis de datos de *Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science*, y *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform*. Todas las bases de datos fueron revisadas desde su comienzo hasta febrero de 2017.

Selección de estudios: los resúmenes y los títulos, y los textos completos fueron seleccionados en forma independiente por 2 revisores.

Extracción de datos: los datos fueron extraídos por 2 revisores y reunidos en modelos de efectos aleatorios si el número de estudios con una comparación era suficiente. La primera variable de resultado fue dolor durante el examen oftalmológico; los resultados secundarios fueron dolor después del examen, respuesta fisiológica y eventos adversos.

Resultados: se incluyeron 29 estudios (N 1487). La anestesia tópica combinada con solución azucarada y una intervención de apoyo (por ejemplo succión no nutritiva) tuvo la más alta probabilidad de ser el tratamiento óptimo (diferencia media [intervalo de confianza 95 %] versus anestesia tópica solamente -3,67 [-5,86 a -1,47]; la superficie bajo la curva acumulativa fue de 0,86). Los resultados secundarios se informaron muy poco (2-4 estudios, N: 90-248) pero apoyaron las soluciones azucaradas con o sin intervención conjunta como lo óptimo.

Las limitaciones incluyeron la moderada heterogeneidad en la fase de reactividad de la evaluación del dolor, y heterogeneidad grave en la fase de regulación.

Conclusiones: múltiples intervenciones que incluyen las soluciones azucaradas serían probablemente el tratamiento óptimo para disminuir el dolor debido al examen ocular en los niños prematuros. Ninguna intervención fue efectiva en términos absolutos.

Comentario

La retinopatía del prematuro (ROP por sus siglas en inglés) es la principal causa de ceguera en la infancia de nuestro paía; su prevención, el diagnóstico oportuno y su tratamiento en tiempo, forman las bases para disminuir su frecuencia.

La oftalmoscopía indirecta es el método indicado para su diagnóstico; su realización por un oftalmólogo capacitado no está exenta de efectos secundarios, principalmente molestia o dolor durante el procedimiento. Diferentes conductas preventivas del dolor se han adoptado sin obtener aún resultados concluyentes.

La Guía de Práctica Clínica elaborada por el Grupo ROP Argentina (2016)[1] recomienda utilizar gotas anestésicas previo al examen oftalmológico, especialmente si se utilizará separador palpebral (blefarostato). Asimismo, el empleo de diferentes técnicas para mejorar el confort del niño durante el

examen: administración de sucrosa, contención y succión al pecho o la utilización de succión no nutritiva (chupete), suelen ser beneficiosas.

El presente meta-análisis combina 29 estudios aleatorizados (n = 1487 niños), donde se describen diferentes intervenciones indicadas para disminuir el dolor durante el examen oftalmológico.

El objetivo principal fue evaluar el dolor durante el procedimiento; los objetivos secundarios fueron la recuperación del confort posterior al examen, su respuesta fisiológica (frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno) y los eventos adversos hallados.

La heterogeneidad de los diferentes estudios resultó una debilidad al pretender establecer conclusiones.

Para evaluar el dolor se utilizó la escala PIPP[2] *(*Premature Infant Pain Profile*) prueba validada principalmente en este grupo de niños. Su alta puntuación durante el examen ocular (> 12: dolor grave) en comparación con otros procedimientos (venopuntura, obtención de muestras de talón, vacunación) inducen a pensar en la necesidad de investigar la administración de analgésicos más potentes (morfina por ejemplo), principalmente cuando se utiliza el separador palpebral.*

Los objetivos secundarios estuvieron directamente relacionados con el dolor durante el procedimiento; a mayor dolor, mayor alteración fisiológica y más prolongado el período de recuperación.

La combinación de analgésicos locales (gotas oftálmicas anestésicas) con la administración de soluciones azucaradas y la succión no nutritiva resultaron los procedimientos indicados para una mejor tolerancia al examen ocular. Se agrega la recomendación de evitar en lo posible, el uso del blefarostato. No obstante, ninguna de las intervenciones descriptas demostró una efectividad absoluta, al igual que en otras revisiones sistemáticas.[3-5]

Se recomienda desarrollar nuevas investigaciones centradas en disminuir el dolor durante la oftalmoscopía indirecta en recién nacidos con altas probabilidades de padecer ROP.

Dr. Ernesto Alda
Medico pediatra neonatólogo
Miembro del Grupo ROP Argentina
Docente de la Escuela de Medicina de la UNS - Bahía Blanca

Referencias

1. Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP). Edición 2016. [Consulta: 29 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000723cnt-guia-rop-2016.pdf
2. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. Clin J Pain. 1996; 12(1):13-22.
3. Francis K. What is best practice for providing pain relief during retinopathy of prematurity eye examinations? Adv Neonatal Care. 2016; 16(3):220-8.
4. Samra HA, McGrath JM. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review. *Adv Neonatal Care.* 2009; 9(3):99-110.
5. Sun X, Lemyre B, Barrowman N, O'Connor M. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2010; 99(3):329-34.

Archivos hace 75 años

Año XV · Abril de 1944 · Tomo XXI. Nº 4

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor: Dr. J. P. Garrahan

HEPATOMEGALIA DEL LACTANTE. SIMPATOMA SIMPATOBLASTICO (*)

POR LOS

Dres. J. P. GARRAHAN, C. RUIZ y J. M. ALBORES

Son muchas las causas que pueden provocar hepatomegalia en el lactante, causas que no siempre es fácil establecer mediante los diversos recursos de exploración clínica, radiológica y de laboratorio y no obstante el conocimiento amplio de la nosología pediátrica. De ello da idea el caso observado por nosotros.

HISTORIA CLINICA

María E. F., es una niñita de 3 meses, nacida a término, de parto normal, en el pueblo de Rauch, el 15 de agosto de 1942 con un peso de 4.200 gr. A los 5 días de edad ya les llama la atención a los padres lo abultado del abdomen, pero como progresara normalmente, recién a los 45 días se deciden a hacerla examinar por un médico, quien encuentra franca hepatomegalia. Este facultativo la mantiene en observación e indica lactato de mercurio, pero a los 3 meses, como no notara mejoría, aconseja a los padres su traslado a Buenos Aires.

El día 13 de noviembre, es decir a los 3 meses de edad, examinamos a la niña en el consultorio externo del Instituto de Pediatría del Hospital de Clínicas (Sala VI). Llama la atención el abdomen voluminoso; a la palpación se encuentra el hipocondrio derecho, el epigastrio y parte del hipocondrio izquierdo ocupado por una formación de consistencia firme, de bordes netos, no dolorosa, con todo el aspecto y forma de una hepatomegalia. No se alcanza a palpar el bazo y no parece haber líquido libre en la cavidad peritoneal; no hay red venosa superficial.

El resto del examen somático no ofrece nada de particular. Fuera del abdomen que por lo globuloso deforma el aspecto de la criatura, no se en-

(*) Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en su reunión del 16 de noviembre de 1943.

cuentra anormalidad alguna en el cráneo, tórax o miembros. Por otra uarte, ha aumentado correctamente de peso (6.400 gr.) y la madre refiere que la niña no ha tenido anorexia (está alimentada a pecho); tampoco presentó alteraciones en sus deposiciones que han sido siempre de color normal; ni se notó aspecto anormal de la orina. El color de su piel ha sido siempre rosado y en ningún momento ha presentado color ictérico.

Exámenes radiográficos de sus extremidades óseas no muestran anormalidad alguna. Las reacciones de Kline, son negativas. No hay por otra parte antecedentes familiares de valor.

Una fórmula hematológica muestra una muy discreta anemia: 3.860.000 de glóbulos rojos por mm.c., con 75 % de hemoglobina; 0.97 de valor globular y una reacción reticulocitaria de 16 ‰. En la serie blanca aparece una leucocitosis de 30.000 glóbulos por mm.c., distribuídos así: granulocitos neutrófilos 44 %; eosinófilos, 1 %; basófilos, 0 %; monocitos, 3 %; linfocitos, 52 %.

El examen de orina es completamente normal.

La glucemia en ayunas: 0.71 gr. por mil.

En resumen se trataba de una niña de tres meses de edad, de aspecto y desarrollo normal, que presentaba como único signo, una pronunciada hepatomegalia sin trastorno funcional aparente. La apirexia y el estado de la niña permitían descontar la causa infecciosa. No había síntoma de obstrucción biliar que autorizara pensar en cirrosis de tipo Hanot; por otra parte es conocida la rareza de tal sindrome en la edad del lactante. No parecía responder tampoco a una afección de órganos hematopoyéticos: no había esplenomegalia y la fórmula hematológica era prácticamente normal para la edad de la niña.

Por todo ello, nos inclinamos a pensar que nos hallábamos ante una hepatomegalia producida por tumor o por tesaurismosis.

De estas últimas, podíamos eliminar aquellas que se caracterizan por un aumento del hígado pero al mismo tiempo del bazo, lo que no sucedía en nuestra enfermita. Como es sabido ellas son: la enfermedad de Niemann-Pick, la de Gaucher, la de Hand-Schuller-Christian y la retículoendoteliosis infecciosa de Abt-Letterer, Siwe (Hand-Schuller-Christian aguda, de acuerdo a la interpretación de Walgren).

Debíamos más bien considerar ante nuestra enfermita las *tesaurismosis* caracterizadas por aumento de tamaño únicamente del hígado. En dos enfermedades ocurre eso en la glucogenosis hepática (o enfermedad de V. Gierke) y en la esteatosis hipertrófica hepática (o enfermedad de Debré y Grenet).

La *glucogenosis hepática o enfermedad de V. Gierke* se caracteriza por hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas, curva glucémica baja post-adrenalínica, shock postinsulínico, que a veces puede ser mortal, hiperlipemia e hipercolesterolemia y acetonuria. Transcurre con buen estado general aunque con desarrollo pondoestatural inferior a la edad. Es debida a la acumulación progresiva de glucógeno en el hígado, el que no puede ser transformado nuevamente en glucosa (¿alteraciones de las diastasas hepáticas, trastornos del lóbulo anterior de la hipófisis?).

La *esteatosis hipertrófica hepática o enfermedad de Debré y Grenet* muy parecida a la anterior, se diferencia sin embargo, clínicamente, de ella, por sus evolución mucho más aguda (presenta episodios con pérdida de peso e hipertermia semejantes a un proceso infeccioso). Los signos humorales son además distintos: si bien también en la enfermedad de Debré existe hipoglucemia en ayunas, en cambio la lipemia y la colesterinemia son

normales y no hay tampoco acetonuria. En cambio, la orina presenta cristales birrefringentes.

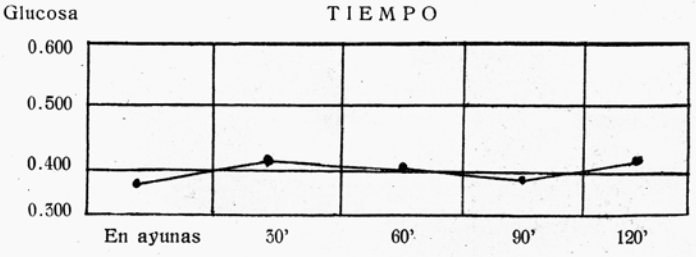
En realidad el diagnóstico de certeza entre ambas afecciones le hace sólo una biopsia del hígado: en la enfermedad de V. Gierke las células hepáticas aparecen llenas de glucógeno, en la enfermedad de Debré las células están llenas de vacuolas de grasa.

La circunstancia de haber nosotros estudiado con anterioridad un caso probable y otro seguro de enfermedad de V. Gierke, la semejanza del cuadro clínico de aquellas observaciones con la enfermita que teníamos adelante y los resultados de las nuevas investigaciones humorales que hicimos y que enseguida comentaremos, inclinaron nuestro diagnóstico hacia una probable enfermedad de V. Gierke.

En efecto, una nueva glucemia en ayunas arrojó una cifra de 0.38 gr. por mil. Y una prueba de movilización de los hidratos de carbono mediante la inyección de ¼ c.c. de adrenalina dió una curva glucémica francamente plana. (Dr. J. Morán).

PRUEBA DE MOVILIZACION DE CARBOHIDRATOS POR INYECCION DE ADRENALINA

La glucemia en ayunas, 0.381; a los 30' de la inyección, 0.423; a los 60' de la inyección, 0.401; a los 90' de la inyección, 0.387; a los 120' de la inyección, 0.406.



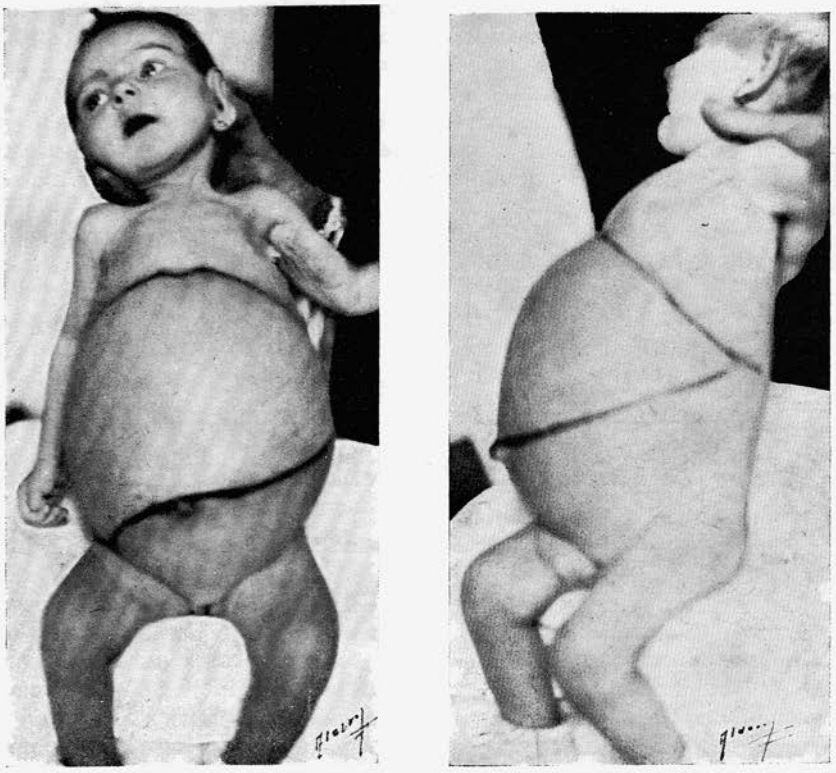
En esta situación los padres deben volver con urgencia a Rauch y retiran a la niña del Instituto, impidiéndonos proseguir las necesarias investigación. Pero a los siete días de estar en su domicilio, notan a la niña muy intranquila, con llanto persistente, insomnio, disnea y fiebre, por lo que resuelven traerla nuevamente a Buenos Aires y reinternarla.

Lo primero que llama la atención es el gran aumento que ha experimentado el abdomen que aparece fuertemente distendido, comprimiendo al tórax e impidiendo el normal juego respiratorio, siendo esta la probable causa de la disnea, ya que la auscultación pulmonar no revela alteración mayor. En la pared del abdomen se aprecia franca red venosa que no existía en los exámenes anteriores. El hígado ha aumentado evidentemente de tamaño; su borde inferior cruza ahora a dos traveses de dedo por debajo del ombligo y a ese nivel se palpa muy bien la escotadura hepática, (ver fotografía). *Sigue sin embargo, conservando su forma y consistencia normal.* El bazo no se palpa y tampoco parece haber líquido libre en la cavidad peritoneal.

Efectuamos nuevos exámenes de laboratorio. La reacción de Kline de la niña y de los padres son nuevamente negativas. La fórmula hematológica es sensiblemente igual a la anterior. El análisis de orina sigue siendo normal, sin acetona, ni glucosa, ni albúmina; no hay pigmentos biliares en ella. Exámenes sanguíneos ofrecen los siguientes resultados: Reserva alacalina, 38.1 vol. %. Proteínas totales, 4.7 gr. %; serinas, 3.5; globulinas, 1.2; fibrinógeno,

0.24. Bilirrubinemia total, 22 mgr. ‰; bilirrubinemia directa, 7.3 mgr. ‰. Colesterol total, 110 mgr. %; colesterol libre, 81.6 mgr. %; colesterol esterificado, 28.4 mgr. %. Urea en sangre, 2.02 gr. ‰.

Se efectúa nueva prueba de movilización de hidratos de carbono por la inyección de ¼ c.c. de adrenalina. La glucemia anterior a la prueba era de 0.59 gr. ‰; a los 30 minutos de la inyección la glucemia es de 0.58, a los 60 minutos 0.64, a los 90 minutos 0.72, a los 120 minutos 0.72.



Fotografía de la enfermita

Al día siguiente se realiza una prueba de tolerancia alimenticia a los hidratos de carbono haciéndosele ingerir 10 gr. de glucosa pura (peso de la niña 6.300 gr.). La glucemia, antes de la prueba, era de 0.48 gr. ‰; a los 30 minutos de ingerir la glucosa, la glucemia es de 0.46; a los 60 minutos, 1.21; a los 120 minutos, 1.36, a los 150 minutos, 1.38, a los 180 minutos, 1.44. (Dr. J. Morán). (Ver gráfico en página siguiente).

La niña permaneció internada alrededor de 10 días, evolucionando en ese tiempo hacia la caquexia; descendió 2.100 gr. a pesar de la abundante provisión de sueros, transfusiones, etc. Hubo gran irregularidad en la curva febril, diarreas y vómitos; en los últimos días apareció ictericia franca. Durante esos días se reiteraron los exámenes sanguíneos que ofrecieron datos similares a los señalados más arriba. En orina se pudieron apreciar lipoides birrefringentes. También se pudo realizar una biopsia del hígado (Dres. Magalhaes y Piombo): a través de la incisión paramediana umbilical apareció una superficie hepática irregular con pequeñas rugosidades de tamaño

variable entre un grano de mijo y un garbanzo, de color amarillento que daban al tacto una sensación cartilaginosa pudiéndose extraer dos pequeños trozos cuneiformes del borde hepático para su examen histológico.

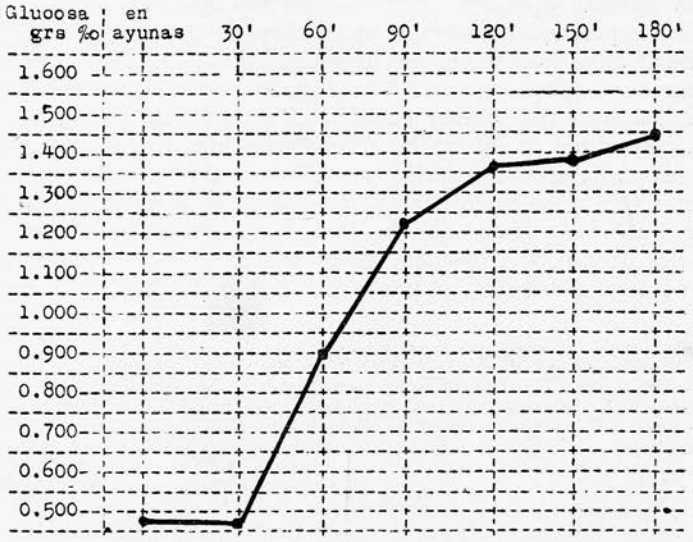


Gráfico citado en la página anterior

Al fallecer la niña no pudo realizarse autopsia por convenio previo con los padres, pero a través de la anterior herida operatoria pudo extraerse un gran trozo de tejido hepático para su mejor examen anátomopatológico.

Los nuevos exámenes realizados en el reingreso de la niña y la evolución aguda de su proceso hicieron inclinar nuestro diagnóstico, más bien hacia una esteatosis hipertrófica hepática de Debré y Grenet que a una enfermedad de V. Gierke. Obligaron a pensar así, la colesterolemia y la lipemia normales, la ausencia de acetona en la orina, la presencia de cristaloides birrefringentes y al mismo tiempo, el aumento de la bilirrubinemia indirecta y directa. Esa era nuestra impresión clínica, sin descartar sin embargo, la posibilidad de la existencia del tumor, pero como se verá enseguida el examen de la biopsia y el que se pudo realizar postmortem estableció el diagnóstico indudable de simpatoma simpatoblástico.

Anatomía patológica

(Informe del Dr. Jorge Porto, Profesor adjunto de la Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de Bs. Aires)

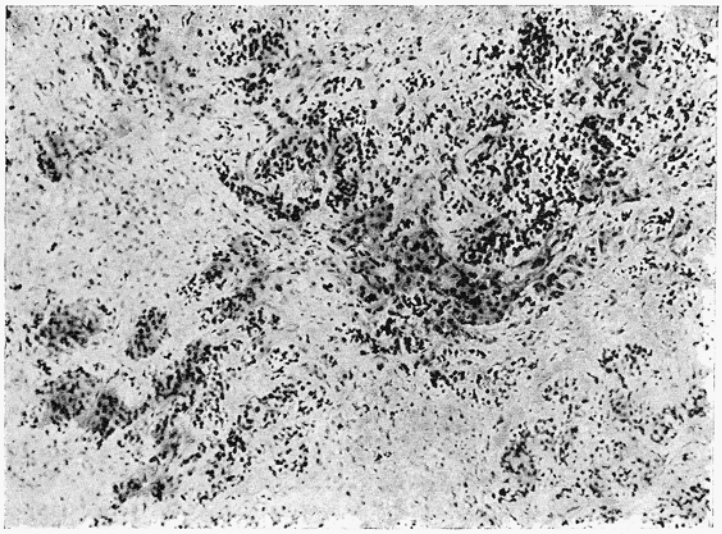
La autopsia pudo realizarse sólo parcialmente.

El hígado, de coloración blanquecina, bordes afilados, presentaba una superficie irregular, debida a la presencia de formaciones nodulares de tamaño variable, entre 1 y 3 centímetros, que confluyen dejando ver sólo escasas porciones de parénquima hepático. Al corte es duro y presenta el mismo aspecto que en la superficie.

El examen microscópico revela que el parénquima hepático está prácticamente sustituido por formaciones neoplásticas que se disponen formando

cordones, nódulos y lóbulos que en su expansión han aprisionado al parénquima hepático. Las trabéculas de Remak aparecen comprimidas, los sinusoides vasculares han desaparecido, siendo presumible su existencia solamente por algunos eritrocitos y leucocitos. Las células hepáticas han perdido su forma normal, aparecen pequeñas, redondeadas, habiendo perdido las relaciones recíprocas, el núcleo es en la mayoría de ellas, picnótico. Numerosas células hepáticas presentan degeneración grasa, bien demostrable en los preparados teñidos con el Sudán III. En su proceso de expansión, las células neoplásicas comprimen también al sistema canalicular excretor, llegando a comprimir y obstruir los conductillos biliares completamente.

La neoplasia está constituída por células de núcleo grande, con carioteca bien nítida y en el interior la cromatina se dispone en forma de un grueso grumo con puentes que lo unen con gránulos más pequeños. Con los métodos de tinción corrientes, no es posible poner en evidencia el citoplasma de estos elementos, es por esto que los nódulos tubulares aparecen



Fotomicrografía de una sección del hígado mostrando la invasión metastática

como núcleos aislados por espacios claros. No se han observado cariocinesis en las células neoplásicas, existen también aunque en menor número, elementos pequeños, de núcleo paquicromático muy semejantes a los linfocitos.

En los espacios perinodulares, existen fibrillas que en parte se colorean con los métodos específicos del tejido conectivo, pero la mayoría se colorea en rosa con la hematoxilina fosfotúngstica de Mallory, por lo que se debe presumir que se trata de neurofibrillas. Existen zonas en las que además de los elementos fibrilares, se observan células de Schwann. La búsqueda de elementos cromafines dió resultados negativos.

El método de impregnación argéntica de Cajal revela en el interior de los nódulos neoplásicos, corpúsculos nerviosos monopolares, bipolares, con prolongaciones en T y multipolares. Los cilindroejes de estos elementos se dirigen hacia la periferia de los acúmulos celulares, constituyendo el conjunto de ellos verdaderos nervios, que como hemos visto anteriormente, poseen en algunas zonas elementos que constituyen la vaina de Schwann.

Con la impregnación de Cajal es posible visualizar en el interior de los trayectos nerviosos, la terminación libre de los cilindroejes en crecimiento, presentan la forma de mazas o anillos ya clásica.

Por la existencia de células nerviosas diferenciadas correspondería hacer el diagnóstico de neuroblastoma, pero creemos mejor encuadrarlo dentro de los simpatomas simpatoblásticos, pues predominan en la tumoración los elementos jóvenes (neuroblastos) y la designación está de acuerdo con la evolución clínica del caso.

Como la autopsia pudo realizarse sólo parcialmente no nos fué posible examinar las glándulas suprarrenales, pero por la disposición anatómica de las metástasis, la naturaleza de las células tumorales y la evolución clínica, creemos que como en todos los casos anteriormente descriptos, el punto de partida tumoral está localizado en las glándulas suprarrenales.

(Agradecemos la valiosa colaboración del Dr. Porto).

COMENTARIO

Los simpatomas del hígado pueden originarse a expensas de inclusiones celulares embrionarias del tipo de los hemarcioblastos (estudiados en nuestro país por el Prof. Andrés Bianchi), o bien —y esto ocurre con mucho mayor frecuencia— constituyen metástasis de un tumor originado en la zona medular de la suprarrenal derecha. Puede tratarse de tumores simpáticos formados por células indiferenciadas (simpatogónico), o poco diferenciadas (simpatoblástico), o diferenciadas (simpatocítico).

En la evolución de estos tumores, no se cumpliría siempre, el principio que establece una relación entre diferenciación celular y grado de benignidad o malignidad de la neoplasia. En los casos de Lombard y Montpellier, Wilmoth, Bertrand y Patel, Cervini, Lazcano González y Waissmann, no obstante el carácter de tumor histológicamente benigno (células diferenciadas), los enfermos tuvieron metástasis, cosa que significa malignidad. En estas metástasis, las células nerviosas son capaces de reproducirse, lo que llama la atención, si se tiene en cuenta que la célula nerviosa diferenciada carece, según se acepta, de capacidad reproductora.

Pero, según parece, puede ocurrir que el tumor primitivo sea histológica y clínicamente maligno, dando metástasis que evolucionen hacia la forma celular diferenciada (simpatocítica). Por otra parte, estas aparentes contradicciones y confusiones, pueden explicarse teniendo en cuenta que en estos tipos de tumores existen zonas en las que resulta casi imposible establecer sus verdaderas características histológicas.

Los tumores que nos ocupan y el cuadro clínico que determinan, son conocidos de muy larga data. Pero su naturaleza, no obstante haber sido sospechada por Virchow hace 80 años, y por Wrigth en 1910 —quien propuso el término de neuroblastoma— no fué reconocido por los clínicos si no en los últimos 25 años.

En 1919 en "Archives de Medecine des Enfants", Comby comenta

en una de sus clásicas "Revue General", lo relativo a "El neuroblastoma simpático", refiriendo la bibliografía, sobre todo estadounidense. En Francia, es después del trabajo belga de Meunier (1927), que se difunde el conocimiento de la afección.

Llegó así a aclararse la naturaleza de los cuadros clínicos: uno llamado tipo Pepper, caracterizado por la gran hepatomegalia, de comienzo precoz en el lactante y de evolución rápida; otro tipo Hutchinson, más tardío, de evolución más lenta, que afecta en forma dominante al esqueleto cráneofacial.

Ambos procesos tienen evolución desfavorable, y el primero —tipo Pepper— lleva a la muerte en breve plazo. Sin embargo, en los últimos tiempos se ha comprobado que los simpatomas son radiosensibles, y se han publicado casos (Wyatt y Farber), de curación, aun del tipo Pepper mediante la radioterapia precoz.

La descripción de Pepper data de 1901; pero él consideró entonces que se trataba de un sarcoma. Y así les ocurrió ulteriormente a muchos observadores, mientras no se afinó la investigación histológica.

Por lo general la gran hepatomegalia es debida a metástasis de un tumor suprarrenal. Pero no es posible en la mayoría de los casos comprobar clínicamente la existencia de tal localización. De ahí que, para el pediatra, el simpatoma tipo Pepper, plantea un problema que no tiene fácil solución, a saber: causa de una hepatomegalia en un niño que no presenta otros síntomas. Y debe acentuarse que ese hígado enorme que aloja tantas metástasis tumorales se mostró liso, completamente liso y regular a la palpación en nuestro caso y en otros publicados.

He aquí algunas características clínicas del proceso:

a) *Iniciación*: Puede hacerse en edad muy temprana: en uno de los casos de Cervini se inicia a los 10 días; en el de Pellerano, examinado por primera vez a los 4 meses, la hepatomegalia databa de mucho antes; en el nuestro los padres ya habían observado a los 5 días de edad, el gran abdomen.

b) *Características semiológicas de la hepatomegalia*: Aumento regular del tamaño de la víscera, con absoluta conservación de su forma.

c) *Evolución*: Se puede establecer la existencia de dos etapas. La primera, de duración variable, aunque generalmente corta, muy pocos meses, se caracteriza por el buen estado general del niño, su tolerancia alimenticia normal, su regular aumento de peso. El hígado aumenta progresivamente de tamaño sin alteraciones evidentes del funcionamiento del hepatón (no hay ictericia, ausencia de pigmentos biliares y urobilina en orina, etc.). Es en esta etapa que puede ponerse en evidencia un trastorno del metabolismo de los glúcidos. Es necesario efectuar varias determinaciones de la glucemia, estando el niño en ayunas, pues las cifras

de la misma presentan variaciones cuya explicación exacta no ha sido bien dada. Es por ello que en este período resulta difícil establecer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de V. Gierke o la esteatosis hipertrófica hepática. En la segunda etapa cambia el cuadro clínico: aparece hipertemia, pérdida de peso, ascitis, ictericia; los exámenes de orina y sangre revelan alteración más o menos profunda del funcionamiento hepático; la evolución se hace entonces rápidamente aguda, hacia la caquexia y la muerte.

En nuestro caso se justificó que pensáramos temporariamente en la posibilidad de glucogenosis hepática o de esteatosis hipertrófica de Debré, mientras el estado general fué discreto y teniendo en cuenta la hipoglucemia y el resultado de la prueba de la adrenalina.

Debe ponerse de relieve el carácter tan particular de la curva de tolerancia de glucosa —obtenida por nosotros— cuya explicación más satisfactoria sería la siguiente: absorción lenta y acúmulo en la sangre por falta de fijación en la célula hepática (hepatocitos invadidos por el tumor).

En cuanto al resultado de la prueba de la adrenalina puede justificárselo, considerando que dichas células no contenían prácticamente glucógeno, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Von Gierke, en la cual tal sustancia está en exceso, pero muy fijada a los hepatocitos. Estos, en nuestro caso, como lo reveló el estudio histológico, estaban invadidos en casi su totalidad por elementos simpatoblásticos, hecho que da sólidas bases a la hipótesis que acabamos de emitir para explicar el resultado de las citadas pruebas en nuestro caso.

La biopsia medular (medulograma), puede revelar la presencia de elementos confundibles con los de la serie mieloidea (Kato y Walhter), cosa que puede llevar a un error de diagnóstico, sólo transitorio si se estudia debidamente el caso. Esto ocurrió en otro caso (tipo Hutchinson), recientemente observado en nuestro Instituto, caso que será presentado por los Dres. Magalhaes y Lascano González.

Por último, queremos recalcar, que si bien es cierto que no es rara la casuística sobre simpatoma tipo Pepper, en la mente de muchos médicos de niños, no se ha grabado aún la noción —netamente pediátrica— de la hepatomegalia —regular y lisa— debida al simpatoma. Y se explica, considerando que, tratados como el de Finkelstein (1938), tan nutrido y erudito, no consideran dicha posibilidad al estudiar el diagnóstico de las hepatomegalias. Será necesario, por lo tanto, destacar en lo sucesivo dicha noción al tratar la semiología clínica del lactante.

BIBLIOGRAFIA

1. *Acuña M., Bonduel A. A., Albores J. M.* Enfermedad de von Gierke. "Arch. Argent. de Ped.", 1942; 17, 291.—2. *Bülbring E.* Ueber das Dosärtige neuroblastom des Sympathicus. "Virchows Arch.", 1928; 268, 300.—3. *Cervini P., Lazcano González J. C. y Waissmann M.* Simpatoma simpatocítico retroperitoneal con metástasis

hepática. "Arch. Argent. de Ped.", 1942; 17, 564.—4. *Cervini P., Morán L. M. y Sánchez Basso N. O.* Simpatoma embrionario de suprarrenal derecha. Metástasis hepática. (Tipo Pepper). "Arch. Argent. de Ped.", 1942; 17, 390.—5. *Cibils Aguirre R., Brachetto Brian D., Casco C. M. y Tahier J. A.* Compresión medular determinada por un simpatogonioma subdural cervical. "Arch. Argent. de Ped.", 1941; 16, 132.—6. *Comby J.* Neuroblastoma sympathicum. "Arch de Med. des Enf.", 1919; 22, 142.—7. *Drouineau M. G.* Sur un cas de sympathome embryonnaire. Tesis de París, 1927.—8. *Finkelstein H.* Tratado de las enfermedades del lactante. Edit. "Labor", 1941, pág. 771.—9. *Herxheimer T.* Ueber Tumoren des Nebennieres markes insbesondere das neuroblastoma sympathicun. "Ziegler's Beiträge", 1914; 57, 113. —10. *Kato K., Wachter H. E.* Adrenal sympathicoblastoma in children, with special reference to biopsy of sternal marrow and of metastatic nodule in skull. "Journ. of Ped.", 1938; 12, 449.—11. *Lesne E., Clement R., Jacquet J. y Heraux A.* Sympathome embryonnaire avec métastase dans le foie chez un nourrison. "Bull. Soc. Ped. de Paris", 1926; 24, 408.—12. *Lombard P. y Montpellier J.* Deux cas de tumeur du sympathique abdominal che les enfants. Simpathome surrenal ganglioneuromalin. "Memoire Academie de Chirurg.", 1937, 63, 914.—13. *Masson P.* Les neuromens ganglionaire du argnd sympathique. Tesis de París, 1909.—14. *Meunier M.* Le neuroblastoma sympathique. "Arch. de Med. des Enf.", 1927; 30, 569.—15. *Neri A.* Su un cas de simpatogonioma. "Arch. Ital. di Anat. e Istol. Pat.", 1934; 5, 929.—16. *Pellerano J. C.* Simpatoma simpatogónico. "Arch. Argent. de Ped.", 1943; 19, 224. —17. *Pepper W.* A study of congenital sarcoma of the liver and suprarrenal. "Journ. Am. Med. Sc.", 1901; 121, 287.—18. *Ruiz C.* Sobre un probable caso de hepatomegalia glicogénica. (Enf. de v. Gierke) en un niño de dos años. "Arch. Argent. de Ped.", 1937; 8, 1018.—19. *Santa María J. C. y Bolognese D.* Simpatoma abdominal en el lactante. "Rev. Soc. de Ped. de Rosario", 1939; 4, 1.—20. *Saphir O.* Congenital simpathicoblastoma of the suprarrenal. "Arch. of Path. and Labor. Med.", 1927; 4, 207.—21. *Scott E. y Oliver M. T.* Sympathetic tumors of the adrenal medula. "Am. Journ. Cancer", 1933; 3, 396.—22. *Spangenberg J. J., Munist L. y Fernández Luna D.* Simpatoma embrionario de origen suprarrenal de tipo Pepper. "Rev. de Med. y Ciencias Afines", 1940; 2, 688.—23. *Spreng A.* Ein fall von neuroblastoma sympathicum embryonale Typus Pepper oder congenitalien Sympathogoniom. "Schw. med. Wchsr.", 1936; 2, 17.—24. *Volpe A., Marcos J. R. y Negro R. C.* Neuroblastoma simpatogónico suprarrenal en un lactante de un mes y medio. "Arch. de Ped. del Uruguay", 1940; 11, 89.—25. *Wilmoth, Bertrand y Patel.* Cit. por Lombard y Montpellier.—26. *Wyatt G. M. and Farber S.* Neuroblastoma sympatheticun roentgenological appearances and radiation treatment. "Am. J. Roentgenol", 1941; 46, 485.

Evaluación de la diuresis osmolar como estrategia para incrementar la sensibilidad diagnóstica de la injuria renal aguda

Estimado Editor:

La diuresis constituye el parámetro clínico funcional renal más importante y simple de obtener de la práctica clínica, tanto en el paciente adulto como pediátrico.[1]

Habitualmente se evalúa de la diuresis la magnitud de su flujo (volumen emitido por unidad de tiempo), considerándose entonces una diuresis insuficiente (oliguria) a un flujo urinario ≤ 17 ml/hora (400 ml/dia), y una diuresis excesiva (poliuria) a un flujo urinario ≥ 125 ml/hora (3000 ml/dia).[2]

Sin embargo, existe una forma de evaluar la diuresis, que resulta incluso más apropiada desde el punto de vista fisiológico, y que se basa en la determinación de la excreción osmolar urinaria del paciente o diuresis osmolar.[3] Este parámetro se basa en el hecho de que existe una estrecha relación entre la cantidad de osmoles que debe excretar diariamente el organismo por vía urinaria, la concentración de osmoles en orina y la diuresis osmolar, es decir el volumen urinario requerido para efectuar dicha excreción de osmoles. Esta relación se ve expresada por la siguiente ecuación:[3]

Diuresis osmolar = excreción osmolar urinaria diaria/concentración osmolar urinaria.

Así por ejemplo, según esta ecuación, dado que un individuo que ingiere una dieta occidental requiere excretar diariamente por vía urinaria alrededor de 750 mOsm (600-900 mOsm), si su osmolaridad urinaria fuese 400 mOsm/L, entonces su diuresis osmolar debería ser: 78 (± 16) ml/hora, es decir 1,875 ± 0,4 L/dia.

1,875 L/día (78 ml/hora) = 900 mOsm/día/400 mOsm/L

Esto implica que si en este paciente, cuya diuresis osmolar debería ser 78 ± 16 ml/hora (1,875 ml/día), se llegase a documentar un flujo urinario > 94 ml/hora (2256 ml/día), estaríamos en presencia de una poliuria relativa, mientras que si se detectarse un flujo urinario < 63 ml/hora (1512 ml/día) estaríamos en presencia de una oliguria relativa, independientemente del criterio clásico empleado (flujo urinario) para definir poliuria (≥ 3000 ml/día) u oliguria (≤400 ml/día).

Desde ya habría que determinar primeramente cual sería la carga osmolar que el paciente a evaluar requiere excretar diariamente por vía urinaria, ya que existen estados clínicos (eg: catabólicos, etc.) donde dicha carga puede ser mayor de la estándar (600-900 mOsm/día).

Por esta razón, proponemos que en todas aquellas situaciones clínicas que habitualmente requieren de una adecuada evaluación de la diuresis, ya sea para el diagnóstico temprano o el monitoreo de una injuria renal aguda (IRA), no se evalúe meramente el flujo urinario del paciente sino sobre todo cuál sería su diuresis osmolar, a fin de poder determinar si coincide con su flujo urinario, y poder detectar así con mayor antelación la aparición de una IRA, ya sea ésta secundaria a un incipiente daño glomerular (oliguria relativa) o túbulo-intersticial (poliuria relativa secundaria a diabetes insípida nefrogénica).

Concluimos, que la evaluación de la diuresis osmolar sería de suma utilidad para lograr el diagnóstico temprano y monitoreo de la injuria renal aguda en el paciente crítico, ya sea adulto como pediátrico. ■

Dr. Carlos G. Musso,[a,b]
Mg. Henry Gonzalez-Torres[c,d] *y*
Dr. Gustavo Aroca-Martinez[c,d]

a. Departamento de Fisiología. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
b. Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
c. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.
d. Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

REFERENCIAS

1. Rennke H, Denker B. Renal pathophysiology. The essentials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Clarkson M, Magee C, Brenner B. The kidney. Philadelphia: Saunders; 2008.
3. Halperin M, Goldstein M. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999.

Omisión de cita bibliográfica

Sr. Director:

He leído el artículo *"Deficiencia de vitamina A y factores asociados en niños preescolares de la periferia de la ciudad de La Plata"*, que fuera publicado recientemente por Disalvo y col.[1]

Me llama la atención que los autores comparan sus resultados con los de algunos países de América latina, pero omiten citar y discutir el primer estudio realizado en nuestro país en 1999 (con apoyo de UNICEF) sobre deficiencia de Vitamina A, publicado por Escobal, Lejarraga y col. "*Déficit de Vitamina A en una población infantil*

de alto riesgo social en Argentina" en *Archivos Argentinos de Pediatría* de 1999.[2]

Es una lástima que con las facilidades de búsqueda de información científica disponible, haya autores argentinos que ignoren la producción científica local, sobre todo en lo que respecta a un tema sobre el cual hay escasa información.

Atentamente,

Horacio Lejarraga
Profesor Honorario, Universidad de Buenos Aires

1. Disalvo L, Varea A, Matamorros N, Malpeli A, et al. Deficiencia de vitamina A y factores asociados en niños preescolares de la periferia de la ciudad de La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):19-25.
2. Escobal N, Lejarraga H, Reybaud M, Picasso P, et al. Déficit de Vitamina A en una población Infantil de alto riesgo social en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 1999;97(5):291-9".

En respuesta

Sr Editor

Apreciamos el comentario del Dr. Horacio Lejarraga y coincidimos en que hubiera sido importante considerar dicha referencia. Sin embargo la revisión que se hizo para la preparación del texto y la discusión de resultados se basó en la búsqueda de artículos de los últimos años en PubMed, Lilacs y SciELO. En el año 1999 *Archivos Argentinos de Pediatría* no estaba indexado en estas bases y el artículo lamentablemente no apareció.

Sin duda hubiese sido interesante hacer referencia de ese estudio para observar la evolución desde esos años a la actualidad. Lo que muestran los resultados de aquel estudio es que la prevalencia de la deficiencia de vitamina era igualmente elevada y mostraba que en la muestra de Buenos Aires era de 26 % (muy similar a lo que muestran nuestros resultados), en Chaco 32 % y en Corrientes 46 %.

No fue nunca nuestra intención no hacer referencia a datos nacionales.

Bioq. Liliana Disalvo
Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri",
Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires.

Día mundial del riñón 2019
World Kidney Day 2019

Estimado editor

En nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón (WKD) 2019, le presentamos directamente un manuscrito titulado "Carga, acceso y disparidades en la enfermedad renal", el Editorial oficial de WKD para 2019.

Creemos que este documento proporciona un excelente resumen y justificación para WKD 2019, con el enfoque en la cobertura de salud universal para la enfermedad renal.

Se estima que 850 millones de personas en todo el mundo tienen algún tipo de enfermedad renal. A pesar de una gran carga de enfermedad renal en etapa terminal (ESKD, por sus siglas en inglés) en países de ingresos bajos y medios, aproximadamente el 80% de los pacientes de diálisis y trasplantes del mundo viven en Europa, Japón o América del Norte.

El tema de este año ofrece una excelente oportunidad para resaltar la carga de la enfermedad renal y las disparidades en el acceso a la atención de los pacientes con enfermedad renal, así como para atraer más atención al tema. En su 14ª campaña, el Día Mundial del Riñón promueve la salud renal para todos en todas partes. El editorial está coescrito por Deidra Crews, Aminu Bello y Gamal Saadi, en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón.

Esperamos programar la publicación del manuscrito con la edición de febrero o marzo de su revista, por lo que se publicará cerca del Día Mundial del Riñón el 14 de marzo de 2019. Tenga en cuenta que el artículo está bajo embargo hasta febrero de 2019 y se presentará. simultáneamente a una amplia gama de revistas médicas, incluidas las principales revistas de nefrología.

Este manuscrito lo escriben todos los años los nefrólogos que trabajan para la campaña de forma voluntaria. No reciben subvenciones ni premios, pero dedican su tiempo a la valiosa causa que esta campaña defiende. El Día Mundial del Riñón no está en condiciones de pagar ninguna tarifa; por lo tanto, también estamos pidiendo una exención de cuotas. Como reflejo del apoyo mundial para este evento internacional, el editorial WKD 2018 se publicó en más de 50 revistas de todo el mundo. Estoy seguro de que usted aprecia por qué solicitamos una exención de tarifa completa.

Esperamos contar con usted en 2019. Envíe toda la correspondencia relacionada con este

documento a Jo-Ann Donner en la sede de WKD: jdonner@theisn.org.

Gracias de antemano por su consideración y apoyo para el Día Mundial del Riñón 2019.

Sinceramente suyo,

Philip Kam Tao Li
International Society of Nephrology
Co-chair, International Steering Committee,
World Kidney Day
Dr. Guillermo Garcia
International Kidney Foundations,
Co-chair, International Steering Committee,
World Kidney Day

Evaluation of osmolar diuresis as a strategy to increase diagnostic sensitivity in acute kidney injury

Dear Editor:

Diuresis constitutes the most important and simple clinical parameter of renal function obtained from clinical practice, both in adult and pediatric patients.[1] Usually from diuresis is evaluated the magnitude of its flow (volume emitted per unit of time), considering as insufficient diuresis (oliguria) a urinary flow ≤ 17 ml/hour (400 ml/day), and as excessive diuresis (polyuria) a urinary flow ≥ 125 ml/hour (3000 ml/day).[2]

However, there is a way to evaluate diuresis different from that, which is even the most appropriate from a physiological point of view, and that is to determine the patient´s urine osmolar excretion or osmolar diuresis. This parameter is based on the fact that there is a close relationship among the amount of osmoles that the organism has to excrete daily through urine, urinary osmol concentration, and the urinary flow necessary to achieve this osmol excretion (osmolar diuresis). This relationship is expressed by the following equation:

osmolar diuresis = urinary osmolar daily excretion/urine osmolar concentration

For instance, based on the above mentioned equation, since an individual on a Western diet requires a daily urine excretion of around 750 mOsm (600-900 mOsm), if his urinary osmolarity is 400 mOsm/L, then his osmolar diuresis should be: 78 (± 16) ml/hour (1.875 ± 0.4 L/day).

1.875 L/day (78 ml/hour) = 750 mOsm/day/400 mOsm/L

This implies that, if in this patient whose expected osmolar diuresis is 78 ± 16 ml/hour (1.875 ± 400 ml/day), a urinary flow > 94 ml/hour (2256 ml/day) would be a relative polyuria, whereas a urinary flow < 63 ml/hour (1512 ml/day) would be a relative oliguria, regardless of the classical criterion used (urinary flow) to define polyuria (≥ 3000 ml/day) and oliguria (≤ 400 ml/day).

Of course, it would be necessary to determine first what would be the osmolar load that the patient to evaluate requires to excrete daily by urine, since there are clinical states (eg: catabolic, etc.) where the osmolar load to be excreted can be higher than the standard (600-900 mOsm/day).

For this reason, we propose here that in all those clinical situations that usually require an adequate evaluation of diuresis, such as the early detection or monitoring of acute kidney injury (AKI), should not be merely evaluated the patient´s urinary flow but mainly the patient´s osmolar diuresis. In this sense, if patient´s osmolar diuresis does not coincide with his urinary flow, and early AKI could be suspected, either secondary to an early glomerular injury (relative oliguria) or tubulo-interstitial injury (relative polyuria secondary to nephrogenic diabetes insipidus).

We conclude that the evaluation of osmolar diuresis could be extremely useful to achieve early diagnosis and monitoring of acute kidney injury in the critical adult or pediatric patients. ■

Carlos G. Musso, MD. PhD.[a,b]
Henry Gonzalez-Torres, Mg.[c,d]
y Gustavo Aroca-Martinez[c,d]

a. Department of Physiology. University Institute. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.
b. Aging Biology Unit. Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.
c. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.
d. Simon Bolivar University. Barranquilla, Colombia.

REFERENCES

1. Rennke H, Denker B. Renal pathophysiology. The essentials. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Clarkson M, Magee C, Brenner B. The kidney. Philadelphia: Saunders; 2008.
3. Halperin M, Goldstein M. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999.

World Kidney Day 2019

Dear Editor:

On behalf of the World Kidney Day (WKD) 2019 Steering Committee, we are submitting to you directly a manuscript entitled – 'Burden, Access, and Disparities in Kidney Disease' - the official WKD Editorial for 2019.

We believe this paper provides an excellent summary and rationale for WKD 2019, with the focus on the universal health coverage for kidney disease.

850 million people worldwide are now estimated to have some form of kidney disease. Despite a heavy burden of End Stage Kidney Disease (ESKD) in low- and middle-income countries, approximately 80% of the world's dialysis and transplant patients live in Europe, Japan, or North America.

This year's theme offers an excellent opportunity to highlight the burden of kidney disease and disparities in access to care for kidney disease patients, as well as to attract more attention to the issue. In its 14th campaign, World Kidney Day promotes Kidney Health for Everyone Everywhere.

The editorial is co-written by Deidra Crews, Aminu Bello, and Gamal Saadi, on behalf of the World Kidney Day Steering Committee.

We hope to time the publication of the manuscript with the February or March issue of your journal, so it will be published close to World Kidney Day on March 14th, 2019. Please note that the article is under embargo until February 2019 and is being submitted simultaneously to a wide range of medical journals, including leading nephrology journals.

This manuscript is written every year by nephrologists working for the campaign on a voluntary basis. They receive neither grants nor prizes yet dedicate their time to the valuable cause that this campaign champions. World Kidney Day is not in a position to pay any fee; therefore, we are also asking for a fee waiver.

As a reflection of the worldwide support for this international event, the WKD 2018 editorial was published in over 50 journals worldwide. I am sure you appreciate why we ask for a complete fee waiver.

We hope to count on you in 2019.

Please address all correspondence related to this paper to Jo-Ann Donner at WKD headquarters: jdonner@theisn.org. Thank you in advance for your consideration and support for World Kidney Day 2019.

Sincerely yours,

Professor Philip Kam Tao Li
International Society of Nephrology
Co-chair, International Steering Committee,
World Kidney Day
Dr. Guillermo Garcia Garcia
International Federation of Kidney Foundations
Co-chair, International Steering Committee,
World Kidney Day

Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018

Update on vaccines: 2018 recommendations

Comité Nacional de Infectología

RESUMEN

A partir del año 1974, cuando se estableció el Programa Ampliado de Inmunizaciones en las Américas, la cantidad de muertes y discapacidades por enfermedades infecciosas disminuyó de manera considerable gracias a las vacunas aplicadas. Inicialmente, se incluyeron cuatro vacunas que protegían contra seis enfermedades (tuberculosis, difteria, coqueluche, tétanos, polio y sarampión), y, a través de los años, al incorporar nuevas vacunas, aumentaron considerablemente las tasas de cobertura.

La Sociedad Argentina de Pediatría tuvo un rol destacado en la incorporación de nuevas vacunas y, en la actualidad, hay uno de los calendarios de vacunación más completos del mundo, lo que permite mejorar los niveles de desigualdad e inequidad en salud pública.

Teniendo en cuenta el rol que tiene el pediatra en la toma de decisiones, el Comité Nacional de Infectología, junto con comités de filiales, elaboró un documento sobre actualizaciones y recomendaciones de 2018 acerca de polio, rotavirus, neumococo, meningococo, virus del papiloma humano, varicela, gripe, dengue y coqueluche.

Palabras clave: *actualización, vacunas, pediatría.*

ABSTRACT

Beginning in 1974, the date on which the Expanded Program on Immunization was established in the Americas, the number of deaths and disabilities due to certain infectious diseases decreased considerably thanks to universally applied vaccines. A program that initially included four vaccines that protected against six diseases (tuberculosis, diphtheria, pertussis, tetanus, polio and measles) was consolidated, over the years, by incorporating new vaccines and significantly raising coverage rates.

The Sociedad Argentina de Pediatría (Argentine Society of Pediatrics), as a leader of opinion, played a leading role in the incorporation of new vaccines, currently reaching one of the most complete vaccination calendars in the world, which improves the levels of inequality and inequity in public health.

Taking into account the significant role of the pediatrician in decision-making, the National Committee of Infectious Diseases, together with the Subsidiary Committees, prepared a document on updates and recommendations for 2018 on Polio, Rotavirus, Pneumococcus, Meningococcus, Human Papillomavirus, Chickenpox, Flu, Dengue vaccines and Whooping Cough.

Key words: *update, vaccines, pediatrics.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S37

Cómo citar: Comité Nacional de Infectología. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 2:S37-S119.

Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento

Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. Classification, diagnosis and management

Comité Nacional de Neumonología

RESUMEN

Las enfermedades intersticiales pulmonares en la infancia, a las que algunos autores se refieren como enfermedades difusas del pulmón, constituyen un grupo de entidades que se caracteriza por la remodelación del intersticio y de los espacios aéreos distales. Mientras algunas entidades tienen pocos síntomas y evolucionan naturalmente en forma favorable, otras pueden ser letales. Su etiología es muy variada e incluye formas de causa genética, origen infeccioso, asociadas a enfermedades sistémicas, fármacos y algunas son de causa desconocida.

El desarrollo de estudios genéticos permite, actualmente, diagnosticar un grupo de patologías y, en ocasiones, evitar la biopsia pulmonar. Su tratamiento incluye diferentes drogas inmunosupresoras e inmunomoduladores, sobre todo, corticoides e hidroxicloroquina, que tienen el objetivo de reducir la inflamación y prevenir los fenómenos de remodelación y la fibrosis.

Este consenso está enfocado en los niños menores de 2 años, debido a que la mayoría de las nuevas entidades descritas recientemente se manifiestan a esta edad.

Palabras clave: *enfermedades intersticiales, enfermedades pulmonares difusas, surfactantes, lactantes, biopsia pulmonar.*

ABSTRACT

Childhood interstitial lung diseases, which some authors refer to as diffuse diseases of the lung, constitute a group of entities that are characterized by remodeling of the interstitium and distal airspaces that cause disturbances of gas exchange in the lungs.

While some entities have few symptoms and naturally evolve favorably, others are potentially lethal. Its etiology is very varied, including forms of genetic cause, infectious origin, associated with systemic diseases, drugs and some remain of unknown origin.

At present, the development of genetic testing allows diagnosing a group of pathologies, avoiding sometimes a lung biopsy. Its treatment includes different immunosuppressive and immunomodulatory drugs, mainly corticosteroids and hydroxychloroquine, which aim to reduce inflammation, stabilize the disease and prevent the phenomena of remodeling and fibrosis.

This consensus is focused on children under 2 years of age, because most of the new entities recently described are manifested at this age.

Key words: *interstitial lung diseases, diffuse pulmonary diseases, surfactant, infants, lung biopsy.*

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S120

Cómo citar: Comité Nacional de Neumonología. Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019;117Supl 2:S120-S134.